

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Truvada 200 mg/245 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (což odpovídá tenofoviri disoproxili fumaras 300 mg nebo tenofovirum 136 mg).

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 91 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Modrá potahovaná tableta tvaru tobolky o rozměrech 19 mm x 8,5 mm, na jedné straně je vyraženo „GILEAD“ a na druhé straně „701“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### *Léčba infekce HIV-1:*

Přípravek Truvada je v kombinované antiretrovirové terapii indikován k léčbě dospělých s infekcí *HIV-1* (viz bod 5.1).

Přípravek Truvada je rovněž indikován k léčbě dospívajících s infekcí *HIV-1* a rezistencí k NRTI nebo toxicitami, kde není možné použití látek první volby (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

#### *Preexpoziční profylaxe (PrEP):*

Přípravek Truvada je v kombinaci s bezpečnějšími sexuálními praktikami indikován k preexpoziční profylaxi ke snížení rizika pohlavně získané infekce *HIV-1* u dospělých a dospívajících s vysokým rizikem (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Použití přípravku Truvada má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

#### Dávkování

*Léčba infekce HIV-1 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 35 kg:* Jedna tableta jednou denně.

*Prevence infekce HIV-1 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 35 kg:* Jedna tableta jednou denně.

Pro léčbu infekce *HIV-1* jsou k dispozici samostatné přípravky obsahující emtricitabin a tenofovir-disoproxil pro případ, že bude nutné přerušit léčbu nebo úprava dávkování jedné ze složek přípravku Truvada. Údaje o těchto léčivých přípravcích najdete v příslušných souhrnech údajů pro tyto přípravky.

Jestliže se vynechá jedna dávka přípravku Truvada a uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má se co nejdříve užít přípravek Truvada a vrátit se k normálnímu rozvrhu dávkování. Jestliže se vynechá dávka přípravku Truvada a uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, a je téměř čas pro užití další dávky, vynechaná dávka se nemá užít, ale je třeba se vrátit k obvyklému rozvrhu dávkování.

Jestliže se objeví do 1 hodiny po užití přípravku Truvada zvracení, je třeba užít další tabletu. Jestliže se zvracení objeví po více než 1 hodině po užití přípravku Truvada, další dávka se užít nemá.

#### Zvláštní populace

*Starší populace:* Není potřeba žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

*Porucha funkce ledvin:* Emtricitabin a tenofovir jsou eliminovány renální exkrecí a expozice emtricitabinu a tenofoviru je vyšší u jedinců s renální dysfunkcí (viz body 4.4 a 5.2).

#### Dospělí s poruchou funkce ledvin:

U jedinců s clearance kreatininu (CrCl) < 80 ml/min se přípravek Truvada má používat pouze v případě, že potenciální přínos převažuje možné riziko. Viz Tabulka 1.

**Tabulka 1: Doporučené dávkování u dospělých s poruchou funkce ledvin**

	<b>Léčba infekce HIV-1</b>	<b>Preexpoziční profylaxe</b>
Lehká porucha funkce ledvin (CrCl 50-80 ml/min)	Omezené množství údajů z klinických studií podporuje podávání dávky jednou denně (viz bod 4.4).	Omezené množství údajů z klinických studií podporuje podávání dávky jednou denně u jedinců, kteří nejsou infikováni HIV-1 s CrCl 60–80 ml/min. Použití se nedoporučuje u jedinců, kteří nejsou infikováni HIV-1 s CrCl < 60 ml/min, protože u této populace nebyl přípravek studován (viz body 4.4 a 5.2).
Sřadně těžká porucha funkce ledvin (CrCl 30-49 ml/min)	Na základě modelů farmakokinetických údajů s jednorázovou dávkou emtricitabinu a tenofovir-disoproxil u jedinců, kteří nejsou infikováni HIV s různým stupněm poruch funkce ledvin, se doporučuje podávání každých 48 hodin (viz bod 4.4).	U této populace se nedoporučuje.
Těžká porucha funkce ledvin (CrCl <30 ml/min) a hemodialyzovaní pacienti	Nedoporučuje se, protože odpovídající redukce dávky nelze dosáhnout pomocí kombinované tablety.	U této populace se nedoporučuje.

#### Pediatrická populace s poruchou funkce ledvin:

Používání u jedinců do 18 let a poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz bod 4.4).

*Porucha funkce jater:* U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace:*

Bezpečnost a účinnost přípravku Truvada u dětí ve věku do 12 let nebyly stanoveny (viz bod 5.2).

## Způsob podání

Perorální podání. Preferováno je užívání přípravku Truvada společně s jídlem.

Potahované tablety je možné rozpustit v přibližně 100 ml vody, pomerančového nebo hroznového džusu a ihned užít.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Užívání pro preexpoziční profylaxi u jedinců s neznámým nebo pozitivním stavem HIV-1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Pacienti s HIV-1 obsahujícím mutace

Pacienti s HIV-1 obsahujícím mutaci K65R, kteří již byli léčeni antiretroviroty, nemají přípravek Truvada užívat (viz bod 5.1).

#### Celková strategie prevence infekce HIV-1

Přípravek Truvada není vždy účinný při prevenci HIV-1. Doba nástupu ochrany po zahájení užívání přípravku Truvada není známa.

Přípravek Truvada má být používán k preexpoziční profylaxi pouze jako součást celkové strategie prevence infekce HIV-1, včetně použití jiných preventivních opatření proti HIV-1 (např. důsledné a správné používání kondomů, znalost stavu HIV-1, pravidelné testování jiných sexuálně přenosných infekcí).

#### *Riziko rezistence u pacientů s nezjištěnou infekcí HIV-1:*

Přípravek Truvada se má používat pouze ke snížení rizika získání infekce HIV-1 u jedinců, u kterých bylo potvrzeno, že jsou HIV negativní (viz bod 4.3). Během užívání přípravku Truvada k preexpoziční profylaxi je nutné jedince v pravidelných intervalech opakovaně testovat na negativitu HIV (nejméně jednou za 3 měsíce) použitím kombinovaného testu antigen/protilátka.

Přípravek Truvada samotný nepředstavuje kompletní režim léčby infekce HIV-1 a u osob s nezjištěnou infekcí HIV-1, kteří užívají pouze přípravek Truvada, se objevily HIV-1 rezistentní mutace.

Existují-li klinické symptomy odpovídající akutní virové infekci a podezření na nedávnou expozici virem HIV-1 (< 1 měsíc), použití přípravku Truvada musí být odloženo nejméně o jeden měsíc a před zahájením preexpoziční profylaxe přípravkem Truvada je nutné znovu ověřit stav HIV-1.

#### *Význam dodržování dávkování:*

Účinnost přípravku Truvada při snižování rizika nákazy HIV-1 silně souvisí s dodržováním dávkování, jak bylo prokázáno na základě měřitelné hladiny léčiva v krvi (viz bod 5.1). Jedinci, kteří nejsou infikováni HIV-1, mají být v častých intervalech poučeni, že musí přesně dodržovat denní doporučené dávkovací schéma přípravku Truvada.

#### Pacienti infikováni virem hepatitidy B nebo C

U pacientů infikovaných HIV-1s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří užívají antiretrovirovou terapii, existuje zvýšené riziko vzniku těžkých a případně i fatálních jaterních nežádoucích účinků. Lékaři mají vzít v úvahu současné pokyny pro léčbu HIV infekce u pacientů souběžně infikovaných virem hepatitidy B (HBV) nebo hepatitidy C (HCV).

U pacientů s infekcí HBV nebo HCV nebyla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Truvada pro preexpoziční profylaxi.

V případě souběžné antivirové terapie hepatitidy B nebo C si přečtěte také příslušné souhrny údajů o přípravcích pro tyto léčivé přípravky. Přečtěte si také část *Použití s ledipasvirem a sofosbuvirem nebo sofosbuvirem a velpatasvirem* níže.

Tenofovir-disoproxil je indikován k léčbě HBV a emtricitabin prokázal účinnost proti HBV ve farmakodynamických studiích, ale bezpečnost a účinnost přípravku Truvada nebyla specificky stanovena u pacientů s chronickou infekcí HBV.

Přerušeni léčby přípravkem Truvada může být u pacientů infikovaných HBV spojeno se závažnou akutní exacerbací hepatitidy. Pacienti infikovaní HBV, kteří přeruší léčbu přípravkem Truvada, musí být pozorně klinicky i laboratorně sledováni po dobu několika měsíců po ukončení léčby. Pokud je to vhodné, je možné obnovit léčbu hepatitidy B. U pacientů s pokročilým jaterním onemocněním nebo cirhózou jater se přerušeni léčby nedoporučuje, protože exacerbace hepatitidy po ukončení léčby může vést k dekompenzaci jater.

### Onemocnění jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Truvada nebyla stanovena u pacientů s významnou poruchou jater. Farmakokinetika tenofoviru byla studována u pacientů s poruchou funkce jater a úprava dávkování není nutná. Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater. Na základě minimálního jaterního metabolismu emtricitabinu a jeho vylučování ledvinami je nepravděpodobné, že by u pacientů s poruchou funkce jater byla nutná úprava dávkování přípravku Truvada (viz body 4.2 a 5.2).

U pacientů infikovaných HIV-1 s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy, CART*) projevuje zvýšená četnost abnormalit funkce jater a tyto pacienty je třeba sledovat obvyklým způsobem. Prokáže-li se u těchto pacientů zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušeni nebo vysazení léčby.

### Účinky na funkci ledvin a na kosti u dospělých

#### *Účinky na funkci ledvin*

Emtricitabin a tenofovir jsou vylučovány primárně ledvinami kombinací glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece. V souvislosti s používáním tenofovir-disoproxilu bylo hlášeno selhání ledvin, poruchy funkce ledvin, zvýšení hladiny kreatininu, hypofosfatemie a proximální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu) (viz bod 4.8).

#### *Sledování funkce ledvin*

Před začátkem léčby nebo před preexpoziční profylaxí přípravkem Truvada se doporučuje provést výpočet clearance kreatininu u všech osob.

U osob bez renálních rizikových faktorů se doporučuje sledovat funkci ledvin (clearance kreatininu a hladina sérových fosfátů) po dvou až čtyřech týdnech užívání, po třech měsících užívání a každé tři až šest měsíců.

U osob s rizikem onemocnění ledvin je nutné častější sledování funkce ledvin.

Přečtěte si také část *Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky* níže.

#### *Postup při renálních abnormalitách u pacientů infikovaných HIV-1*

Je-li u pacientů užívajících přípravek Truvada hladina sérových fosfátů < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) nebo je-li clearance kreatininu snížena na < 50 ml/min, má se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči

(viz bod 4.8, proximální tubulopatie). U pacientů, u kterých clearance kreatininu klesla pod 50 ml/min nebo hladina sérových fosfátů klesla pod 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), se má také zvážit přerušeni léčby přípravkem Truvada. Přerušeni léčby přípravkem Truvada se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

Renální bezpečnost přípravku Truvada byla u pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) studována pouze ve velmi omezené míře. U pacientů s clearance kreatininu mezi 30–49 ml/min se doporučuje upravit interval mezi dávkami (viz bod 4.2). Omezené množství údajů z klinických studií naznačuje, že prodloužený interval mezi dávkami není optimální a může mít za následek zvýšenou toxicitu a možnou neadekvátní odpověď. V další malé klinické studii podskupina pacientů s clearance kreatininu mezi 50 a 60 ml/min, kteří užívali tenofovir-disoproxil v kombinaci s emtricitabinem každých 24 hodin, měli 2–4krát vyšší expozici tenofoviru a zhoršení funkce ledvin (viz bod 5.2). Proto je potřeba v případě užívání přípravku Truvada u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min pečlivě vyhodnotit přínosy a rizika léčby a je nutné pozorně sledovat funkci ledvin. Dále je nutné pozorně sledovat klinickou odpověď na léčbu u pacientů užívajících přípravek Truvada v prodloužených intervalech mezi dávkami. Užívání přípravku Truvada se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u pacientů, kteří vyžadují hemodialýzu, protože odpovídající redukce dávky nelze dosáhnout pomocí kombinované tablety (viz body 4.2 a 5.2).

#### *Postup při renálních abnormalitách u preexpoziční profylaxe*

Přípravek Truvada nebyl studován u jedinců, kteří nejsou infikováni HIV-1 a mají clearance kreatininu < 60 ml/min, a proto se jeho podávání u této populace nedoporučuje. Je-li u osob užívajících přípravek Truvada za účelem preexpoziční profylaxe hladina sérových fosfátů < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) nebo je-li clearance kreatininu snížena na < 60 ml/min, má se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). U osob, u kterých clearance kreatininu klesla na < 60 ml/min nebo hladiny sérových fosfátů klesly < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), se má také zvážit přerušeni léčby přípravkem Truvada. Přerušeni léčby přípravkem Truvada se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

#### *Účinky na kosti*

Kostní abnormality, jako je osteomalacie, které se mohou projevit jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí a které mohou občas přispívat ke vzniku zlomenin, mohou souviset s proximální renální tubulopatií vyvolanou tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.8).

