

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Truvada 200 mg/245 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg dizoproksylu tenofowiru (co odpowiada 300 mg fumaranu dizoproksylu tenofowiru lub 136 mg tenofowiru).

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 91 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana.

Niebieska tabletka powlekana w kształcie kapsułki, o wymiarach 19 mm × 8,5 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GILEAD”, zaś na drugiej stronie - oznaczeniem „701”.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### *Leczenie zakażenia HIV-1:*

Produkt Truvada jest wskazany do skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej dorosłych zakażonych HIV-1 (patrz punkt 5.1).

Produkt Truvada jest także wskazany w leczeniu młodzieży zakażonej HIV-1, z opornością na NRTI albo toksycznościami wykluczającymi stosowanie leków pierwszego rzutu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

#### *Profilaktyka przedekspozycyjna (ang. pre-exposure prophylaxis):*

Produkt Truvada jest wskazany w połączeniu z zasadami bezpiecznego seksu w profilaktyce przedekspozycyjnej (ang. pre-exposure prophylaxis, PrEP) u dorosłych i młodzieży z grupy wysokiego ryzyka w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 drogą płciową (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Terapia produktem Truvada powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

#### Dawkowanie

*Leczenie zakażenia HIV u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 35 kg: jedna tabletka, jeden raz na dobę.*

*Zapobieganie zakażeniu HIV u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej o masie ciała co najmniej 35 kg: jedna tabletka, jeden raz na dobę.*

Jeżeli będzie konieczne przerwanie leczenia lub modyfikacja dawki jednego ze składników produktu Truvada, dostępne są produkty zawierające samą emtrycyabinę lub sam dizoprosyl tenofowiru do leczenia zakażenia HIV-1. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych tych leków.

Jeżeli pominięto dawkę produktu Truvada i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, produkt Truvada należy przyjąć jak najszybciej i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeżeli pominięto dawkę produktu Truvada i minęło więcej niż 12 godzin, a zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki i należy powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Truvada wystąpiły wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu Truvada, nie należy przyjmować drugiej dawki.

#### Szczególne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku:* Nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

*Niewydolność nerek:* Emtrycytabina i tenofowir wydalone są przez nerki i u osób z zaburzeniem czynności nerek zwiększa się narażenie na emtrycyabinę i tenofowir (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Osoby dorosłe z niewydolnością nerek:

Produkt Truvada należy stosować tylko u osób z klirensiem kreatyniny < 80 ml/min wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają możliwe zagrożenia. Patrz tabela 1.

**Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania u osób dorosłych z niewydolnością nerek**

|                                                                                                    | <b>Leczenie zakażenia HIV-1</b>                                                                                                                                                                                                                 | <b>Profilaktyka przedekspozycyjna</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lekka niewydolność nerek<br>(klirens kreatyniny 50–80 ml/min)                                      | Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem raz na dobę (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                  | Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem raz na dobę u osób niezakażonych HIV-1, z klirensiem kreatyniny 60-80 ml/min. Nie zaleca się stosowania u osób niezakażonych HIV-1, z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min, ponieważ produkt nie był badany w tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.2). |
| Umiarkowana niewydolność nerek<br>(klirens kreatyniny 30–49 ml/min)                                | Podawanie co 48 godzin jest zalecane na podstawie danych farmakokinetycznych z modelowania pojedynczej dawki dla emtrycytabiny i dizoprosylu tenofowiru u pacjentów niezakażonych HIV, z różnym stopniem niewydolności nerek (patrz punkt 4.4). | Nie zaleca się stosowania w tej populacji.                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ciężka niewydolność nerek<br>(klirens kreatyniny < 30 ml/min)<br>i pacjenci poddawani hemodializie | Nie zaleca się, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletek złożonych.                                                                                                                                 | Nie zaleca się stosowania w tej populacji.                                                                                                                                                                                                                                                                         |

#### Dzieci i młodzież z niewydolnością nerek:

Nie zaleca się stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

*Niewydolność wątroby:* Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież:*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Truvada u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie produktu Truvada z pożywieniem.

Tabletkę powlekąną można rozkruszyć i zawiesić w około 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego, po czym natychmiast zażyć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie w profilaktyce przedekspozycyjnej u osób z nieznanym lub dodatnim statusem HIV-1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Pacjenci zakażeni szczepami HIV-1 zawierającymi mutacje

Należy unikać stosowania produktu Truvada u uprzednio leczonych produktami przeciwretrowirusowymi pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R (patrz punkt 5.1).

#### Podstawowa strategia zapobiegania zakażeniu HIV-1

Produkt Truvada nie zawsze skutecznie zapobiega zakażeniu HIV-1. Czas do pojawienia się ochrony po rozpoczęciu stosowania produktu Truvada nie jest znany.

Produkt Truvada należy stosować w profilaktyce przedekspozycyjnej jako część ogólnej strategii zapobiegania zakażeniu HIV-1 obejmującej stosowanie innych środków zapobiegających zakażeniu HIV-1 (takich jak: stałe i prawidłowe stosowanie prezerwatyw, znajomość statusu HIV-1, regularne badanie w celu wykrycia innych zakażeń przenoszonych drogą płciową).

#### *Ryzyko oporności w przypadku niewykrytego zakażenia HIV-1:*

Produkt Truvada należy stosować wyłącznie w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 u osób z potwierdzonym ujemnym statusem HIV (patrz punkt 4.3). Należy często i regularnie sprawdzać status HIV-ujemny pacjenta (np. co najmniej raz na 3 miesiące), stosując złożony test antygen/przeciwciało w trakcie przyjmowania produktu Truvada w profilaktyce przedekspozycyjnej.

Sam produkt Truvada nie stanowi pełnego schematu leczenia HIV-1, a u osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1 przyjmujących tylko produkt Truvada zaobserwowano mutacje HIV-1 niosące oporność.

Jeżeli występują objawy kliniczne wskazujące na ostre zakażenie wirusowe i w ostatnim okresie (< 1 miesiąca) podejrzewa się narażenie na HIV-1, należy opóźnić podanie produktu Truvada o co najmniej jeden miesiąc, a przed rozpoczęciem stosowania produktu Truvada w profilaktyce przedekspozycyjnej potwierdzić status HIV-1.

#### *Znaczenie przestrzegania zaleceń stosowania:*

Skuteczność produktu Truvada w zmniejszaniu ryzyka zakażenia HIV-1 ściśle wiąże się z przestrzeganiem zaleceń, co wykazano na podstawie mierzalnego stężenia leku we krwi (patrz punkt 5.1). Należy w regularnych odstępach czasu informować osoby niezakażone HIV-1, aby ściśle przestrzegały zalecanego dobowego schematu dawkowania produktu Truvada.

## Pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci zakażeni HIV-1 z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C leczeni przeciwretrowirusowo są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby. W celu zapewnienia odpowiedniego leczenia zakażenia HIV u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV) lekarze powinni uwzględniać aktualne wytyczne dotyczące terapii zakażenia HIV.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Truvada w profilaktyce przedekspozycyjnej u pacjentów zakażonych HBV lub HCV.

W przypadku równoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych tych leków. Patrz także *Stosowanie z ledipaswirem i sofosbuwirem lub sofosbuwirem i welpataswirem* poniżej.

Dizoproksyl tenofowiru jest wskazany do leczenia HBV, a w badaniach farmakodynamicznych emtrycytabina wykazywała aktywność przeciw HBV. Nie określono jednak bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Truvada szczególnie u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV.

Przerwanie stosowania produktu Truvada u pacjentów zakażonych HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych HBV, którzy przerwali stosowanie produktu Truvada, należy ściśle kontrolować zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników badań laboratoryjnych, przez co najmniej kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia. W razie konieczności może być uzasadnione wznowienie leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ zaostrzenie zapalenia wątroby po leczeniu może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

## Choroba wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Truvada u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Farmakokinetykę tenofowiru badano u pacjentów z niewydolnością wątroby i nie jest wymagana modyfikacja dawki. Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Biorąc pod uwagę minimalny stopień metabolizmu leku przez wątrobę oraz drogę eliminacji emtrycytabiny przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z niewydolnością wątroby konieczne było dostosowanie dawki produktu Truvada (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów zakażonych HIV-1 z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. U tych pacjentów w przypadku wystąpienia objawów nasilenia się choroby wątroby należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

## Wpływ na nerki i kości u osób dorosłych

### *Wpływ na nerki*

Emtrycytabina i tenofowir są głównie eliminowane przez nerki drogą przesączania kłębuszkowego i poprzez czynne wydzielanie kanalikowe. Podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru obserwowano niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalik bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego) (patrz punkt 4.8).

### *Monitorowanie parametrów nerkowych*

U wszystkich osób przed rozpoczęciem leczenia produktem Truvada zakażenia HIV-1 lub zastosowania w profilaktyce przedekspozycyjnej zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny.

U osób bez czynników ryzyka choroby nerek zaleca się monitorowanie czynności nerek (klirensu kreatyniny i stężenia fosforanów w surowicy) po dwóch do czterech tygodniach leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy.

U osób z czynnikami ryzyka choroby nerek zaleca się częstsze monitorowanie czynności nerek.

Patrz także punkt *Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych* poniżej.

### *Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek u pacjentów zakażonych HIV-1*

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta otrzymującego produkt Truvada stężenie fosforanów w surowicy wynosi  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) lub gdy klirens kreatyniny zmniejszył się do  $< 50$  ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki). Jeśli u pacjenta klirens kreatyniny zmniejszył się do  $< 50$  ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l), należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Truvada. Przerwanie leczenia produktem Truvada należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania produktu Truvada było badane tylko w bardzo ograniczonym stopniu u pacjentów zakażonych HIV-1 z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 80$  ml/min). U pacjentów zakażonych HIV-1 z klirensem kreatyniny 30–49 ml/min zalecane jest dostosowywanie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami nie jest optymalna i mogłaby prowadzić do zwiększenia toksyczności i niewłaściwej odpowiedzi. Ponadto w małym badaniu klinicznym w podgrupie pacjentów z klirensem kreatyniny pomiędzy 50 i 60 ml/min, otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w skojarzeniu z emtrycytabiną co 24 godziny, występowało 2–4-krotnie większe narażenie na tenofowir i pogarszająca się czynność nerek (patrz punkt 5.2). Z tego powodu w przypadku stosowania produktu Truvada u pacjentów z klirensem kreatyniny  $< 60$  ml/min należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka oraz ściśle obserwować czynność nerek. Dodatkowo należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie u pacjentów otrzymujących produkt Truvada z wydłużonymi przerwami pomiędzy kolejnymi dawkami. Stosowanie produktu Truvada nie jest zalecane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) oraz u pacjentów wymagających hemodializy, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletki złożonej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### *Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek w profilaktyce przedekspozycyjnej*

Produktu Truvada nie badano u osób niezakażonych HIV-1 z klirensem kreatyniny  $< 60$  ml/min i dlatego nie jest on zalecany do stosowania w tej populacji. Jeżeli u którejkolwiek osoby otrzymującej produkt Truvada w profilaktyce przedekspozycyjnej stężenie fosforanów w surowicy wynosi  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) lub gdy klirens kreatyniny zmniejszył się do  $< 60$  ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki). Jeśli klirens kreatyniny zmniejszył się do  $< 60$  ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l), należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Truvada. Przerwanie stosowania produktu Truvada należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

### *Wpływ na kości*

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, które mogą objawiać się jako utrzymujący się lub pogarszający się ból kości oraz które niekiedy mogą przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalikula bliższego nerki wywołanymi przez dizoproksyl tenofowiru (patrz punkt 4.8).