Existuje-li podezření na kostní abnormality nebo jsou zjištěny kostní abnormality, má být zajištěna příslušná konzultace.

#### *Léčba infekce HIV-1*

Snížení kostní hustoty (*bone mineral density*, BMD) bylo u tenofovir-disoproxilu pozorováno v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích trvajících až 144 týdnů u pacientů infikovaných HIV nebo HBV. Tyto poklesy BMD se obvykle zlepšily po přerušeni léčby.

V jiných studiích (prospektivní a průřezové) bylo nejvýraznější snížení BMD pozorováno u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem v rámci léčebného režimu obsahujícího potencovaný inhibitor proteázy. Celkově s ohledem na kostní abnormality spojené s tenofovir-disoproxilem a omezení dlouhodobých údajů o dopadu tenofovir-disoproxilu na zdraví kostí a riziko zlomenin mají být u pacientů s osteoporózou nebo s anamnézou zlomenin kostí zváženy jiné dostupné terapeutické režimy.

#### *Preexpoziční profylaxe*

V klinických studiích s jedinci, kteří nejsou infikováni HIV-1, byl pozorován mírný pokles BMD. Ve studii s 498 muži se změny v BMD ve srovnání s výchozími hodnotami pohybovaly od -0,4 % do -1,0 % v celkovém proximálním femuru, páteři, krčku a trochanteru femuru u mužů užívajících denně profylakticky přípravek Truvada (n = 247) oproti skupině užívající placebo (n = 251).

## Účinky na funkci ledvin a na kosti u pediatrické populace

Dlouhodobé účinky tenofovir-disoproxilenu na ledviny a kosti během léčby infekce HIV-1 u pediatrické populace a údaje o dlouhodobých účincích přípravku Truvada na ledviny a kosti při použití pro preexpozici profylaxi u neinfikovaných dospívajících nejsou zcela jasné (viz bod 5.1). Kromě toho nelze plně zaručit reverzibilitu renální toxicity po ukončení podávání tenofovir-disoproxilenu k léčbě infekce HIV-1 nebo po ukončení podávání přípravku Truvada pro preexpozici profylaxi.

Pro zvážení poměru přínosu/rizika použití přípravku Truvada při léčbě infekce HIV-1 nebo při preexpozici profylaxi u jednotlivých případů, rozhodnutí o vhodném sledování během léčby (včetně rozhodnutí ukončit léčbu) a zvážení potřeby suplementace se doporučuje multidisciplinární přístup.

Při použití přípravku Truvada pro preexpozici profylaxi se má při každé návštěvě znovu posoudit stav pacientů, aby bylo jisté, že jsou i nadále ohroženi vysokým rizikem infekce HIV-1. Riziko infekce HIV-1 má být zváženo s ohledem na možné účinky dlouhodobého užívání přípravku Truvada na ledviny a na kosti.

### *Účinky na funkci ledvin*

V klinické studii GS-US-104-0352 byly hlášeny nežádoucí účinky odpovídající proximální renální tubulopatii u pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 2 až < 12 let (viz body 4.8 a 5.1).

### *Sledování funkce ledvin*

Funkce ledvin (clearance kreatininu a hladina sérových fosfátů) má být vyhodnocena před zahájením podávání přípravku Truvada pro léčbu infekce HIV-1 nebo pro preexpozici profylaxi a během léčby má být sledována stejně jako u dospělých (viz výše).

### *Postup při renálních abnormalitách*

Je-li u pediatrických pacientů užívajících přípravek Truvada hladina sérových fosfátů < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), má se funkce ledvin do jednoho týdne znovu vyhodnotit, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). Vznikne-li podezření na abnormální funkci ledvin nebo je zjištěna abnormální funkce ledvin, má být zajištěna konzultace s nefrologem a má se zvážit přerušování užívání přípravku Truvada. Přerušování užívání přípravku Truvada se má také zvážit v případě progresivního zhoršení funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

### *Souběžné podávání a riziko renální toxicity*

Platí stejná doporučení jako u dospělých (viz níže Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky).

### *Porucha funkce ledvin*

Používání přípravku Truvada u jedinců mladších než 18 let s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz bod 4.2). Léčba přípravkem Truvada se nemá zahajovat u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin a má být přerušena u pediatrických pacientů, u kterých se objeví porucha funkce ledvin během užívání přípravku Truvada.

### *Účinky na kosti*

Použití tenofovir-disoproxilenu může způsobit snížení BMD. Účinky změn BMD, ke kterým došlo v souvislosti s podáváním tenofovir-disoproxilenu, na dlouhodobý stav kostí a riziko zlomenin v budoucnosti jsou nejisté (viz bod 5.1).

Pokud byly u jakýchkoli pediatrických pacientů během užívání přípravku Truvada zjištěny kostní abnormality nebo existuje-li podezření na kostní abnormality, má být zajištěna konzultace s endokrinologem a/nebo nefrologem.

## Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem.

U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování hladin lipidů a glukózy v krvi je třeba dodržovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

#### Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipázemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvažena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

#### Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

#### Oportunní infekce

U pacientů, kterým je podáván přípravek Truvada nebo kteří podstupují jinou antiretrovirovou terapii, se mohou i nadále vyvíjet oportunní infekce nebo mohou nastat jiné komplikace HIV infekce. Proto mají být pod klinickým dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s nemocemi souvisejícími s HIV.

#### Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

#### Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

Přípravek Truvada se nemá užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků (viz bod 4.5). Je-li současně užívání přípravku s nefrotoxickými látkami nezbytné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden.

U pacientů infikovaných HIV-1 užívajících tenofovir-disoproxil a s rizikovým faktorem pro renální dysfunkci byly po zahájení léčby vysokými dávkami nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) nebo kombinací více NSAID pozorovány případy akutního renálního selhání. Pokud je přípravek Truvada podáván současně s NSAID, je nutné odpovídajícím způsobem sledovat funkci ledvin.



U pacientů léčených tenofovir-disoproxilem v kombinaci s ritonavirem nebo kobicistatem potencovanými inhibitory proteázy bylo hlášeno vyšší riziko poruchy funkce ledvin. U těchto pacientů je nutné pečlivé sledování funkce ledvin (viz bod 4.5). U pacientů infikovaných HIV-1 s renálními rizikovými faktory má být souběžné podávání tenofovir-disoproxilu s potencovaným inhibitorem proteázy pečlivě vyhodnoceno.

Přípravek Truvada nemá být podáván současně s jinými léčivými přípravky, které obsahují emtricitabin, tenofovir-disoproxil, tenofovir-alafenamid nebo jiná cytidinová analoga, jako je lamivudin (viz bod 4.5). Přípravek Truvada nemá být podáván současně s adefovir-dipivoxilem.

*Použití s ledipasvirem a sofosbuvirem, sofosbuvirem a velpatasvirem nebo sofosbuvirem, velpatasvirem a voxilaprevirem*

Bylo prokázáno, že současné podávání tenofovir-disoproxilu a ledipasviru/sofosbuviru, sofosbuviru/velpatasviru nebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru má za následek zvýšení plazmatických koncentrací tenofoviru, zejména pokud se používá současně s režimem léčby HIV obsahující tenofovir-disoproxil a přípravek optimalizující farmakokinetiku (ritonavir nebo kobicistat).

Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití s ledipasvirem/sofosbuvirem, sofosbuvirem/velpatasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku nebyla stanovena. Je třeba zvážit možné přínosy a rizika související se současným podáváním, zejména u pacientů se zvýšeným rizikem dysfunkce ledvin. Pacienti užívající ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir a současně tenofovir-disoproxil v kombinaci s potencovaným inhibitorem HIV proteázy mají být sledováni z důvodu nežádoucích účinků souvisejících s tenofovir-disoproxilem.

*Souběžné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu*

Souběžné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Terapie trojicí nukleosidů

Existují údaje o vysoké míře virologického selhání a o výskytu rezistence, obojí v časném stadiu, když byl tenofovir-disoproxil podáván současně s lamivudinem a abakavirem, stejně jako s lamivudinem a didanosinem v dávkovacím režimu jednou denně. Lamivudin a emtricitabin si jsou strukturálně velmi podobné a farmakokinetika a farmakodynamika těchto dvou látek je rovněž podobná. Proto mohou být při podávání přípravku Truvada s třetím nukleosidovým analogem pozorovány stejné problémy.

### Starší populace

Přípravek Truvada nebyl zkoumán u osob starších 65 let. Snížená funkce ledvin je u osob starších 65 let pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při podávání přípravku Truvada starším osobám.

### Další složky

Přípravek Truvada obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Protože přípravek Truvada obsahuje emtricitabin a tenofovir-disoproxil, mohou se u přípravku Truvada objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny u těchto látek jednotlivě. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Ustálená farmakokinetika emtricitabinu a tenofoviru nebyla ovlivněna při souběžném podávání emtricitabinu a tenofovir-disoproxilů oproti jejich samostatnému podávání.

*In vitro* studie a klinické farmakokinetické studie interakcí ukázaly, že jsou málo pravděpodobné interakce emtricitabinu a tenofovir-disoproxilů s jinými léčivými přípravky zprostředkované CYP450.

### Současné podávání se nedoporučuje

Přípravek Truvada nemá být podáván současně s jinými léčivými přípravky, které obsahují emtricitabin nebo tenofovir-disoproxil, tenofovir-afafenamid nebo jiná cytidinová analoga, jako je lamivudin (viz bod 4.4). Přípravek Truvada se nemá současně podávat s adefovir-dipivoxilem.

*Didanosin*: Současné podávání přípravku Truvada a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4 a Tabulka 2).

*Léčivé přípravky eliminované ledvinami*: Emtricitabin a tenofovir jsou primárně eliminovány ledvinami. Současné podávání přípravku Truvada s léčivými přípravky, které snižují funkci ledvin nebo u kterých dochází ke kompetici o aktivní tubulární sekreci (např. cidofovir), může proto zvyšovat sérové koncentrace emtricitabinu, tenofoviru a/nebo současně podávaných léčivých přípravků.

Přípravek Truvada se nemá užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoických léčivých přípravků. Některé příklady zahrnují aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir nebo interleukin-2, nejsou však omezeny jen na tyto léčivé přípravky (viz bod 4.4).

### Další interakce

Interakce mezi přípravkem Truvada nebo jeho jednotlivými složkami a jinými léčivými přípravky jsou uvedeny v Tabulce 2 níže (nárůst je označen „↑“, snížení „↓“, beze změny „↔“, dvakrát denně „b.i.d.“ a jednou denně „q.d.“). Jsou-li k dispozici, jsou v závorkách uvedeny 90 % intervaly spolehlivosti.

**Tabulka 2: Interakce mezi přípravkem Truvada nebo jeho jednotlivými složkami a jinými léčivými přípravky**

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
<b>ANTIINFECTIVA</b>		
<b>Antiretrovirotika</b>		
<b>Inhibitory proteázy</b>		
Atazanavir /Ritonavir/Tenofovir-disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 až ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 až ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 až ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir-disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir-disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 až ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 až ↑ 66)	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
<b>NRTI</b>		
Didanosin/Tenofovir-disoproxil	Současné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu má za následek 40-60 % zvýšení systémové expozice didanosinu.	Současné podávání přípravku Truvada a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Didanosin/Emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Zvýšená systémová expozice didanosinu může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu. Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy fatální. Současné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu v denní dávce 400 mg bylo spojováno s významným snížením počtu buněk CD4, pravděpodobně z důvodu intracelulární interakce zvyšující hladinu fosforylovaného (tj. aktivního) didanosinu. Snížení dávky didanosinu na 250 mg současně podávané s tenofovir-disoproxilem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací léčby HIV-1 infekce.
Lamivudin/Tenofovir-disoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% až ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 až ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 až ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 až ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Lamivudin a přípravek Truvada se nemají podávat současně (viz bod 4.4).
Efavirenz/Tenofovir-disoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 až ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 až ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 až ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 až ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	Není nutná žádná úprava dávkování efavirenzu.
<b>ANTIINFECTIVA</b>		
<b>Antivirotika k léčbě hepatitidy B (HBV)</b>		
Adefovir-dipivoxil/Tenofovir-disoproxil	Adefovir-dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 až ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13 až ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 až ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 až ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	Adefovir-dipivoxil a přípravek Truvada se nemají podávat současně (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
<b>Antivirotika k léčbě hepatitidy C (HCV)</b>		
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.)+ Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.)+ Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 až ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68% (↑ 54 až ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118% (↑ 91 až ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 až ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 až ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 až ↑ 64)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 až ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47% (↑ 38 až ↑ 57)</p>	<p>Zvýšené koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, ledipasviru/sofosbuviru a atazanaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití s ledipasvirem/sofosbuvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Jestliže nejsou k dispozici jiné alternativy, má být tato kombinace podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.)+ Atazanavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.)+ Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 až ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 až ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34 až ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 až ↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64% (↑ 54 až ↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59% (↑ 49 až ↑ 70)</p>	<p>Zvýšené koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, ledipasviru/sofosbuviru a atazanaviru/ritonaviru mohou potencionovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití s ledipasvirem/sofosbuvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Jestliže nejsou k dispozici jiné alternativy, má být tato kombinace podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.)+ Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 až ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 až ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 až ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 až ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 až ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 až ↑ 197)</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxiem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 až ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91% (↑ 74 až ↑ 110)</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxiem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 až ↑ 71) C<sub>max</sub>: ↑ 61% (↑ 51 až ↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ 115% (↑ 105 až ↑ 126)</p>	<p>Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxiem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).</p>



Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 37 až ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 až ↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 41 až ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301% (↑ 257 až ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 20 až ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29% (↑ 15 až ↑ 44)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 43 až ↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 31 až ↑ 48)</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a atazanaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 až ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38% (↓ 46 až ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% (↓ 35 až ↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 až ↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 45 až ↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52% (↑ 45 až ↑ 59)</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 až ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41% (↓ 51 až ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% (↓ 41 až ↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 43 až ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% (↑ 27 až ↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a lopinaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21% (↓ 58 až ↑ 48)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 až ↑ 45) C<sub>max</sub>: ↑ 46% (↑ 39 až ↑ 54) C<sub>min</sub>: ↑ 70% (↑ 61 až ↑ 79)</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 až ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 až ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 až ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 až ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 až ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 až ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 až ↑ 143)</p>	V případě současného podávání sofosbuviru/velpatasviru a efavirenzu se očekává pokles plazmatických koncentrací velpatasviru. Současné podávání sofosbuviru/velpatasviru s režimy obsahujícími efavirenz se nedoporučuje.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 až ↑ 46) C<sub>max</sub>: ↑ 44% (↑ 33 až ↑ 55) C<sub>min</sub>: ↑ 84% (↑ 76 až ↑ 92)</p>	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 až ↑ 10)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 až ↑ 16)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% (↑ 8 až ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Není nutná žádná úprava dávkování.
Ribavirin /tenofovir-disoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 až ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 11 až ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Není nutná žádná úprava dávkování ribavirinu.
<b>Antivirotika proti herpesviru</b>		
Famciklovir/Emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 až ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 22 až ↑ 11) C <sub>min</sub> : NC  Emtricitabin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 až ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 20 až ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Není nutná žádná úprava dávkování famcikloviru.
<b>Antimykobakteriální přípravky</b>		
Rifampicin/Tenofovir-disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 až ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16% (↓ 22 až ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15% (↓ 12 až ↓ 9)	Není nutná žádná úprava dávkování.
<b>PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE</b>		
Norgestimát/Ethinylestradiol/Tenofovir-disoproxil	Norgestimát: AUC: ↓ 4% (↓ 32 až ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 27 až ↑ 24) C <sub>min</sub> : NC  Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 až ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13 až ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9 až ↑ 6)	Není nutná žádná úprava dávkování norgestimátu/ethinylestradiolu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
<b>IMUNOSUPRESIVA</b>		
Takrolimus/Tenofovir-disoproxil/Emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 až ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↓ 3 až ↑ 9) C <sub>min</sub> : NC Emtricitabin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 až ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17 až ↓ 5) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 až ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13% (↑ 1 až ↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	Není nutná žádná úprava dávkování takrolimu.
<b>NARKOTICKÁ ANALGETIKA</b>		
Methadon/Tenofovir-disoproxil	Methadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 až ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 až ↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	Není nutná žádná úprava dávkování methadonu.

NC = nevypočtené

N/A = neuplatňuje se

<sup>1</sup> Údaje získané ze současného podávání s ledipasvirem/sofosbuvirem. Střídavé podávání (po 12 hodinách) poskytlo podobné výsledky.

<sup>2</sup> Hlavní cirkulující metabolit sofosbuviru.

<sup>3</sup> Studie provedená s přidáním voxilapreviru v dávce 100 mg k dosažení expozičních předpokládaných u pacientů infikovaných HCV

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Údaje získané z velkého souboru těhotných žen (více než 1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu spojené s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem. Studie reprodukční toxicity na zvířatech s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Proto podávání přípravku Truvada během těhotenství lze zvážit, pokud je to nezbytně nutné.

##### Kojení

Bylo prokázáno, že se emtricitabin a tenofovir vylučují do lidského mateřského mléka. Informace o účincích emtricitabinu a tenofoviru na novorozence/děti jsou nedostatečné. Proto se přípravek Truvada během kojení nemá podávat.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

##### Fertilita

O účincích přípravku Truvada u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxilu na fertilitu.



## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Jedinci mají být informováni o tom, že při léčbě jak emtricitabinem, tak tenofovir-disoproxilem byly zaznamenány stavy závratě.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí profilu bezpečnosti

*Infekce HIV-1:* Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u dospělých v otevřené randomizované klinické studii (GS-01-934, viz bod 5.1), které možná nebo pravděpodobně souvisejí s emtricitabinem a/nebo tenofovir-disoproxilem, byly nauzea (12 %) a průjem (7 %). Bezpečnostní profil emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu v této studii byl konzistentní s předchozími zkušenostmi s těmito látkami, když každá z nich byla podávána s jinými antiretrovirovými léky.

*Preexpoziční profylaxe:* Ve dvou randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích (iPrEx, Partners PrEP), ve kterých byl přípravek Truvada podáván jedenkrát denně jako preexpoziční profylaxe 2 830 dospělým, kteří nebyli infikováni HIV-1, nebyly hlášeny žádné nové nežádoucí účinky v souvislosti s přípravkem Truvada. Pacienti byli dále sledováni po dobu s mediánem 71 týdnů, resp. 87 týdnů. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem ve studii iPrEx ve skupině s přípravkem Truvada byla bolest hlavy (1 %).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií a zkušeností získaných po uvedení na trh s pacienty, kteří byli infikováni HIV-1, které pravděpodobně souvisejí s léčbou složkami přípravku Truvada, jsou uvedeny v Tabulce 3 dále, v rozdělení podle orgánových systémů a frekvence. V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ) nebo vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ).

**Tabulka 3: Tabulkový přehled nežádoucích účinků spojovaných s jednotlivými složkami přípravku Truvada na základě zkušeností z klinických studií a zkušeností po uvedení na trh**

Frekvence	Emtricitabin	Tenofovir-disoproxil
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>		
Časté:	neutropenie	
Méně časté:	anemie <sup>2</sup>	
<i>Poruchy imunitního systému:</i>		
Časté:	alergické reakce	
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>		
Velmi časté:		hypofosfatemie <sup>1</sup>
Časté:	hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie	
Méně časté:		hypokalemie <sup>1</sup>
Vzácné:		laktátová acidóza
<i>Psychiatrické poruchy:</i>		
Časté:	insomnie, abnormální sny	
<i>Poruchy nervového systému:</i>		
Velmi časté:	bolest hlavy	závratě
Časté:	závratě	bolest hlavy

Frekvence	Emtricitabin	Tenofovir-disoproxil
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>		
Velmi časté:	průjem, nauzea	průjem, zvracení, nauzea
Časté:	zvýšená hladina amylázy včetně zvýšené hladiny pankreatické amylázy, zvýšená hladina sérové lipázy, zvracení, bolest břicha, dyspepsie	bolest břicha, břišní distenze, flatulence
Méně časté:		pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>		
Časté:	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy v séru (AST) a/nebo zvýšená hladina alaninaminotransferázy v séru (ALT), hyperbilirubinemie	zvýšení aminotransferáz
Vzácné:		jaterní steatóza, hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>		
Velmi časté:		vyrážka
Časté:	vezikulo-bulózní vyrážka, pustulózní vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, vyrážka, svědění, kopřivka, změna barvy kůže (zvýšená pigmentace) <sup>2</sup>	
Méně časté:	angioedém <sup>3</sup>	
Vzácné:		angioedém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>		
Velmi časté:	zvýšená kreatininkináza	
Časté:		snížení kostní hustoty
Méně časté:		rhabdomyolýza <sup>1</sup> , svalová slabost <sup>1</sup>
Vzácné:		osteomalácie (projevující se jako bolest kostí a občas přispívající ke vzniku fraktur) <sup>1,3</sup> , myopatie <sup>1</sup>
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>		
Méně časté:		zvýšení hladiny kreatininu, proteinurie, proximální renální tubulopatie včetně Fanconioho syndromu
Vzácné:		selhání ledvin (akutní a chronické), akutní tubulární nekróza, nefritida (včetně akutní intersticiální nefritidy) <sup>3</sup> , nefrogenní diabetes insipidus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>		
Velmi časté:		astenie
Časté:	bolest, astenie	

<sup>1</sup> Tento nežádoucí účinek může vzniknout jako následek proximální renální tubulopatie. Pokud toto onemocnění není přítomno, není považován za kauzálně související s podáváním tenofovir-disoproxil.

<sup>2</sup> Při podávání emtricitabinu dětským pacientům byla častá anémie a velmi častá změna barvy kůže (zvýšená pigmentace).

<sup>3</sup> Tento nežádoucí účinek byl identifikován po uvedení na trh, avšak v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích u dospělých nebo klinických studiích s emtricitabinem u dětských pacientů s infekcí HIV nebo v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích s tenofovir-disoproxiem nebo programu s rozšířeným přístupem k tenofovir-disoproxilů pozorován nebyl. Kategorie frekvence byla odhadnuta podle statistického výpočtu založeného na celkovém počtu pacientů, kteří užívali emtricitabin v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (n = 1 563) nebo tenofovir-disoproxil v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích a s rozšířeným přístupem k tenofovir-disoproxilů (n = 7 319).

### Popis vybraných nežádoucích účinků

*Poruchy funkce ledvin:* Protože přípravek Truvada může způsobit poškození ledvin, doporučuje se sledování funkce ledvin (viz bod 4.4). Proximální renální tubulopatie se obecně vyřešila nebo zlepšila po ukončení léčby tenofovir-disoproxiem. U některých pacientů, kteří byli infikováni HIV-1, se však clearance kreatininu úplně nevyřešila i přes přerušování léčby tenofovir-disoproxiem. Pacienti s rizikem poruchy funkce ledvin (jako jsou pacienti s výchozími renálními rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo pacienti léčení současně nefrotoxickými léky) mají zvýšené riziko neúplného obnovení funkce ledvin i přes ukončení léčby tenofovir-disoproxiem (viz bod 4.4).

*Laktátová acidóza:* Byly hlášeny případy laktátové acidózy u tenofovir-disoproxilu podávaného samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky. Pacienti s predispozičními faktory, jako jsou pacienti s dekompenzovaným jaterním onemocněním nebo pacienti užívající současně podávané léky, o nichž je známo, že vyvolávají laktátovou acidózu, jsou ve zvýšené míře ohroženi závažnou laktátovou acidózou během léčby tenofovir-disoproxilem, včetně fatálních následků.

*Metabolické parametry:* Během antiretrovirové léčby se mohou zvyšovat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

*Syndrom imunitní reaktivity:* Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

*Osteonekróza:* Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

### Pediatrická populace

Hodnocení nežádoucích účinků souvisejících s emtricitabinem je založeno na poznatcích ze třech pediatrických studií (n = 169), v nichž byli léčeni emtricitabinem v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami pediatrickí pacienti s infekcí HIV-1 ve věku 4 měsíce až 18 let dosud neléčení (n = 123) a pacienti již léčení (n = 46). Vedle nežádoucích účinků hlášených u dospělých se v klinických hodnoceních u pediatrických pacientů častěji než u dospělých vyskytla anémie (9,5 %) a změna barvy kůže (31,8 %) (viz bod 4.8 *Tabulkový přehled nežádoucích účinků*).

Hodnocení nežádoucích účinků souvisejících s užíváním tenofovir-disoproxilu je založeno na dvou randomizovaných studiích (studie GS-US-104-0321 a GS-US-104-0352) se 184 pediatrickými pacienty infikovanými HIV-1 (ve věku 2 až < 18 let), kteří po dobu 48 týdnů dostávali léčbu tenofovir-disoproxilem (n = 93) nebo placebo/aktivní kontrolu (n = 91) v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky pozorované u pediatrických pacientů léčených tenofovir-disoproxilem byly shodné s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích s tenofovir-disoproxilem u dospělých (viz body 4.8 *Tabulkový přehled nežádoucích účinků* a 5.1).