W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zmian w obrębie kości należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

#### *Leczenie zakażenia HIV-1*

W badaniach klinicznych dizoproksylu tenofowiru z randomizacją i grupą kontrolną, trwających do 144 tygodni i obejmujących pacjentów z zakażeniem HIV lub HBV, zaobserwowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD). Takie zmniejszenie BMD zasadniczo ulegało poprawie po zakończeniu leczenia.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy.

Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą lub ze złamaniami kości w wywiadzie.

#### *Profilaktyka przedekspozycyjna*

W badaniach klinicznych z udziałem osób niezakażonych HIV-1 zaobserwowano niewielkie zmniejszenie BMD. W badaniu z udziałem 498 mężczyzn średnia zmiana BMD od wartości początkowych do 24. tygodnia mieściła się w zakresie od -0,4% do -1,0% dla kości biodra, kręgosłupa, głowy kości udowej i krętarza u mężczyzn, którzy przyjmowali produkt Truvada codziennie w ramach profilaktyki (n = 247) w porównaniu z placebo (n = 251).

#### Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

Nie ma pewności odnośnie długoterminowego wpływu dizoproksylu tenofowiru na nerki i kości u dzieci i młodzieży w związku z leczeniem zakażenia HIV-1, ani długoterminowego wpływu na nerki i kości produktu Truvada stosowanego w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej u niezakażonej młodzieży (patrz punkt 5.1). Ponadto, po odstawieniu dizoproksylu tenofowiru stosowanego w leczeniu HIV-1 lub produktu Truvada stosowanego w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej nie można całkowicie potwierdzić odwracalności ich toksycznego wpływu na nerki.

Zaleca się podejście wielodyscyplinarne, aby w każdym indywidualnym przypadku rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Truvada w leczeniu zakażenia HIV-1 lub w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, podjąć decyzję o odpowiednim monitorowaniu w czasie leczenia (w tym decyzję o zaprzestaniu leczenia) oraz rozważyć potrzebę suplementacji.

Stan osób, u których stosowany jest produkt Truvada w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, powinien być ponownie oceniany na każdej wizycie w celu ustalenia, czy pozostają one w grupie wysokiego ryzyka zakażenia HIV-1. W przypadku długotrwałego stosowania produktu Truvada należy rozważyć ryzyko zakażenia HIV-1 w porównaniu z potencjalnym wpływem leku na nerki i kości.

#### *Wpływ na nerki*

Działania niepożądane dotyczące nerek obejmujące zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki obserwowano u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 12 lat zakażonych HIV-1 w badaniu klinicznym GS-US-104-0352 (patrz punkt 4.8 i 5.1).

#### *Monitorowanie parametrów nerkowych*

Czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) należy ocenić przed rozpoczęciem stosowania produktu Truvada w leczeniu HIV-1 lub w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej oraz należy monitorować w czasie jego stosowania, podobnie jak u osób dorosłych (patrz wyżej).

#### *Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek*

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego produkt Truvada stężenie fosforanów w surowicy zostanie potwierdzone jako wynoszące  $< 3,0$  mg/dl (0,96 mmol/l), należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki). W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości ze strony nerek, należy skonsultować się z nefrologiem, aby rozważyć przerwanie stosowania produktu Truvada. Przerwanie stosowania produktu Truvada należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

#### *Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych i ryzyko wpływu toksycznego na nerki*

Obowiązują te same zalecenia, co u osób dorosłych (patrz punkt Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych poniżej).

#### *Niewydolność nerek*

Nie zaleca się stosowania produktu Truvada u osób w wieku poniżej 18 lat z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2). Nie należy rozpoczynać stosowania produktu Truvada u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek, a stosowanie należy przerwać u tych pacjentów, u których w czasie stosowania produktu Truvada rozwinie się niewydolność nerek.

#### *Wpływ na kości*

Stosowanie dizoproksylu tenofowiru może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ zmian BMD związanych z dizoproksylem tenofowiru na długoterminowe zdrowie kości i ryzyko złamań w przyszłości jest niepewny (patrz punkt 5.1).

W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości dotyczących kości u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży w czasie stosowania przez niego produktu Truvada należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

#### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

#### Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwwirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

### Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów zakażonych HIV-1 przyjmujących produkt Truvada lub u których stosowana jest inna terapia przeciwtretowirusowa mogą wciąż rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego też ich stan powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

### Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

### Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Należy unikać podawania produktu Truvada równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania z lekami o działaniu nefrotoksycznym, należy co tydzień kontrolować czynność nerek.

Po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach lub wielokrotnego ich stosowania zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u zakażonych HIV-1 pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli produkt Truvada podaje się równocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

U pacjentów zakażonych HIV-1 otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem lub kobicystatem zgłaszano występowanie większego ryzyka niewydolności nerek. U takich pacjentów konieczne jest ścisłe kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.5). U pacjentów zakażonych HIV-1 z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek należy dokładnie rozważyć równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru i wzmocnionego inhibitora proteazy.

Produktu Truvada nie należy przyjmować równocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę, dizoproksyl tenofowiru, alafenamid tenofowiru lub inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Produktu Truvada nie należy przyjmować równocześnie z dipiwoksylen adefowiru.

*Stosowanie z ledipaswirem i sofosbuwirem, sofosbuwirem i welpataswirem lub sofosbuwirem, welpataswirem i woksylaprewirem*

Wykazano, że równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru z ledipaswirem/sofosbuwirem, sofosbuwirem/welpataswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem powoduje zwiększenie stężenia tenofowiru w osoczu, szczególnie podczas stosowania ze schematem leczenia HIV zawierającym dizoproksyl tenofowiru i środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podczas równoczesnego podawania ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i środka wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z równoczesnym stosowaniem, szczególnie u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek. Pacjentów przyjmujących ledipaswir/sofosbuwir, sofosbuwir/welpataswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir równocześnie z dizoproksylem tenofowiru i wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane związane z dizoproksylem tenofowiru.

*Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny*

Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

#### Leczenie trzema nukleozydami

Podczas stosowania schematu leczenia, w którym podaje się raz na dobę dizoproksyl tenofowiru w skojarzeniu bądź z lamiwudyną i abakawirem, bądź z lamiwudyną i dydanozyną, zgłaszano duży odsetek przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej oraz pojawiania się oporności na wczesnym etapie terapii u pacjentów zakażonych HIV-1. Lamiwudyna i emtrycytabina mają bardzo podobną budowę, a farmakokinetyka i farmakodynamika tych leków również wykazują podobieństwa. Dlatego też takie same problemy mogą być obserwowane podczas podawania produktu Truvada z trzecim analogiem nukleozydu.

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad produktem Truvada z udziałem osób w wieku powyżej 65 lat. U osób w wieku powyżej 65 lat istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek, dlatego też należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Truvada u osób w podeszłym wieku.

#### Substancje pomocnicze

Produkt Truvada zawiera laktozę jednowodną. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Ponieważ Truvada zawiera emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowiru, każda z interakcji zidentyfikowanych dla tych substancji może dotyczyć produktu Truvada. Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Podczas równoczesnego podawania emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru ich farmakokinetyka w stanie stacjonarnym nie jest zaburzona w porównaniu do dawkowania każdego z tych produktów leczniczych oddzielnie.

Wyniki doświadczeń *in vitro* oraz kliniczne badania farmakokinetyczne interakcji wskazują, że możliwość interakcji emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem CYP450 jest niska.

#### Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

Produktu Truvada nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę, dizoproksyl tenofowiru, alafenamid tenofowiru albo inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.4). Produktu Truvada nie należy przyjmować równocześnie z dipiwoksylen adefowiru.

*Dydanozyna:* Równoczesne podawanie produktu Truvada oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i tabela 2).

*Produkty lecznicze wydalone przez nerki:* Ponieważ emtrycytabina i tenofowir są wydalone głównie przez nerki, równoczesne podawanie produktu Truvada z produktami leczniczymi osłabiającymi czynność nerek lub konkurującymi o czynne wydzielanie kanalikowe (np. cydofowirem) może prowadzić do zwiększenia stężenia emtrycytabiny, tenofowiru i (lub) równocześnie podawanych produktów leczniczych w surowicy krwi.

Należy unikać podawania produktu Truvada równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu. Niektóre z nich, ale nie tylko, to: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2 (patrz punkt 4.4).

#### Inne interakcje

Poniżej, w tabeli 2 wymieniono interakcje zachodzące między produktem Truvada albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.” i raz na dobę jako „1 × d.”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% przedziały ufności.

**Tabela 2: Interakcje pomiędzy produktem Truvada albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami i innymi produktami leczniczymi**