U pediatrických pacientů bylo hlášeno snížení BMD. U dospívajících infikovaných HIV-1 (ve věku 12 až < 18 let) bylo Z-skóre BMD pozorované u jedinců léčených tenofovir-disoproxilem nižší než u jedinců dostávajících placebo. U dětí infikovaných HIV-1 (ve věku 2 až 15 let) bylo Z-skóre BMD pozorované u jedinců, kteří byli převedeni na tenofovir-disoproxil, nižší než u jedinců, kteří zůstali na režimu obsahujícím stavudin nebo zidovudin (viz body 4.4 a 5.1).

Ve studii GS-US-104-0352 užívalo 89 pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 s mediánem věku 7 let (od 2 do 15 let) tenofovir-disoproxil s mediánem trvání 331 týdnů. Osm z 89 pacientů (9,0 %) ukončilo léčbu hodnoceným přípravkem kvůli renálním nežádoucím účinkům. Pět pacientů (5,6 %) mělo laboratorní výsledky klinicky odpovídající proximální renální tubulopatii; 4 z nich léčbu tenofovir-disoproxilem ukončili. Sedm pacientů mělo odhadovanou rychlost glomerulární filtrace (GFR) mezi 70 a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U 3 z těchto pacientů byl pozorován klinicky významný pokles odhadované GFR, přičemž po ukončení léčby tenofovir-disoproxilem došlo ke zlepšení.

### Další zvláštní populace

*Osoby s poruchou funkce ledvin:* Protože tenofovir-disoproxil může být nefrotoxický, u všech dospělých s poruchou funkce ledvin, kteří byli léčeni přípravkem Truvada, se doporučuje pečlivé

sledování funkce ledvin (viz body 4.2, 4.4 a 5.2). Používání přípravku Truvada u jedinců mladších než 18 let s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.4).

*Pacienti souběžně infikovaní HIV/HBV nebo HCV:* Profil nežádoucích účinků emtricitabinu a tenofovir-disoproxil u omezeného počtu pacientů infikovaných HIV ve studii GS-01-934 se souběžnou infekcí HBV (n = 13) nebo HCV (n = 26) byl podobný jako u pacientů infikovaných HIV bez souběžné infekce. Podle očekávání se zvýšené AST a ALT objevují u těchto pacientů častěji než obecně u HIV infikované populace.

*Exacerbace hepatitidy po přerušení léčby:* U pacientů infikovaných HBV se po přerušení léčby objevily klinické i laboratorní příznaky hepatitidy (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

### **4.9 Předávkování**

Pokud dojde k předávkování, musí být u těchto osob sledovány příznaky toxicity (viz bod 4.8) a v případě potřeby zahájena standardní podpůrná léčba.

Až 30 % dávky emtricitabinu a přibližně 10 % dávky tenofoviru může být odstraněno hemodialýzou. Není známo, zda mohou být emtricitabin nebo tenofovir odstraněny peritoneální dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace. ATC kód: J05AR03

#### Mechanismus účinku

Emtricitabin je nukleosidový analog cytidinu. Tenofovir-disoproxil je *in vivo* konvertován na tenofovir, nukleosidový monofosfátový (nukleotidový) analog adenosin-monofosfátu. Jak emtricitabin tak tenofovir mají specifický účinek na lidský virus imunodeficiency (HIV-1 a HIV-2) a virus hepatitidy B.

Emtricitabin a tenofovir jsou fosforylovány buněčnými enzymy na emtricitabin-trifosfát a tenofovir-difosfát. Studie *in vitro* ukázaly, že jak emtricitabin tak tenofovir mohou být plně fosforylovány, jsou-li společně sloučeny v buňkách. Emtricitabin-trifosfát a tenofovir-difosfát kompetitivně inhibují reverzní transkriptázu HIV-1, což vede k ukončení DNA řetězce.

Jak emtricitabin-trifosfát, tak tenofovir-difosfát jsou slabými inhibitory savčí DNA polymerázy a *in vitro* ani *in vivo* nebyly zaznamenány žádné toxické účinky na mitochondrie.

#### Antivirová aktivita *in vitro*

Při kombinaci emtricitabinu a tenofoviru *in vitro* byla pozorována synergická antivirová aktivita. Aditivní až synergický účinek byl pozorován v kombinovaných studiích s inhibitory proteázy a s nukleosidovými a nenukleosidovými analogovými inhibitory HIV reverzní transkriptázy.

## Rezistence

*In vitro*: Rezistence pozorovaná *in vitro* a u některých pacientů infikovaných HIV-1 byla způsobena vznikem mutace M184V/I emtricitabinu nebo mutací K65R tenofoviru. Viry rezistentní k emtricitabinu s mutací M184V/I byly zkrříženě rezistentní k lamivudinu, ale uchovaly si citlivost na didanosin, stavudin, tenofovir a zidovudin. Mutace K65R může být také selektována abakavirem nebo didanosinem a vede ke snížené citlivosti na tyto látky a lamivudin, emtricitabin a tenofovir. Pacienti s HIV-1 obsahujícím mutaci K65R, kteří již byli léčeni antiretroviroty, nemají užívat tenofovir-disoproxil. Navíc byla tenofovirem u reverzní transkriptázy HIV-1 selektována substituce K70E, která vede ke snížené citlivosti na abakavir, emtricitabin, lamivudin a tenofovir. HIV-1, který exprimoval tři nebo více mutací spojených s thymidinovými analogy (*thymidine analogue associated mutations*, TAMs), které zahrnovaly mutaci reverzní transkriptázy buď M41L nebo L210W, vykazovali sníženou citlivost na terapii tenofovir-disoproxiem.

*Léčba HIV-1 in vivo*: V otevřené randomizované klinické studii (GS-01-934) u pacientů dosud neléčených antiretroviroty byla provedena analýza genotypů na plazmatických izolátech HIV-1 všech pacientů s potvrzenou HIV RNA > 400 kopií/ml ve 48., 96. nebo 144. týdnu nebo při předčasném přerušeni studijní léčby. Ve 144. týdnu byly nálezy následující:

- Mutace M184V/I se vyvinula u 2/19 (10,5 %) izolátů analyzovaných u pacientů ve skupině emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu/efavirenzu a u 10/29 (34,5 %) izolátů analyzovaných u pacientů ve skupině lamivudinu/zidovudinu/efavirenzu (p-hodnota < 0,05, Fisherův exaktní test porovnávající všechny pacienty ze skupiny emtricitabinu+tenofovir-disoproxilu se všemi skupiny lamivudinu/zidovudinu).
- Žádný analyzovaný virus neobsahoval mutaci K65R nebo K70E.
- Genotypová rezistence k efavirenzu, převážně mutace K103N, se vyvinula ve viru u 13/19 (68 %) pacientů ve skupině emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu/efavirenzu a ve viru u 21/29 (72 %) pacientů v komparativní skupině.

*Preexpoziční profylaxe in vivo*: Vzorke plazmy ze 2 klinických studií, iPrEx a Partners PrEP, jedinců neinfikovaných HIV-1 byly analyzovány na 4 varianty HIV-1 exprimující substituce aminokyselin (tj. K65R, K70E, M184V a M184I), které potencionálně způsobují rezistenci na tenofovir nebo emtricitabin. V klinické studii iPrEx nebyly zjištěny žádné varianty HIV-1 exprimující K65R, K70E, M184V nebo M184I v době sérokonverze mezi jedinci, kteří byli infikováni HIV-1 po zařazení do studie. U 3 z 10 jedinců, kteří měli akutní infekci HIV v době zařazení do studie, byly zjištěny mutace M184I a M184V viru HIV, u 2 ze 2 jedinců ve skupině užívající přípravek Truvada a u 1 z 8 jedinců ve skupině užívající placebo.

V klinické studii Partners PrEP nebyly zjištěny žádné varianty HIV-1 exprimující K65R, K70E, M184V nebo M184I v době sérokonverze u jedinců, kteří byli infikováni HIV-1 během studie. U 2 ze 14 jedinců, kteří měli akutní infekci HIV v době zařazení do studie, byla zjištěna mutace K65R viru HIV u 1 z 5 jedinců ve skupině užívající tenofovir-disoproxil 245 mg a mutace M184V viru HIV (související s rezistencí na emtricitabin) u 1 ze 3 jedinců ve skupině užívající přípravek Truvada.

## Klinické údaje

*Léčba infekce HIV-1*: V otevřené randomizované klinické studii (GS-01-934) užívali dospělí pacienti infikováni HIV-1 a dosud neléčení antiretroviroty buď emtricitabin, tenofovir-disoproxil a efavirenz v dávkovacím režimu jednou denně (n = 255), nebo fixní kombinaci lamivudinu a zidovudinu dvakrát denně a efavirenz jednou denně (n = 254). Pacientům ve skupině emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu byl podáván od 96. do 144. týdne přípravek Truvada a efavirenz. Randomizované skupiny měly podobné výchozí hodnoty mediánu plazmatické HIV-1 RNA (5,02 a 5,00 log<sub>10</sub> kopií/ml) a počtu buněk CD4 (233 a 241 buněk/mm<sup>3</sup>). Primárním cílovým parametrem účinnosti této studie bylo dosažení a udržení potvrzených koncentrací HIV-1 RNA < 400 kopií/ml po dobu 48 týdnů. Analýzy sekundární účinnosti po dobu 144 týdnů zahrnovaly část pacientů s koncentracemi HIV-1 RNA < 400 nebo < 50 kopií/ml a změny v počtu buněk CD4 v porovnání s výchozí hodnotou.

Ve 48. týdnu údaje týkající se primárního cílového parametru ukázaly, že kombinace emtricitabinu, tenofovir-disoproxil a efavirenzu vykazuje lepší antivirovou účinnost ve srovnání s fixní kombinací lamivudinu a zidovudinu s efavirenzem, jak je uvedené v Tabulce 4. Údaje týkající se sekundárního cílového parametru ze 144. týdne jsou rovněž uvedeny v Tabulce 4.

**Tabulka 4: Údaje účinnosti ve 48. a 144. týdnu, získané ze studie GS-01-934, ve které pacienti s infekcí HIV-1 dosud neléčení antiretrovirovými léky užívali emtricitabin, tenofovir-disoproxil a efavirenz**

	GS-01-934 Léčba po dobu 48 týdnů		GS-01-934 Léčba po dobu 144 týdnů	
	Emtricitabin+ tenofovir-disoproxil+ efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz	Emtricitabin+ tenofovir-disoproxil+ efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz
HIV-1 RNA < 400 kopií/ml (TLOVR)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
p-hodnota	0,002**		0,004**	
rozdíl v % (95%CI)	11 % (4 % až 19 %)		13 % (4 % až 22 %)	
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (TLOVR)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
p-hodnota	0,021**		0,082**	
rozdíl v % (95%CI)	9 % (2 % až 17 %)		8 % (-1 % až 17 %)	
Průměrná změna v počtu buněk CD4 v porovnání s výchozí hodnotou (počet buněk/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p-hodnota	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Rozdíl (95%CI)	32 (9 až 55)		41 (4 až 79)	

\* Pacientům užívajícím emtricitabin, tenofovir-disoproxil a efavirenz byl od 96. do 144. týdne podáván přípravek Truvada a efavirenz.

\*\* p-hodnota na základě testu Cochran-Mantel-Haenszel stratifikovaná pro výchozí hodnotu počtu buněk CD4  
TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (doba do ztráty virologické odpovědi)

a: Van Elterenův test

V randomizované klinické studii (M02-418) byl 190 dospělým dosud neléčeným antiretrovirovými léky podáván jednou denně emtricitabin a tenofovir-disoproxil v kombinaci s lopinavirem/ ritonavirem podávaným jednou nebo dvakrát denně. Ve 48. týdnu bylo u 70 % a 64 % pacientů prokázáno < 50 kopií/ml HIV-1 RNA u režimů s jednou nebo dvakrát denně podávaným lopinavirem/ritonavirem. Průměrné změny v počtu buněk CD4 ve srovnání s výchozí hodnotou byly +185 buněk/mm<sup>3</sup>, resp. +196 buněk/mm<sup>3</sup>.

Omezené klinické zkušenosti u pacientů se souběžnou HIV a HBV infekcí naznačují, že léčba emtricitabinem nebo tenofovir-disoproxiem v kombinované antiretrovirové terapii ke kontrole HIV infekce vede k redukci HBV DNA (redukce o 3 log<sub>10</sub>, resp. 4 až 5 log<sub>10</sub>) (viz bod 4.4).