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                               | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> ,<br>C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli<br>dostępny<br>(mechanizm)                                                        | Zalecenia dotyczące<br>jednoczesnego stosowania<br>z produktem Truvada (200 mg<br>emtrycytabiny, 245 mg<br>dizoproksylu tenofowiru)                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LEKI PRZECIWZAKAŹNE</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Leki przeciwretrowirusowe</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Inhibitory proteazy</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                 |
| Atazanawir, rytonawir,<br>dizoproksyl tenofowiru<br>(300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.,<br>245 mg 1 × d.) | Atazanawir:<br>AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10)<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 37%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 34%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 29% | Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |
| Atazanawir, rytonawir,<br>emtrycytabina                                                              | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |
| Darunawir, rytonawir,<br>dizoproksyl tenofowiru<br>(300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.,<br>245 mg 1 × d.)  | Darunawir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 22%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 37%                                                                                                             | Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |
| Darunawir, rytonawir,<br>emtrycytabina                                                               | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |
| Lopinawir, rytonawir, dizoproksyl<br>tenofowiru<br>(400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d.,<br>245 mg 1 × d.)  | Lopinawir, rytonawir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38)<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)                    | Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |
| Lopinawir, rytonawir,<br>emtrycytabina                                                               | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)                                                                           | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Truvada (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NRTI</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Dydanozyna, dizoproksyl tenofowiru                     | Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.                                                                                         | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Truvada i dydanozyny (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Dydanozyna, emtrycytabina                              | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.                                                                                                                                                                               | Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem. Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z dizoproksylem tenofowiru wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1. |
| Lamiwudyna/dizoproksyl tenofowiru                      | Lamiwudyna:<br>AUC: ↓ 3% (↓ 8% do ↑ 15)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 do ↓ 12)<br>C <sub>min</sub> : NO<br><br>Tenofowir:<br>AUC: ↓ 4% (↓ 15 do ↑ 8)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 do ↑ 108)<br>C <sub>min</sub> : NO | Produktu Truvada nie należy podawać równocześnie z lamiwudyną (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Efawirenz/dizoproksyl tenofowiru                       | Efawirenz:<br>AUC: ↓ 4% (↓ 7 do ↑ 1)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 2)<br>C <sub>min</sub> : NO<br><br>Tenofowir:<br>AUC: ↓ 1% (↓ 8 do ↑ 6)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 do ↑ 22)<br>C <sub>min</sub> : NO            | Nie jest wymagana modyfikacja dawki efawirenu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                                                                                          | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Truvada (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE</b>                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV)</b>                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Dipiwoksyl adefowiru /dizoproksyl tenofowiru                                                                                                                                                    | <p>Dipiwoksyl adefowiru:<br/>AUC: ↓ 11% (↓ 14 do ↑ 7)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 0)<br/>C<sub>min</sub>: NO</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↓ 2% (↓ 5 do ↑ 0)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 1% (↓ 7 do ↑ 6)<br/>C<sub>min</sub>: NO</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Produktu Truvada nie należy podawać równocześnie z dipiwoksyłem adefowiru (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV)</b>                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) <sup>1</sup> | <p>Ledipaswir:<br/>AUC: ↑ 96% (↑ 74 do ↑ 121)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 68% (↑ 54 do ↑ 84)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 118% (↑ 91 do ↑ 150)</p> <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 do ↑ 49)</p> <p>Atazanawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 do ↑ 84)</p> <p>Rytonawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 do ↑ 64)</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 do ↑ 58)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 47% (↑ 38 do ↑ 57)</p> | <p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                                                                                               | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Truvada (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)<sup>1</sup></p> | <p>Ledipaswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↓ 27% (↓ 35 do ↓ 18)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34 do ↑ 63)</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 50% (↑ 42 do ↑ 59)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 64% (↑ 54 do ↑ 74)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 59% (↑ 49 do ↑ 70)</p> | <p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                                                 | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Truvada (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)  | <p>Ledipaswir:<br/>AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efawirenz:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)</p> | Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |
| Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) | <p>Ledipaswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 40% (↑ 31 do ↑ 50)<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 91% (↑ 74 do ↑ 110)</p>                                                                               | Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                                                                   | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Truvada (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Ledipaswir, sofosbuvir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.)<br/>+ dolutegrawir (50 mg 1 × d.)<br/>+ emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup><br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipaswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegrawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 65% (↑ 59 do ↑ 71)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 61% (↑ 51 do ↑ 72)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 115% (↑ 105 do ↑ 126)</p> | <p>Modyfikacja dawki nie jest wymagana. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                                                                               | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Truvada (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) | <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 37 do ↑ 49)</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↑ 142% (↑ 123 do ↑ 164)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 41 do ↑ 71)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 301% (↑ 257 do ↑ 350)</p> <p>Atazanawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 20 do ↑ 61)</p> <p>Rytonawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 29% (↑ 15 do ↑ 44)</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 43 do ↑ 68)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 31 do ↑ 48)</p> | <p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)</p> |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                                                                                             | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Truvada (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)<br/>+ darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)<br/>+ emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↓ 28% (↓ 34 do ↓ 20)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 38% (↓ 46 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 24% (↓ 35 do ↓ 11)<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 39% (↑ 33 do ↑ 44)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 45 do ↑ 66)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 52% (↑ 45 do ↑ 59)</p> | <p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                                                                                             | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Truvada (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)<br/>+ lopinawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 200 mg 1 × d.)<br/>+ emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↓ 29% (↓ 36 do ↓ 22)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 41% (↓ 51 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 30% (↓ 41 do ↓ 17)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 43 do ↑ 85)</p> <p>Lopinawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 42% (↑ 27 do ↑ 57)<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> | <p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                                                            | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Truvada (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuvir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)<br>+ raltegrawir (400 mg 2 × d.)<br>+ emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegrawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 21% (↓ 58 do ↑ 48)</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 45)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 46% (↑ 39 do ↑ 54)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 70% (↑ 61 do ↑ 79)</p>                                                            | Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |
| Sofosbuvir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)<br>+ efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)        | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48)</p> <p>Efawirenz:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)</p> | Równoczesne podawanie sofosbuviru/welpataswiru oraz efawirenz może prowadzić do zmniejszenia stężenia welpataswiru w osoczu. Równoczesne podawanie sofosbuviru/welpataswiru ze schematem leczenia zawierającym efawirenz nie jest zalecane.              |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                                                      | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Truvada (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuvir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.)<br>+ emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 46)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 44% (↑ 33 do ↑ 55)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 84% (↑ 76 do ↑ 92)</p> | Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                                                                                                                              | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Truvada (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuwir/welpataswir/<br>woksylaprewir (400 mg/100 mg/<br>100 mg+100 mg 1 x d.) <sup>3</sup> +<br>darunawir (800 mg 1 x d.) +<br>rytonawir (100 mg 1 x d.) +<br>emtrycytabina/dizoproksyl<br>tenofowiru (200 mg/245 mg<br>1 x d.) | <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 30%<br/>C<sub>min</sub>: nd.</p> <p>GS--331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: nd.</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Woksylaprewir:<br/>AUC: ↑ 143%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 72%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Rytonawir:<br/>AUC: ↑ 45%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 60%<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 39%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 48%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p> | <p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem /woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego                                                                      | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)                                                                                                                                                                                                                                                              | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Truvada (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuvir (400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16)</p> <p>Efawirenz:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45)<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> | Nie jest wymagane dostosowanie dawki.                                                                                   |
| Rybawiryna/dizoproksyl tenofowiru                                                                                           | <p>Rybawiryna:<br/>AUC: ↑ 26% (↑ 20 do ↑ 32)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 5% (↓ 11 do ↑ 1)<br/>C<sub>min</sub>: NO</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nie jest wymagana modyfikacja dawki rybawiryny.                                                                         |
| <b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi opryszczki</b>                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                         |
| Famcyklowir/emtrycytabina                                                                                                   | <p>Famcyklowir:<br/>AUC: ↓ 9% (↓ 16 do ↓ 1)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 7% (↓ 22 do ↑ 11)<br/>C<sub>min</sub>: NO</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 1)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 11% (↓ 20 do ↑ 1)<br/>C<sub>min</sub>: NO</p>                                                                                                                                                                               | Nie jest wymagana modyfikacja dawki famcyklowiru.                                                                       |
| <b>Leki przeciwprątkowe</b>                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                         |
| Ryfampicyna/dizoproksyl tenofowiru                                                                                          | <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↓ 12% (↓ 16 do ↓ 8)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 16% (↓ 22 do ↓ 10)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 15% (↓ 12 do ↓ 9)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nie jest wymagana modyfikacja dawki.                                                                                    |
| <b>DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b>                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                         |
| Norgestymat/etynyloestradol/dizoproksyl tenofowiru                                                                          | <p>Norgestymat:<br/>AUC: ↓ 4% (↓ 32 do ↑ 34)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 5% (↓ 27 do ↑ 24)<br/>C<sub>min</sub>: NO</p> <p>Etynyloestradol:<br/>AUC: ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 0)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 6% (↓ 13 do ↑ 0)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 2% (↓ 9 do ↑ 6)</p>                                                                                                                                                               | Nie jest wymagana modyfikacja dawki norgestymatu/etynyloestradolu.                                                      |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego | Wpływ na stężenia leków.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> ,<br>C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli<br>dostępny<br>(mechanizm)                                                                                                                                                                              | Zalecenia dotyczące<br>jednoczesnego stosowania<br>z produktem Truvada (200 mg<br>emtrycytabiny, 245 mg<br>dizoproksylu tenofowiru) |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                     |
| Takrolimus/dizoproksyl tenofowiru/emtrycytabinę        | Takrolimus:<br>AUC: ↑ 4% (↓ 3 do ↑ 11)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↓ 3 do ↑ 9)<br>C <sub>min</sub> : NO<br><br>Emtrycytabina:<br>AUC: ↓ 5% (↓ 9 do ↓ 1)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17 do ↓ 5)<br>C <sub>min</sub> : NO<br><br>Tenofowir:<br>AUC: ↑ 6% (↓ 1 do ↑ 13)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 27)<br>C <sub>min</sub> : NO | Nie jest wymagana modyfikacja dawki takrolimusu.                                                                                    |
| <b>OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                     |
| Metadon/dizoproksyl tenofowiru                         | Metadon:<br>AUC: ↑ 5% (↓ 2 do ↑ 13)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 do ↑ 14)<br>C <sub>min</sub> : NO                                                                                                                                                                                                                                      | Nie jest wymagana modyfikacja dawki metadonu.                                                                                       |

NO = nie obliczono.

nd. = nie dotyczy.

<sup>1</sup> Dane uzyskane podczas jednoczesnego stosowania z ledipaswirem/sofosbuiwirem. Podczas podawania naprzemiennego (w odstępie 12 godzin) uzyskano podobne wyniki.

<sup>2</sup> Główny metabolit sofosbuiwru w krwiobiegu.

<sup>3</sup> Badanie przeprowadzone z zastosowaniem dodatkowej dawki 100 mg woksylaprewiru w celu osiągnięcia ekspozycji na woksylaprewir oczekiwanej u pacjentów z zakażeniem HCV.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Duża liczba danych (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazuje, że emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru wywołują wady rozwojowe lub działają szkodliwie na płód/norodka. Badania emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z tego powodu można rozważyć stosowanie produktu Truvada w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

### Karmienie piersią

Wykazano, że emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego. Brak jest wystarczających informacji dotyczących wpływu emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków i (lub) dzieci. Dlatego produkt Truvada nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu produktu Truvada na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu emtrycytabiny ani dizoproksylu tenofowiru na płodność.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy poinformować osoby stosujące lek, że podczas leczenia zarówno emtrycyabiną, jak i dizoproksylem tenofowiru zgłaszano przypadki zawrotów głowy.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

*Zakażenie HIV-1:* W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym z udziałem osób dorosłych (GS-01-934, patrz punkt 5.1) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które uważa się, że mają możliwy lub prawdopodobny związek z emtrycyabiną i (lub) dizoproksylem tenofowiru, były nudności (12%) i biegunka (7%). W tym badaniu profil bezpieczeństwa emtrycyabiny i dizoproksylu tenofowiru był zgodny z poprzednimi doświadczeniami z tymi lekami, gdy każdy z nich podawano z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

*Profilaktyka przedekspozycyjna:* W dwóch randomizowanych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo (iPrEx, Partners PrEP), w których 2830 osób dorosłych niezakażonych HIV-1 otrzymywało produkt Truvada raz na dobę w profilaktyce przedekspozycyjnej, nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych produktu Truvada. Mediana obserwacji pacjentów wynosiła odpowiednio 71 i 87 tygodni. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym zgłaszanym w grupie otrzymującej produkt Truvada w badaniu iPrEx był ból głowy (1%).

### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy) z zastosowaniem substancji czynnych produktu Truvada, zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów zakażonych HIV-1, zostały wymienione poniżej w tabeli 3 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) i rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabela 3: Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych związanych z poszczególnymi składnikami produktu Truvada oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu**

| Częstość występowania                       | Emtrycytabina                      | Dizoproksyl tenofowiru      |
|---------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>  |                                    |                             |
| Często:                                     | neutropenia                        |                             |
| Niezbyt często:                             | niedokrwistość <sup>2</sup>        |                             |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>  |                                    |                             |
| Często:                                     | reakcje uczuleniowe                |                             |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i> |                                    |                             |
| Bardzo często:                              |                                    | hipofosfatemia <sup>1</sup> |
| Często:                                     | hiperglikemia, hipertrójglicydemia |                             |
| Niezbyt często:                             |                                    | hipokaliemia <sup>1</sup>   |
| Rzadko:                                     |                                    | kwasica mleczanowa          |
| <i>Zaburzenia psychiczne:</i>               |                                    |                             |
| Często:                                     | bezsennność, niezwykle sny         |                             |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>         |                                    |                             |
| Bardzo często:                              | ból głowy                          | zawroty głowy               |
| Często:                                     | zawroty głowy                      | ból głowy                   |