*Preexpoziční profylaxe:* Studie iPrEx (CO-US-104-0288) hodnotila přípravek Truvada nebo placebo u 2 499 mužů (nebo transsexuálních žen) neinfikovaných HIV, kteří mají sex s muži, u kterých se předpokládá vysoké riziko infekce HIV. Pacienti byli sledováni po dobu 4 237 osobo-roků. Základní charakteristiky jsou shrnuty v Tabulce 5.

**Tabulka 5: Studovaná populace, studie CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	<b>Placebo (n = 1248)</b>	<b>Truvada (n = 1251)</b>
<b>Věk (let), průměr (SD)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Rasa, N (%)</b>		
Černoch/Afroameričan	97 (8)	117 (9)
Běloch	208 (17)	223 (18)
Míšenec/jiné	878 (70)	849 (68)
Asiat	65 (5)	62 (5)
<b>Hispánci/Latinoameričané, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Sexuální rizikové faktory při screeningu</b>		
Počet partnerů za uplynulých 12 týdnů, průměr (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI za uplynulých 12 týdnů, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI s partnerem infikovaným HIV (nebo neznámého stavu) za uplynulých 6 měsíců, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Účast na transakčním sexu za posledních 6 měsíců, N (%)	510 (41)	517 (41)
Partner s potvrzenou infekcí HIV+ za posledních 6 měsíců, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syphilis - séroreaktivita, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Infekce herpes simplex virem 2 v séru, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Aktivita leukocytární esterázy v moči, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = nechráněný receptivní anální styk (*unprotected receptive anal intercourse*)

Incidence sérokonverze HIV celkově a ve skupině jedinců s hlášeným nechráněným receptivním análním stykem jsou uvedeny v Tabulce 6. Účinnost silně souvisela s dodržováním léčby při vyhodnocení plazmatických nebo intracelulárních hladin léků ve studii případů a kontrol (Tabulka 7).

**Tabulka 6: Účinnost ve studii CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	<b>Placebo</b>	<b>Truvada</b>	<b>P-hodnota<sup>a, b</sup></b>
<b>Analýza účinnosti mITT</b>			
Sérokonverze/N	83/1217	48/1224	0,002
Relativní snížení rizika (95% CI) <sup>b</sup>	42 % (18 %; 60 %)		
<b>URAI během 12 týdnů před screeningem, analýza mITT</b>			
Sérokonverze/N	72/753	34/732	0,0349
Relativní snížení rizika (95% CI) <sup>b</sup>	52 % (28 %; 68 %)		

<sup>a</sup> P-hodnoty podle logrank testu. P-hodnoty pro URAI se vztahují k nulové hypotéze, že se účinnost lišila mezi vrstvami podskupiny (URAI, bez URAI).

<sup>b</sup> Relativní snížení rizika vypočtené pro mITT na základě incidentní sérokonverze, tj. vyskytující se na počátku léčby až po první návštěvu (přibližně 1 měsíc po posledním výdeji studijního léku).

**Tabulka 7: Účinnost a dodržování léčby ve studii CO-US-104-0288 (iPrEx, strukturálně vyvážená studie případů a kontrol)**

<b>Skupina</b>	<b>Lék zjištěn</b>	<b>Lék nezjištěn</b>	<b>Relativní snížení rizika (2stranný 95 % CI)<sup>a</sup></b>
HIV-pozitivní jedinci	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
HIV-negativní jedinci s vyváženou kontrolou	63 (44 %)	81 (56 %)	—

<sup>a</sup> Relativní snížení rizika na základě incidentní sérokonverze, (po počátku léčby) z dvojité zaslepené periody léčby až po periodu 8 týdenního sledování. K vyhodnocení detekovatelných plazmatických nebo intracelulárních hladin léků tenofovir-disoproxil-DP byly použity pouze vzorky subjektů randomizovaných do skupiny užívajících přípravky Truvada.

Klinická studie Partners PrEP (CO-US-104-0380) hodnotila přípravky Truvada, tenofovir-disoproxil 245 mg nebo placebo u 4 758 jedinců neinfikovaných HIV-1 z Keni a Ugandy v serodiskordantních heterosexuálních párech. Jedinci byli sledováni po dobu 7 830 osobo-roků. Základní charakteristiky jsou shrnuty v Tabulce 8.

**Tabulka 8: Studovaná populace, studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	<b>Placebo (n = 1584)</b>	<b>Tenofovir- disoproxil 245 mg (n = 1584)</b>	<b>Truvada (n = 1579)</b>
<b>Věk (let), medián (Q1, Q3)</b>	34 (28; 40)	33 (28; 39)	33 (28; 40)
<b>Pohlaví, N (%)</b>			
Muži	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Ženy	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Klíčové párové charakteristiky, N (%) nebo medián (Q1, Q3)</b>			
Vdaná/ženatý za partnera účastníčoho se studie	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Doba (roky) spolužití s partnerem účastníčím se studie	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Doba (roky), po kterou je je znám diskordantní stav	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

Incidence sérokonverze HIV je uvedena v Tabulce 9. Míra sérokonverze HIV-1 u mužů byla 0,24/100 osobo-roků expozice přípravku Truvada a míra sérokonverze HIV-1 u žen byla 0,95/100 osobo-roků expozice přípravku Truvada. Účinnost silně souvisela s dodržováním léčby při vyhodnocení hladin léků v plazmě nebo intracelulárních hladin léků a byla vyšší mezi účastníky podstudie, kterým bylo poskytnuto poradenství o adherenci, jak je uvedeno v Tabulce 10.

**Tabulka 9: Účinnost ve studii CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	<b>Placebo</b>	<b>Tenofovir- disoproxil 245 mg</b>	<b>Truvada</b>
<b>Sérokonverze/N<sup>a</sup></b>	52/1578	17/1579	13/1576
Výskyt na 100 osobo-roků (95% CI)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Relativní snížení rizika (95% CI)	—	67 % (44 %; 81 %)	75 % (55 %; 87 %)

<sup>a</sup> Relativní snížení rizika vypočtené pro mITT na základě incidentní sérokonverze (po začátku léčby). Porovnání aktivních skupin a placeba.

**Tabulka 10: Účinnost a adherence ve studii CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

<b>Kvantifikace léku</b>	<b>Počet se zjištěným tenofovirem / celkový počet vzorků (%)</b>		<b>Odhad rizika k ochraně před HIV-1: Zjištěný tenofovir oproti nezjištěnému tenofoviru</b>	
	<b>Případ</b>	<b>Kohorta</b>	<b>Relativní snížení rizika (95 % CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
Skupina FTC/ tenofovir-disoproxil <sup>a</sup>	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %; 98 %)	0,002
Skupina tenofovir- disoproxil <sup>a</sup>	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %; 95 %)	< 0,001
<b>Podstudie Adherence (dodržování léčby)</b>	<b>Účastníci podstudie adherence<sup>b</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Tenofovir-disoproxil 245 mg+Truvada</b>	<b>Relativní snížení rizika (95 % CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
Sérokonverze / N <sup>b</sup>	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %; 100 %)	< 0,001

<sup>a</sup> Případ<sup>a</sup> = sérokonverze HIV; Kohorta<sup>a</sup> = 100 náhodně vybraných subjektů z obou skupin, s tenofovirem 245 mg a s přípravkem Truvada. K vyhodnocení detekovatelné plazmatické hladiny tenofoviru byly použity pouze vzorky ze skupin Případ nebo Kohorta od subjektů randomizovaných buď do skupiny užívající tenofovir-disoproxil 245 mg nebo do skupiny užívající přípravek Truvada.

<sup>b</sup> Účastníci podstudie byli aktivně sledováni ohledně adherence, např. prováděním nečekaných návštěv v domácnosti a počítáním prášků a bylo jim poskytováno poradenství za účelem dodržování studijní léčby.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Truvada u dětí mladších než 12 let nebyla stanovena.



### *Léčba infekce HIV-1 u pediatrické populace*

U pediatrické populace s infekcí HIV-1 nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravkem Truvada.

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Truvada byla stanovena na základě studií s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem podávanými samostatně.

### *Studie s emtricitabinem*

U kojenců a dětí starších 4 měsíců dosáhla, nebo si udržela, většina pacientů užívajících emtricitabin kompletní supresi HIV-1 RNA v plazmě po dobu 48 týdnů (89 % dosáhlo  $\leq 400$  kopií/ml a 77 % dosáhlo  $\leq 50$  kopií/ml).

### *Studie s tenofovir-disoproxilem*

V rámci studie GS-US-104-0321 dostávalo 87 již léčených pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 12 až < 18 let tenofovir-disoproxil (n = 45) nebo placebo (n = 42) v kombinaci s optimalizovaným základním režimem (optimised background regimen, OBR) po dobu 48 týdnů. V důsledku omezení studie nebyl na základě plasmatických hladin HIV-1 RNA ve 24. týdnu prokázán přínos tenofovir-disoproxilu oproti placebo. Přínos se však očekává u dospívající populace na základě extrapolace údajů u dospělých a srovnávacích farmakokinetických údajů (viz bod 5.2).

U pacientů, kteří dostávali léčbu tenofovir-disoproxilem nebo placebo, bylo průměrné výchozí Z-skóre BMD bederní páteře -1,004 a -0,809 a průměrné výchozí Z-skóre BMD celého těla -0,866 a -0,584. Průměrné změna ve 48. týdnu (konec dvojité zaslepené fáze) byla -0,215 a -0,165 pro Z-skóre BMD bederní páteře a -0,254 a -0,179 pro Z-skóre BMD celého těla ve skupině užívající tenofovir-disoproxil, resp. ve skupině užívající placebo. Průměrná rychlost nárůstu BMD byla nižší ve skupině užívající tenofovir-disoproxil v porovnání se skupinou užívající placebo. Ve 48. týdnu vykazovalo šest dospívajících ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a jeden dospívající pacient ve skupině užívající placebo významný úbytek BMD bederní páteře (definovaný jako > 4 % úbytek). U 28 pacientů, kteří dostávali po dobu 96 týdnů léčbu tenofovir-disoproxilem, došlo k poklesu Z-skóre BMD bederní páteře o -0,341 a Z-skóre BMD celého těla o -0,458.

Ve studii GS-US-104-0352 bylo 97 již léčených pacientů ve věku 2 až < 12 let se stabilní virologickou supresi a léčených režimem obsahujícím stavudin nebo zidovudin randomizováno, buď na náhrzení stavudinu nebo zidovudinu tenofovir-disoproxilem (n = 48) nebo na pokračování původního režimu (n = 49) po dobu 48 týdnů. Ve 48. týdnu byla u 83 % pacientů ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a u 92 % pacientů ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin koncentrace HIV-1 RNA < 400 kopií/ml. Rozdíl v poměru pacientů, kteří si udrželi koncentraci < 400 kopií/ml ve 48. týdnu, byl ovlivněn hlavně vyšším počtem ukončení léčby ve skupině užívající tenofovir-disoproxil. Po vyloučení chybějících údajů byla ve 48. týdnu u 91 % pacientů ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a u 94 % pacientů ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin koncentrace HIV-1 RNA < 400 kopií/ml.

U pediatrických pacientů bylo hlášeno snížení BMD. U pacientů, kteří dostávali léčbu tenofovir-disoproxilem, nebo stavudinem nebo zidovudinem, bylo průměrné výchozí Z-skóre BMD bederní páteře -1,034 a -0,498 a průměrné výchozí Z-skóre BMD celého těla -0,471 a -0,386. Průměrné změny v 48. týdnu (na konci randomizované fáze) byly 0,032 a 0,087 pro BMD Z-skóre bederní páteře a -0,184 a -0,027 pro Z-skóre BMD celého těla ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin. Průměrná rychlost nárůstu kostní hmoty bederní páteře ve 48. týdnu byla podobná ve skupině užívající tenofovir-disoproxil i ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin. Nárůst kostní hmoty celého těla byl ve skupině užívající tenofovir-disoproxil oproti skupině užívající stavudin nebo zidovudin nižší. Významný úbytek (> 4 %) BMD bederní páteře byl ve 48. týdnu pozorován u jednoho pacienta léčeného tenofovir-disoproxilem a nebyl pozorován u žádného z pacientů léčených stavudinem nebo zidovudinem. Z-skóre BMD pokleslo o -0,012 pro bederní páteř a o -0,338 pro celé tělo u 64 pacientů léčených tenofovir-disoproxilem po dobu 96 týdnů. Hodnoty BMD Z-skóre nebyly upraveny podle výšky a tělesné hmotnosti.

Z 89 pediatrických pacientů léčených tenofovir-disoproxilem ve studii GS-US-104-0352 ukončilo 8 pacientů (9,0 %) léčbu hodnoceným přípravkem kvůli renálním nežádoucím účinkům. Pět pacientů (5,6 %) mělo laboratorní výsledky klinicky odpovídající proximální renální tubulopatii; 4 z nich léčbu tenofovir-disoproxilem ukončili (medián expozice tenofovir-disoproxilu 331 týdnů).

#### *Preexpoziční profylaxe u pediatrické populace*

Předpokládá se, že účinnost a bezpečnost přípravku Truvada při preexpoziční profylaxi u dospívajících, kteří dodržují denní dávkovací schéma, budou podobné jako u dospělých, kteří dodržují stejné denní dávkovací schéma. Možné účinky dlouhodobého užívání přípravku Truvada na ledviny a kosti při preexpoziční profylaxi u dospívajících jsou nejisté (viz bod 4.4).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Bioekvivalence jedné potahované tablety přípravku Truvada s jednou tvrdou tobolkou emtricitabinu 200 mg a jednou potahovou tabletou tenofovir-disoproxilu 245 mg byla stanovena po podání jednorázové dávky zdravým jedincům nalačno. Po perorálním podání přípravku Truvada zdravým jedincům jsou emtricitabin a tenofovir-disoproxil rychle absorbovány a tenofovir-disoproxil je konvertován na tenofovir. Maximální koncentrace emtricitabinu a tenofoviru jsou pozorovány v séru během 0,5 až 3,0 h po podání nalačno. Podání přípravku Truvada s jídlem vede ke zpoždění v dosažení maximálních koncentrací tenofoviru přibližně o tři čtvrtě hodiny a ke vzestupu AUC tenofoviru přibližně o 35 % a  $C_{max}$  přibližně o 15 %, je-li podán s velmi tučným nebo lehkým jídlem, ve srovnání s podáním nalačno. Za účelem optimalizace absorpce tenofoviru se doporučuje, aby byl přípravek Truvada užíván s jídlem.

### Distribuce

Objem distribuce po intravenózním podání byl u emtricitabinu přibližně 1,4 l/kg a u tenofoviru přibližně 800 ml/kg. Po perorálním podání emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxilu jsou emtricitabin a tenofovir distribuovány po celém lidském organismu. Vazba emtricitabinu na lidské plazmatické proteiny byla *in vitro* < 4 % a probíhala nezávisle na koncentraci v rozmezí od 0,02 do 200 µg/ml. V rozmezí koncentrace tenofoviru od 0,01 do 25 µg/ml byla *in vitro* vazba tenofoviru na plazmatické proteiny menší než 0,7 % a na sérové proteiny menší než 7,2 %.

### Biotransformace

Metabolismus emtricitabinu je omezený. Biotransformace emtricitabinu zahrnuje oxidaci poloviny thiolu, přičemž vzniká 3'-sulfoxid diastereoisomer (přibližně 9 % dávky), a konjugaci s kyselinou glukuronovou, přičemž vzniká 2'-O-glukuronid (přibližně 4 % dávky). Studie *in vitro* prokázaly, že ani tenofovir-disoproxil, ani tenofovir nejsou substráty pro enzymy CYP450. Ani emtricitabin a ani tenofovir neinhiboval *in vitro* metabolismus léku zprostředkovaný jakýmkoliv hlavními lidskými CYP450 izoformami, účastnicími se biotransformace léku. Emtricitabin rovněž neinhiboval uridin-5'-difosfoglukuronyl transferázu, enzym zodpovídající za glukuronidaci.

### Eliminace

Emtricitabin je primárně vylučován ledvinami, přičemž celá dávka se objeví částečně v moči (přibližně 86 %) a částečně ve stolici (přibližně 14 %). Třináct procent dávky emtricitabinu se objevilo v moči jako tři metabolity. Průměrná systémová clearance emtricitabinu byla 307 ml/min. Po perorálním podání je poločas eliminace emtricitabinu přibližně 10 hodin.

Tenofovir je primárně vylučován ledvinami jak filtrací, tak také aktivním tubulárním transportním systémem. Po intravenózním podání se přibližně 70-80 % dávky vylučuje močí v nezměněném stavu. Průměrná zjevná clearance tenofoviru byla přibližně 307 ml/min. Renální clearance byla odhadnuta přibližně na 210 ml/min, což je více než míra glomerulární filtrace. To naznačuje, že aktivní tubulární

sekrece je důležitou součástí eliminace tenofoviru. Po perorálním podání je poločas eliminace tenofoviru přibližně 12 až 18 hodin.

### Starší populace

Farmakokinetické studie s emtricitabinem či tenofovirem (podávaným jako tenofovir-disoproxil) nebyly prováděny u starších lidí (ve věku nad 65 let).

### Pohlaví

Farmakokinetiky emtricitabinu a tenofoviru jsou podobné jak u pacientů tak u pacientek.

### Etnikum

U emtricitabinu nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu etnického původu. Farmakokinetika tenofoviru (podávaného jako tenofovir-disoproxil) nebyla specificky studována u různých etnických skupin.

### Pediatrická populace

Farmakokinetické studie s přípravkem Truvada nebyly prováděny u dětí a dospívajících (ve věku do 18 let). Ustálená farmakokinetika tenofoviru byla hodnocena u 8 dospívajících pacientů infikovaných HIV-1 (ve věku 12 až < 18 let) s tělesnou hmotností  $\geq 35$  kg a u 23 dětí infikovaných HIV-1 ve věku 2 až < 12 let. Expozice tenofovirem u těchto pediatrických pacientů užívajících perorálně denní dávky tenofovir-disoproxilu 245 mg nebo tenofovir-disoproxil v dávce 6,5 mg/kg tělesné hmotnosti v maximální dávce až 245 mg byla podobná jako expozice u dospělých pacientů užívajících jednou denně dávku tenofovir-disoproxilu 245 mg. Farmakokinetické studie s tenofovirem nebyly prováděny u dětí mladších než 2 roky. Obecně je farmakokinetika emtricitabinu u kojenců, dětí a dospívajících (ve věku od 4 měsíců do 18 let) podobná jako u dospělých.

Předpokládá se, že farmakokinetika emtricitabinu a tenofoviru (podávaného jako tenofovir-disoproxil) bude u dospívajících infikovaných a neinfikovaných HIV-1 podobná, a to na základě podobných expozic emtricitabinu a tenofoviru u dospívajících a dospělých infikovaných HIV-1 a podobných expozic emtricitabinu a tenofoviru u dospělých infikovaných a neinfikovaných HIV-1.

### Porucha funkce ledvin

Pro emtricitabin a tenofovir po souběžném podání samostatných přípravků nebo ve formě přípravku Truvada existují u pacientů s poruchou funkce ledvin pouze omezené farmakokinetické údaje. Farmakokinetické parametry byly převážně stanoveny po podání jednorázových dávek emtricitabinu 200 mg nebo tenofovir-disoproxilu 245 mg jedincům neinfikovaným HIV s různým stupněm poruch funkce ledvin. Stupeň poruchy funkce ledvin byl definován podle výchozí clearance kreatininu (CrCl) (normální funkce ledvin je při CrCl > 80 ml/min; lehká porucha funkce je při CrCl = 50-79 ml/min; středně těžká porucha funkce při CrCl = 30-49 ml/min a těžká porucha funkce při CrCl = 10-29 ml/min).

Průměrná hodnota (koeficient odchylky v %) expozice emtricitabinu 12 (25 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u jedinců s normální funkcí ledvin, je zvýšena na 20 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u jedinců s lehkou poruchou, na 25 (23 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u jedinců se středně těžkou poruchou a na 34 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin. Průměrná hodnota (koeficient odchylky v %) expozice tenofovirem 2 185 (12 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u jedinců s normální funkcí ledvin, je zvýšena na 3 064 (30 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u jedinců s lehkou poruchou, na 6 009 (42 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u jedinců se středně těžkou poruchou a na 15 985 (45 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin.

Očekává se, že prodloužený interval mezi dávkami přípravku Truvada u pacientů infikovaných HIV-1 se středně těžkou poruchou funkce ledvin by měl vést k vyšší vrcholové plazmatické koncentraci a nižší hodnotě  $C_{\text{min}}$  ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. U jedinců v terminálním stádiu

onemocnění ledvin (*end-stage renal disease*, ESRD), kteří potřebují hemodialýzu, se léková expozice mezi dialýzami podstatně zvýšila během 72 hodin na 53 (19 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  emtricitabinu, a během 48 hodin na 42 857 (29 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tenofoviru.

U HIV infikovaných pacientů s poruchou funkce ledvin byla provedena malá klinická studie hodnotící bezpečnost, antivirovou aktivitu a farmakokinetiku tenofovir-disoproxil v kombinaci s emtricitabinem. Podskupina pacientů s výchozí clearance kreatininu mezi 50 a 60 ml/min, užívajících jednu dávku denně, měla 2 - 4krát vyšší expozici tenofoviru a zhoršení funkce ledvin.

Farmakokinetika emtricitabinu a tenofoviru (podávaného jako tenofovir-disoproxil) u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla studována. Nejsou dostupné žádné údaje, na jejichž základě by bylo možné doporučit dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

### Porucha funkce jater

Farmakokinetika přípravku Truvada nebyla studována u jedinců s poruchou funkce jater.

Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u jedinců neinfikovaných HBV s různým stupněm jaterní insuficience. Obecně byla farmakokinetika emtricitabinu u jedinců infikovaných HBV podobná jako farmakokinetika u zdravých jedinců a u jedinců infikovaných HIV.

Jedincům neinfikovaným HIV s různým stupněm poruchy funkce jater hodnocené podle Child-Pugh-Turcottovy (CPT) klasifikace byla podána jednorázová dávka 245 mg tenofovir-disoproxil. Farmakokinetika tenofoviru nebyla u jedinců s poruchou funkce jater podstatněji změněna, což nasvědčuje tomu, že u těchto jedinců není nutná úprava dávkování. Průměrné hodnoty (koeficient odchylky v %)  $C_{\text{max}}$  a  $\text{AUC}_{0-\infty}$  tenofoviru u zdravých jedinců byly 223 (34,8 %)  $\text{ng}/\text{ml}$ , resp. 2 050 (50,8 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  v porovnání s 289 (46,0 %)  $\text{ng}/\text{ml}$  a 2 310 (43,5 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater a 305 (24,8 %)  $\text{ng}/\text{ml}$  a 2 740 (44,0 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u jedinců s těžkou poruchou funkce jater.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

*Emtricitabin:* Neklinické údaje o emtricitabinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

*Tenofovir-disoproxil:* Neklinické farmakologické studie bezpečnosti s tenofovir-disoproxilem neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Údaje ze studií toxicity po opakovaném podávání u potkanů, psů a opic po expozici vyšší nebo rovné klinické expozici, které jsou významné pro klinické použití, zahrnují toxicitu pro ledviny a kosti a pokles koncentrace fosfátů v séru. Kostní toxicita byla diagnostikována jako osteomalácie (opice) a snížená hustota kostních minerálů (*bone mineral density*, BMD) (potkani a psi). Kostní toxicita u mladých dospělých potkanů a psů se vyskytovala při expozicích  $\geq 5$ násobných ve srovnání s expozicí u pediatrických nebo dospělých pacientů. Kostní toxicita se vyskytovala u mladých infikovaných opic při velmi vysokých expozicích po subkutánním podání ( $\geq 40$ násobná ve srovnání s expozicí u pacientů). Poznatky ze studií u potkanů a opic naznačily, že v závislosti na podávané látce dochází k poklesu intestinální absorpce fosfátu s možnou sekundární redukcí BMD.

Studie genotoxicity ukázaly pozitivní výsledky v *in vitro* testu u myšího lymfomu, neprůkazné výsledky v jednom z kmenů použitých v Amesově testu a slabě pozitivní výsledky v testu neplánované syntézy DNA (*unscheduled DNA synthesis*, UDS) s primárními potkaními hepatocyty. Výsledky však byly negativní v *in vivo* mikronukleárním testu v kostní dřeni myši.

Studie kancerogenity po perorálním podání u potkanů a myši ukázaly jen nízký výskyt duodenálních tumorů v případě velmi vysoké dávky u myši. Není pravděpodobné, že by tyto tumory byly významné pro použití u člověka.

Studie reprodukční toxicity u potkanů a králíků neprokázaly vliv na páření, fertilitu, březost nebo na parametry plodu. Ve studii perinatální a postnatální toxicity však tenofovir-disoproxil při dávkách toxických pro matku snížil index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat.

*Kombinace emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu:* Ve studiích genotoxicity a studiích po opakovaném podávání s použitím kombinace těchto dvou složek, trvajících jeden měsíc nebo kratších, nebyla ve srovnání se studii s jednotlivými složkami nalezena exacerbace toxikologických účinků.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

Sodná sůl kroskarmelosy (E468)

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát (E572)

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Předbobtnalý škrob (bez lepku)

*Potahová vrstva:*

Triacetin (E1518)

Hypromelosa (E464)

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Monohydrát laktosy

Oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 30 potahovaných tablet a silikagelový vysoušeč.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami nebo krabička obsahující 60 (2 lahvičky po 30) a 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21. února 2005  
Datum posledního prodloužení registrace: 20. ledna 2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

## B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen informovat Evropskou komisi o plánu uvádění léčivého přípravku registrovaného tímto rozhodnutím na trh.