| <b>Częstość występowania</b>                              | <b>Emtrycytabina</b>                                                                                                                                               | <b>Dizoprosyl tenofowiru</b>                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit:</b>                        |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                               |
| Bardzo często:                                            | biegunka, nudności                                                                                                                                                 | biegunka, wymioty, nudności                                                                                                                                                                   |
| Często:                                                   | zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej, zwiększona aktywność lipazy w surowicy, wymioty, bóle brzucha, dyspepsja                                  | bóle brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia                                                                                                                                                       |
| Niezbyt często:                                           |                                                                                                                                                                    | zapalenie trzustki                                                                                                                                                                            |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</b>              |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                               |
| Często:                                                   | zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy, hiperbilirubinemia                           | zwiększona aktywność aminotransferaz                                                                                                                                                          |
| Rzadko:                                                   |                                                                                                                                                                    | stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby                                                                                                                                                       |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</b>              |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                               |
| Bardzo często:                                            |                                                                                                                                                                    | wysypka                                                                                                                                                                                       |
| Często:                                                   | wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) <sup>2</sup> |                                                                                                                                                                                               |
| Niezbyt często:                                           | obrzęk naczynioruchowy <sup>3</sup>                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                               |
| Rzadko:                                                   |                                                                                                                                                                    | obrzęk naczynioruchowy                                                                                                                                                                        |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</b> |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                               |
| Bardzo często:                                            | zwiększona aktywność kinazy kreatynowej                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                               |
| Często                                                    |                                                                                                                                                                    | zmniejszona gęstość mineralna kości <sup>4</sup>                                                                                                                                              |
| Niezbyt często:                                           |                                                                                                                                                                    | rabdomioliza <sup>1</sup> , osłabienie mięśni <sup>1</sup>                                                                                                                                    |
| Rzadko:                                                   |                                                                                                                                                                    | osteomalacja (objawiające się bólem kości i rzadko przyczyniające się do złamań) <sup>1,3</sup> , miopatia <sup>1</sup>                                                                       |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</b>                 |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                               |
| Niezbyt często:                                           |                                                                                                                                                                    | zwiększenie stężenia kreatyniny, białkomocz, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki w tym zespół Fanconi'ego                                                                         |
| Rzadko:                                                   |                                                                                                                                                                    | niewydolność nerek (ostra i przewlekła), ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) <sup>3</sup> , moczówka prosta pochodzenia nerkowego |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</b>       |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                               |
| Bardzo często:                                            |                                                                                                                                                                    | astenia                                                                                                                                                                                       |
| Często:                                                   | ból, astenia                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                               |

<sup>1</sup> To działanie niepożądane może wystąpić jako następstwo zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. Jeśli takie zaburzenia nie występują, uznaje się, że to działanie niepożądane nie jest związane przyczynowo z dizoprosylem tenofowiru.

<sup>2</sup> Gdy emtrycytabinę podawano dzieciom i młodzieży, często występowała u nich niedokrwistość, a bardzo często przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja).

<sup>3</sup> To działanie niepożądane zostało odnotowane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem emtrycytabiny z udziałem dorosłych ani w badaniach klinicznych z zastosowaniem emtrycytabiny z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV, ani w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, ani w programie rozszerzonego dostępu do dizoprosylu tenofowiru. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących emtrycytabinę w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (n = 1 563) lub dizoprosyl tenofowiru w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

## Opis wybranych działań niepożądanych

*Niewydolność nerek:* Ponieważ produkt Truvada może spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu stosowania dizoproksylu tenofowiru zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania dizoproksylu tenofowiru. Pacjenci z ryzykiem niewydolności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci równocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym) są narażeni na zwiększone ryzyko niepełnego przywrócenia czynności nerek mimo przerwania stosowania dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.4).

*Kwasica mleczanowa:* Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, tacy jak pacjenci ze zdekompensowaną chorobą wątroby lub pacjenci przyjmujący jednocześnie leki o znanym działaniu wywołującym kwasicę mleczanową, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej kwasicy mleczanowej podczas leczenia dizoproksylem tenofowiru, w tym zgon.

*Parametry metaboliczne:* Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

*Zespół reaktywacji immunologicznej:* U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

*Martwica kości:* Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

## Dzieci i młodzież

Ocena działań niepożądanych związanych z emtrycytabiną opiera się na doświadczeniu z trzech badań z udziałem dzieci i młodzieży (n = 169), podczas których pacjentów w wieku od 4 miesięcy do 18 lat, zakażonych HIV, nieotrzymujących wcześniej leczenia (n = 123) i otrzymujących wcześniej leczenie (n = 46), leczono emtrycytabiną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Dodatkowo do działań niepożądanych, które obserwowano u osób dorosłych, stwierdzono, że niedokrwistość (9,5%) i zaburzenia zabarwienia skóry (31,8%) występowały częściej w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych (patrz punkt 4.8, *Tabela z podsumowaniem działań niepożądanych*).

Ocena działań niepożądanych dizoproksylu tenofowiru opiera się na dwóch badaniach randomizowanych (badania GS-US-104-0321 i GS-US-104-0352) z udziałem 184 pacjentów zakażonych HIV-1 (w wieku od 2 do < 18 lat), którzy otrzymywali dizoproksyl tenofowiru (n = 93) albo placebo lub czynny komparator (n = 91) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi przez 48 tygodni (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane zaobserwowane u dzieci i młodzieży otrzymujących leczenie dizoproksylem tenofowiru były spójne z zaobserwowanymi w badaniach klinicznych dotyczących dizoproksylu tenofowiru z udziałem osób dorosłych (patrz punkt 4.8 *Tabela z podsumowaniem działań niepożądanych* i 5.1).

U dzieci i młodzieży zaobserwowano spadek BMD. U młodzieży zakażonej HIV-1 (w wieku od 12 do < 18 lat) wyniki Z-score BMD zaobserwowane u uczestników otrzymujących dizoproksyl tenofowiru były niższe niż u osób otrzymujących placebo. U dzieci zakażonych HIV-1 (w wieku od 2 do 15 lat) wyniki Z-score BMD zaobserwowane u uczestników, którzy zmienili leczenie na

dizoproksyl tenofowiru były niższe niż u osób, które nadal otrzymywały schemat zawierający stawudynę lub zydowudynę (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W badaniu GS-US-104-0352, 89 pacjentów zakażonych HIV-1 z grupy dzieci i młodzieży z medianą wieku 7 lat (zakres od 2 do 15 lat) otrzymywało dizoproksyl tenofowiru przez medianę 331 tygodni. Ośmiu z 89 pacjentów (9,0%) przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoproksylem tenofowiru. U siedmiu pacjentów wartości szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR) wynosiły od 70 do 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Wśród tych pacjentów, u 3 stwierdzono klinicznie istotne zmniejszenie szacowanej wartości GFR w czasie leczenia, który poprawił się po odstawieniu dizoproksylu tenofowiru.