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
  - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) má zajistit, aby všichni lékaři, kteří budou předepisovat/používat přípravek Truvada u dospělých a dospívajících k užívání k PrEP, obdrželi edukační balíček pro lékaře obsahující souhrn údajů o přípravku a příslušné edukační brožury, jak je uvedeno níže:

- Edukační brožura ohledně PrEP pro předepisující lékaře s názvem ‚Důležité informace pro předepisující lékaře ohledně indikace přípravku Truvada pro preexpoziční profylaxi (PrEP)‘
- Kontrolní seznam pro předepisující lékaře ohledně PrEP
- Edukační brožura ohledně PrEP pro ohrožené jednotlivce s názvem ‚Důležité informace o přípravku Truvada ke snížení rizika infekce virem lidské imunitní imunodeficiency (HIV)‘
- Karta s připomínkami o PrEP



### **Edukační brožura ohledně PrEP pro předepisující lékaře:**

- Obsahuje připomenutí klíčových bezpečnostních informací týkajících se užívání přípravku Truvada pro PrEP u dospělých a dospívajících,
- Obsahuje připomenutí faktorů na podporu zjištění jedinců s vysokým rizikem získání infekce HIV-1,
- Obsahuje připomenutí rizika vzniku rozvoje rezistence HIV-1 u nediodagnostikovaných jedinců infikovaných HIV-1,
- Poskytuje bezpečnostní informace o dodržování dávkování, testování na HIV, stav ledvin, kostí a HBV.

### **Kontrolní seznam pro předepisující lékaře ohledně PrEP:**

- Obsahuje připomenutí pro hodnocení/poradenství při první návštěvě a následné návštěvě.

### **Edukační brožura ohledně PrEP pro ohrožené jednotlivce (dodává poskytovatel zdravotní péče [*healthcare provider, HCP*]):**

- Obsahuje připomenutí, co musí jedinci vědět před zahájením a během užívání přípravku Truvada, aby se snížilo riziko vzniku infekce HIV
- Obsahuje připomenutí důležitosti přesného dodržování doporučených dávkovacích režimů
- Poskytuje informace o tom, jak přípravek Truvada užívat
- Poskytuje informace o možných nežádoucích účincích
- Poskytuje informace o tom, jak se přípravek Truvada uchovává.

### **Karta s připomínkami o PrEP pro ohrožené jednotlivce (dodává HCP):**

- Obsahuje připomenutí o nutnosti dodržovat plán dávkování
- Obsahuje připomenutí na plánované návštěvy kliniky

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU****OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Truvada 200 mg/245 mg potahované tablety  
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (což odpovídá tenofoviri disoproxili fumaras 300 mg nebo tenofovirum 136 mg).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktosy, viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet.  
60 (2 lahvičky po 30) potahovaných tablet.  
90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Truvada [Pouze na vnějším obalu]

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. [Pouze na vnějším obalu]

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC {číslo}  
SN {číslo}  
NN {číslo}  
[Pouze na vnějším obalu]

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Truvada 200 mg/245 mg potahované tablety emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Truvada a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Truvada užívat
3. Jak se přípravek Truvada užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Truvada uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Truvada a k čemu se používá

**Přípravek Truvada obsahuje dvě léčivé látky, emtricitabin a tenofovir-disoproxil.** Obě tyto léčivé látky patří do skupiny *antiretrovirových* léčiv, která se používají při léčbě HIV infekce. Emtricitabin je *nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy* a tenofovir je *nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy*. Avšak obě látky jsou obecně známy jako NRTIs (*nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors*) a účinkují zásahem do normální činnosti enzymu (reverzní transkriptázy) který je nezbytný k tomu, aby se virus mohl rozmnožovat.

- **Přípravek Truvada se používá k léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV-1) u dospělých.**
- **Přípravek se rovněž používá k léčbě infekce HIV u dospívajících ve věku od 12 do 18 let s tělesnou hmotností nejméně 35 kg, kteří již byli léčeni jinými léčivými přípravky proti HIV, které již nejsou účinné nebo způsobovaly nežádoucí účinky.**
  - Přípravek Truvada má být vždy užíván v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě infekce HIV.
  - Přípravek Truvada může být podáván místo emtricitabinu a tenofovir-disoproxilum, které jsou ve stejné dávce užívány samostatně.

**Tento přípravek neléčí HIV infekci.** I při užívání přípravku Truvada se mohou dále vyvíjet infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.

- **Přípravek Truvada se používá také ke snížení rizika získání infekce HIV-1 u dospělých a dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 35 kg, pokud se používá denně společně s dodržováním bezpečnějších sexuálních praktik:**  
Viz bod 2 Seznam opatření proti nákaze infekce HIV.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Truvada užívat

**Neužívejte přípravek Truvada k léčbě HIV nebo ke snížení rizika nákazy HIV, jestliže jste alergický(á) na emtricitabin, tenofovir, tenofovir-disoproxil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).**

→ **Je-li tomu tak ve Vašem případě, ihned informujte svého lékaře.**

### **Než začnete užívat přípravek Truvada ke snížení rizika, že se nakazíte HIV:**

Přípravek Truvada může pomoci snížit riziko nákazy HIV, pouze před tím než se nakazíte.

- **Přípravek Truvada můžete začít užívat ke snížení rizika nákazy HIV pouze tehdy, jste-li HIV negativní.** Musíte podstoupit testování, aby se zjistilo, že nejste infikováni virem HIV. Přípravek Truvada neužívejte ke snížení rizika, pokud není potvrzeno, že jste HIV negativní. Lidé, kteří mají HIV, musí užívat přípravek Truvada v kombinaci s dalšími léky.
- **Mnoho testů na HIV může stávající infekci pominout.** Jestliže onemocníte onemocněním podobným chřipce, může to znamenat, že jste byl(a) právě infikován(a) HIV. Znamky infekce HIV mohou být:
  - únava
  - horečka
  - bolesti kloubů nebo svalů
  - bolest hlavy
  - zvracení nebo průjem
  - vyrážka
  - noční pocení
  - zvětšené lymfatické uzliny na krku nebo v tříslech
- **Informujte svého lékaře o jakémkoli onemocnění podobném chřipce,** které se u Vás objevilo měsíc před zahájením užívání přípravku Truvada, nebo kdykoli během užívání přípravku Truvada.

### **Upozornění a opatření**

#### **Užívání přípravku Truvada ke snížení rizika nákazy HIV:**

- Abyste snížil(a) riziko, **užívejte přípravek Truvada každý den, ne pouze tehdy, kdy se domníváte, že se můžete nakazit HIV.** Nevynechávejte žádnou dávku přípravku Truvada, nebo nepřerušujte jeho užívání. Vynechání dávky může zvýšit riziko nákazy HIV.
- Nechte se pravidelně testovat na HIV.
- Pokud si myslíte, že jste byl(a) infikován(a) virem HIV, oznamte to ihned svému lékaři. Možná bude potřebovat udělat další testy, aby se ujistil, že jste stále HIV negativní.
- **Samotné užívání přípravku Truvada Vás nemusí uchránit před nákazou HIV.**
  - Vždy praktikujte bezpečný sex. Používejte kondomy ke snížení kontaktu se spermatem, vaginální tekutinou nebo krví.
  - Nesdílejte osobní věci, které mohou obsahovat krev nebo tělní tekutiny, například zubní kartáček a žiletky.
  - Nesdílejte ani opakovaně nepoužívejte jehly nebo jiné vybavení k injekci nebo podání léku.
  - Nechte se testovat i na jiné pohlavně přenosné nemoci, jako jsou syfilis a kapavka. Tyto infekce usnadňují přenos nákazy HIV.

Zeptejte se svého lékaře, pokud máte nějaké další otázky k tomu, jak se chránit před nákazou HIV nebo jak zamezit přenosu nákazy HIV na další osoby.



## Užívání přípravku Truvada k léčbě infekce HIV nebo ke snížení rizika nákazy HIV:

- **Přípravek Truvada může ovlivňovat ledviny.** Před léčbou a během léčby Vám může lékař nechat udělat krevní testy, aby vyhodnotil funkci ledvin. Informujte svého lékaře, zda jste prodělal(a) onemocnění ledvin nebo zda Vaše testy ukazovaly na onemocnění ledvin. Přípravek Truvada se nemá podávat dospívajícím s existujícím onemocněním ledvin. Pokud máte problémy s ledvinami, může Vám lékař doporučit, abyste přestal(a) užívat přípravek Truvada, nebo pokud již máte HIV, abyste užíval(a) přípravek Truvada méně často. Přípravek Truvada se nedoporučuje užívat, jestliže máte těžké onemocnění ledvin nebo jste na hemodialýze.
- **Pokud máte osteoporózu, měl(a) jste zlomeninu nebo máte problémy s kostmi, porad'te se se svým lékařem.**

**Kostní poruchy** (projevující se jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám) se mohou také objevit z důvodu poškození buněk ledvinných kanálků (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*). Pokud máte bolesti kostí nebo zlomeniny, informujte o tom svého lékaře.

Tenofovir-disoproxil může také způsobit úbytek kostní hmoty. Nejvýraznější úbytek kostní hmoty byl pozorován v klinických studiích, kdy byli pacienti léčeni pro infekci HIV tenofovir-disoproxiem v kombinaci s potencovaným inhibitorem proteázy.

Účinky tenofovir-disoproxilu na dlouhodobé zdraví kostí a budoucí riziko zlomenin u dospělých a pediatrických pacientů jsou celkově nejisté.

- **Informujte svého lékaře, prodělal(a)-li jste v minulosti jaterní onemocnění, včetně hepatitidy (zánětu jater).** U pacientů s nákazou HIV, kteří trpí rovněž jaterním onemocněním (včetně chronické hepatitidy B nebo C), kteří jsou léčeni antiretrovirovou terapií, je vyšší riziko výskytu těžkých a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Jestliže trpíte hepatitidou B nebo C, Váš lékař pečlivě zváží nejlepší léčebný režim pro Vás.
- Před zahájením užívání přípravku Truvada je třeba **vědět, zda jste infikován(a) virem hepatitidy B (HBV).** Jestliže máte infekci HBV, hrozí Vám vážné riziko vzniku problémů s játry poté, co přestanete přípravek Truvada užívat, bez ohledu na to, zda jste nebo nejste nakažen(a) HIV. Je velmi důležité neukončovat léčbu přípravkem Truvada, aniž byste to nejdříve konzultoval(a) se svým lékařem: viz bod 3, *Nepřestávejte užívat přípravek Truvada*.
- **Informujte svého lékaře, jste-li starší 65 let.** Přípravek Truvada nebyl studován u pacientů starších 65 let.
- **Informujte svého lékaře, pokud nesnášíte laktózu** (viz část Přípravek Truvada obsahuje laktózu níže).

## Děti a dospívající

Přípravek Truvada není určen k použití u dětí do 12 let.

## Další léčivé přípravky a přípravek Truvada

**Neužívejte přípravek Truvada,** jestliže již užíváte jiná léčiva obsahující složky přípravku Truvada (emtricitabin a tenofovir-disoproxil) nebo jiná antivirová léčiva, která obsahují tenofovir-alafenamid, lamivudin nebo adefovir-dípioxil.

**Užívání přípravku Truvada s jinými léčivy, která mohou poškodit ledviny:** je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud některá z těchto léčiv užíváte. Jedná se o následující léčiva:

- aminoglykosidy (užívané k léčbě bakteriální infekce)
- amfotericin B (užívaný k léčbě plísňové infekce)

- foskarnet (užívaný k léčbě virové infekce)
- ganciklovir (užívaný k léčbě virové infekce)
- pentamidin (užívaný k léčbě infekcí)
- vankomycin (užívaný k léčbě bakteriální infekce)
- interleukin-2 (užívaný k léčbě zhoubných nádorů)
- cidofovir (užívaný k léčbě virové infekce)
- nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAIDs, užívaná k léčbě bolestí kostí nebo svalů)

Pokud k léčbě HIV užíváte jiný antivirotický lék zvaný potencovaný inhibitor HIV proteázy, lékař může provést krevní testy, aby pozorně sledoval funkci ledvin.

**Rovněž je důležité informovat svého lékaře**, jestliže užíváte ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir k léčbě infekce hepatitidy C.

**Užívání přípravku Truvada s jinými léčivy obsahujícími didanosin (užívaný k léčbě HIV infekce):** Užívání přípravku Truvada s jinými antivirovými léčivy, která obsahují didanosin, může zvýšit hladinu didanosinu v krvi a snížit počet buněk CD4. Ve vzácných případech byly při souběžném užívání léčiv obsahujících tenofovir-disoproxil a didanosin hlášeny zánět slinivky břišní a laktátová acidóza (nadbytek kyseliny mléčné v krvi), které někdy vedou k úmrtí. Váš lékař pečlivě zváží, jestli Vás bude léčit kombinací tenofoviru a didanosinu.

→ **Informujte svého lékaře** o tom, že takovéto léčivé přípravky užíváte. Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

### **Přípravek Truvada s jídlem a pitím**

- Přípravek Truvada se má užívat spolu s jídlem, pokud je to možné.

### **Těhotenství a kojení**

**Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Truvada, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

- **V průběhu léčby přípravkem Truvada nekojte**, protože léčivé látky obsažené v tomto léčivu jsou přenášeny do mateřského mléka.
- U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.
- Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve se svým lékařem.**

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Truvada může být příčinou závratí. Pocítíte-li při užívání přípravku Truvada závratě, **neříd'te dopravní prostředek** ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

### **Přípravek Truvada obsahuje laktózu**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## **Přípravek Truvada obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **3. Jak se přípravek Truvada užívá**

- **Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře.** Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### **Doporučená dávka přípravku Truvada k léčbě infekce HIV je:**

- **Dospělí:** jedna tableta denně, pokud je to možné společně s jídlem.
- **Dospívající ve věku od 12 do méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 35 kg:** jedna tableta denně, pokud je to možné, společně s jídlem.

#### **Doporučená dávka přípravku Truvada ke snížení rizika nákazy HIV je:**

- **Dospělí:** jedna tableta denně, pokud je to možné, společně s jídlem.
- **Dospívající ve věku od 12 do méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 35 kg:** jedna tableta denně, pokud je to možné, společně s jídlem.

Pokud máte obtíže při polykání, můžete tabletu pomocí lžičky rozdrtit. Poté prášek rozmíchejte v přibližně 100 ml (polovině skleničky) vody, pomerančového nebo hroznového džusu a ihned vypijte.

- **Vždy užívejte dávku doporučenou svým lékařem.** Tím zajistíte plnou účinnost přípravku a omezíte riziko vzniku odolnosti (rezistence) k léčbě. Neměňte dávkování, pokud tak nenařídí lékař.
- **Jestliže se již léčíte s infekcí HIV,** lékař Vám předepíše přípravek Truvada s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky. Informace týkající se pokynů k užívání dalších antiretrovirových léčivých přípravků najdete v příslušných příbalových informacích.
- **Jestliže užíváte přípravek Truvada ke snížení rizika nákazy HIV,** užívejte přípravek Truvada každý den a ne pouze tehdy, když se domníváte, že se můžete nakazit HIV.

Zeptejte se svého lékaře, pokud máte nějaké další otázky k tomu, jak se chránit před nákazou HIV nebo jak zamezit přenosu infekce HIV na další osoby.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Truvada, než jste měl(a)**

Pokud náhodně požijete větší než doporučenou dávku přípravku Truvada, kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost a požádejte o radu. Mějte u sebe lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) snadno ukázat, co jste užil(a).

#### **Jestliže vynecháte dávku**

Je důležité, abyste žádnou dávku přípravku Truvada nevynechal(a).

- **Jestliže si vzpomenete do 12 hodin** od doby, kdy přípravek Truvada obvykle užíváte, vezměte si tabletu co nejdříve, nejlépe s jídlem. Další dávku užíjte v obvyklou dobu.
- **Jestliže si vzpomenete za 12 hodin nebo více** od doby, kdy přípravek Truvada obvykle užíváte, vynechanou dávku neberte. Vyčkejte a užíjte následující dávku společně s jídlem v obvyklou dobu.

**Zvracíte-li za méně než 1 hodinu po užití přípravku Truvada, užíjte jinou tabletu. Není potřeba užívat další tabletu v případě, že jste zvracel(a) za více než 1 hodinu po užití přípravku Truvada.**

#### **Nepřestávejte užívat přípravek Truvada**

- **Jestliže užíváte přípravek Truvada k léčbě infekce HIV,** ukončení užívání může snížit účinnost léčby HIV, doporučené lékařem.
- **Jestliže užíváte přípravek Truvada ke snížení rizika nákazy HIV,** neukončujte užívání přípravku Truvada ani nevynechávejte žádnou dávku. Ukončení užívání přípravku Truvada, nebo vynechání dávek, může zvýšit riziko infekce HIV.  
**→ Nepřestávejte užívat přípravek Truvada bez konzultace s lékařem.**
- **Trpíte-li hepatitidou B,** je velmi důležité neukončovat léčbu přípravkem Truvada, aniž byste to nejdříve konzultoval(a) se svým lékařem. V období několika měsíců po ukončení léčby mohou být nezbytné krevní testy. U některých pacientů s pokročilým jaterním onemocněním nebo cirhózou jater se ukončení léčby nedoporučuje, protože to může vést ke zhoršení hepatitidy, která může být život ohrožující.  
**→ Ihned informujte svého lékaře** o nových nebo neobvyklých příznacích, které zaznamenáte po ukončení léčby, zvláště o příznacích, které byste spojoval(a) s infekcí hepatitidy B.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

##### **Možné závažné nežádoucí účinky:**

- **Laktátová acidóza** (nadbytek kyseliny mléčné v krvi) je vzácný nežádoucí účinek, který ale může potencionálně ohrozit život. Laktátová acidóza se vyskytuje častěji u žen, zejména s nadváhou a u osob s onemocněním jater. Následující příznaky mohou být příznaky laktátové acidózy:
  - hluboké, rychlé dýchání
  - ospalost
  - pocit na zvracení (nauzea), zvracení
  - bolesti břicha**→ Domníváte-li se, že byste mohl(a) mít laktátovou acidózu, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.**
- **Jakékoliv známky zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s infekcí HIV v pokročilém stádiu (AIDS) a s anamnézou oportunních infekcí (infekce objevující se u lidí se slabým imunitním systémem) se mohou brzy po zahájení léčby HIV objevit známky a příznaky zánětu z dřívějších infekcí. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou zapříčiněny zlepšením imunitní odpovědi těla, což umožňuje tělu bojovat s infekcí, která mohla být přítomna i bez zřetelných příznaků.

- Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě infekce HIV, mohou se u Vás vyskytnout **autoimunitní onemocnění**, stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně. Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Sledujte příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako jsou:
    - svalová slabost,
    - slabost začínající v rukách a nohách a postupující směrem k tělesnému trupu,
    - bušení srdce, třes nebo hyperaktivita.
- **Jestliže zaznamenáte známky a příznaky zánětu nebo infekce, ihned informujte svého lékaře.**

### **Možné nežádoucí účinky:**

#### **Velmi časté nežádoucí účinky**

*(mohou se vyskytovat u více než 1 z 10 osob)*

- průjem, zvracení, pocit na zvracení (*nauzea*),
- závratě, bolest hlavy,
- vyrážka
- pocity slabosti.

*Testy mohou rovněž ukázat:*

- snížení hladiny fosfátů v krvi,
- zvýšení hladiny kreatininy v krvi.

#### **Časté nežádoucí účinky**

*(mohou se vyskytovat až u 1 z 10 osob)*

- bolesti, bolesti břicha,
- nespavost, neobvyklé sny,
- problémy s trávením vedoucí k nepříjemnému pocitu po jídle, pocit plnosti, nadýmání,
- vyrážky (včetně červených teček nebo skvrn, někdy s tvorbou puchýřků a otoků kůže), které mohou být alergickou reakcí, svědění, změny barvy kůže, včetně skvrnitého ztmavnutí kůže,
- jiné alergické reakce, jako sípání, otoky nebo točení hlavy,
- úbytek kostní hmoty.

*Testy mohou rovněž ukázat:*

- nízký počet bílých krvinek (snížený počet bílých krvinek může zvyšovat náchylnost k infekci),
- zvýšení triacylglycerolů (mastných kyselin), žluči nebo cukru v krvi,
- problémy s játry a slinivkou břišní.

#### **Méně časté nežádoucí účinky**

*(mohou se vyskytovat až u 1 ze 100 osob)*

- bolesti břicha, jejichž příčinou je zánět slinivky břišní,
- otoky obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla,
- anemie (nízký počet červených krvinek),
- rozpad svalové tkáně, bolest svalů či svalová slabost, které se mohou objevit v důsledku poškození buněk ledvinných kanálků.

*Testy mohou rovněž ukázat:*

- snížení hladiny draslíku v krvi,
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi,
- změny moči.

### **Vzácné nežádoucí účinky**

(mohou se vyskytovat až u 1 z 1 000 osob)

- laktátová acidóza (viz *Možné závažné nežádoucí účinky*),
- hromadění tuku v játrech,
- žlutá kůže nebo oční bělmo, svědění nebo bolesti břicha, jejichž příčinou je zánět jater,
- zánět ledvin, vylučování velkého množství moči a pocit žízně, selhání ledvin, poškození buněk ledvinných kanálků,
- měknutí kostí (spojeno s bolestí kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám),
- bolesti v zádech, jejichž příčinou jsou problémy s ledvinami.

Poškození buněk ledvinných kanálků může souviset s rozpadem svalové tkáně, měknutím kostí (spojeno s bolestí kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám), bolestí svalů, svalovou slabostí a snížením hladiny draslíku nebo fosfátu v krvi.

→ **Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoliv z příznaků uvedených výše, nebo pokud se některý nežádoucí účinek zhorší, informujte svého lékaře nebo lékárníka.**

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa.

- **Problémy s kostmi.** U některých pacientů užívajících kombinované antiretrovirové přípravky, jako je přípravek Truvada, se může vyvinout onemocnění kostí nazývané *osteonekróza* (odumírání kostní tkáně následkem ztráty krevního zásobení kosti). Dlouhodobé užívání léků tohoto typu, užívání kortikosteroidů, pití alkoholu, velmi slabý imunitní systém a nadváha jsou některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou:
  - ztuhlost kloubů,
  - bolesti kloubů (zejména kyčelních, kolenních a ramenních),
  - potíže při pohybu.

→ **Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoliv z těchto příznaků, informujte svého lékaře.**

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

### **Další nežádoucí účinky u dětí**

- U dětí, kterým byl podáván emtricitabin, se velmi často objevovaly změny barvy kůže, včetně
    - skvrnitého ztmavnutí kůže
  - U dětí se často vyskytoval nízký počet červených krvinek (anémie),
    - ta může způsobit, že je dítě unavené nebo dušné
- **Pokud zaznamenáte kterýkoliv z těchto příznaků, informujte svého lékaře.**

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Truvada uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na lahvičce a krabičce za {EXP}. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Truvada obsahuje

- **Léčivými látkami jsou** *emtricitabinum* a *tenofovirum disoproxilum*. Jedna potahovaná tableta přípravku Truvada obsahuje emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (což odpovídá tenofoviri disoproxili fumaras 300 mg nebo tenofovirum 136 mg).
- **Dalšími složkami jsou** sodná sůl kroskarmelosy (E468), triacetin (E1518), hypromelosa (E464), hlinitý lak indigokarmínu (E132), monohydrát laktosy, magnesium-stearát (E572), mikrokrystalická celulóza (E460), předbobtnalý škrob (bez lepku) a oxid titaničitý (E171).

### Jak přípravek Truvada vypadá a co obsahuje toto balení

Truvada potahované tablety jsou modré tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně je vyraženo slovo „GILEAD“ a na druhé straně číslo „701“. Přípravek Truvada je dodáván v lahvičkách obsahujících 30 tablet. Každá lahvička obsahuje vysoušedlo silikagel, který musí být uchovávan v lahvičce, protože pomáhá chránit tablety. Vysoušedlo silikagel je obsaženo v samostatném sáčku nebo nádobce a není určeno k vnitřnímu užití.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami nebo krabičky obsahující 60 (2 lahvičky po 30) a 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci:**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irsko

#### **Výrobce:**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



**PŘÍLOHA IV**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) emtricitabinu/tenofovir-disoproxilů dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům z klinických studií, literatury a spontánních hlášení týkajících se poklesu kostní hustoty a k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi emtricitabinem/tenofovir-disoproxiem a poklesem kostní hustoty za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC rovněž zvážil, že stávající upozornění/opatření týkající se účinků na kosti by měla být dále doplněna. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o léčivých přípravcích obsahujících emtricitabin/tenofovir-disoproxil mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s celkovými závěry a důvody pro doporučení výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se emtricitabinu/tenofovir-disoproxilů výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících emtricitabin/tenofovir-disoproxil zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.