#### Inne szczególne grupy pacjentów

*Osoby z niewydolnością nerek:* Ponieważ dizoproksyl tenofowiru może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich osób dorosłych z niewydolnością nerek otrzymujących produkt Truvada (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu Truvada u osób w wieku poniżej 18 lat z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

*Pacjenci równocześnie zakażeni HIV/HBV lub HCV:* Profil działań niepożądanych emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru u ograniczonej liczby pacjentów zakażonych HIV, u których występowało równoczesne zakażenie HBV (n = 13) lub HCV (n = 26), w badaniu GS-01-934 był podobny do tego, jaki obserwuje się u pacjentów zakażonych HIV bez równoczesnego zakażenia. Jednakże, jak należało się spodziewać w tej populacji pacjentów, zwiększenie aktywności AspAT oraz AlAT występowało częściej niż w ogólnej populacji zakażonych HIV.

*Zaostrzenie zapalenia wątroby po zaprzestaniu leczenia:* U pacjentów zakażonych HBV po zaprzestaniu leczenia stan kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych wskazywały objawy zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania, należy obserwować stan pacjenta w celu wykrycia objawów toksyczności (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające.

Do 30% dawki emtrycytabiny i około 10% dawki tenofowiru można usunąć za pomocą hemodializy. Nie wiadomo, czy emtrycytabina lub tenofowir mogą zostać usunięte za pomocą dializy otrzewnowej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; połączenia leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu zakażenia HIV. Kod ATC: J05AR03

## Mechanizm działania

Emtrycytabina jest nukleozydowym analogiem cytydyny. Dizoproksyl tenofowiru w warunkach *in vivo* ulega przemianie do tenofowiru – analogu monofosforanu nukleozydu (nukleotydu) – monofosforanu adenozy. Zarówno emtrycytabina, jak i tenofowir działają wybiórczo na ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV-1 i HIV-2) oraz wirusa zapalenia wątroby typu B.

Emtrycytabina i tenofowir ulegają fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc odpowiednio trójfosforan emtrycytabiny i dwufosforan tenofowiru. Badania *in vitro* wykazały, że zarówno emtrycytabina jak i tenofowir mogą ulegać pełnej fosforylacji, gdy znajdują się równocześnie w komórkach. Trójfosforan emtrycytabiny oraz dwufosforan tenofowiru hamują kompetycyjnie odwrotną transkryptazę HIV-1, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

Zarówno trójfosforan emtrycytabiny, jak i dwufosforan tenofowiru są słabymi inhibitorami występujących u ssaków polimeraz DNA, a w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* brak było dowodów na toksyczny wpływ na mitochondria.

## Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

W warunkach *in vitro* obserwowano synergiczne działanie skojarzenia emtrycytabiny i tenofowiru. W badaniach nad skojarzeniem tych leków z inhibitorami proteazy oraz z nukleozydowymi i nienukleozydowymi analogami inhibitorów odwrotnej transkryptazy HIV obserwowano działanie addytywne do synergicznego.

## Oporność

*In vitro*: W warunkach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 obserwowano oporność na emtrycytabinę ze względu na rozwój mutacji M184V/I lub na tenofowir w przypadku mutacji K65R. Wirusy odporne na emtrycytabinę z mutacją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę. Mutacja K65R może być również wyselekcjonowana przez abakawir lub dydanozynę i jest ona przyczyną obniżonej wrażliwości na te leki oraz na lamiwudynę, emtrycytabinę i tenofowir. Należy unikać stosowania dizoproksylu tenofowiru u pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R. Ponadto, wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszoną wrażliwość na abakawir, emtrycytabinę, lamiwudynę i tenofowir. HIV-1 wykazujący 3 lub więcej mutacji związanych z analogami tymidyny (ang. *thymidine-analogue associated mutations*, TAM), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazał zmniejszoną wrażliwość na dizoproksyl tenofowiru.

*In vivo – leczenie HIV-1*: W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo genotypowanie przeprowadzono na szczepach HIV-1 wyizolowanych z osocza wszystkich pacjentów z potwierdzonym mianem RNA HIV > 400 kopii/ml w 48., 96. lub 144. tygodniu lub przy wcześniejszym zaprzestaniu leczenia badanym lekiem. Od 144. tygodnia:

- Mutacja M184V/I rozwinęła się u 2 z 19 (10,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej emtrycytabinę/dizoproksyl tenofowiru/efawirenz oraz u 10 z 29 (34,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej lamiwudynę/zydowudynę/efawirenz (wartość  $p < 0,05$ , test dokładności Fishera porównujący grupę leczoną emtrycytabiną+dizoproksylem tenofowiru z grupą leczoną lamiwudyną/zydowudyną spośród wszystkich pacjentów).
- Żaden z analizowanych wirusów nie wykazywał mutacji K65R lub K70E.
- Oporność genotypowa na efawirenz, zwłaszcza mutacja K103N, rozwinęła się w wirusie u 13 z 19 (68%) pacjentów w grupie leczonej emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru/efawirenzem oraz w wirusie u 21 z 29 (72%) pacjentów w grupie porównawczej.

*In vivo — profilaktyka przedekspozycyjna:* Próbkę osocza z 2 badań klinicznych z udziałem osób niezakażonych HIV-1, iPrEx i Partners PrEP, analizowano pod kątem 4 wariantów HIV-1 z ekspresją substytucji aminokwasów (tj. K65R, K70E, M184V i M184I), które potencjalnie powodują oporność na tenofowir lub emtrycyabinę. W badaniu klinicznym iPrEx nie wykryto wariantów HIV-1 z ekspresją K65R, K70E, M184V lub M184I w czasie serokonwersji wśród osób, które zostały zakażone HIV-1 po włączeniu do badania. U 3 z 10 uczestników z ostrym zakażeniem HIV w czasie włączenia do badania wykryto mutację M184I i M184V w genie HIV u 2 z 2 uczestników w grupie otrzymującej produkt Truvada i u 1 z 8 uczestników w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu klinicznym Partners PrEP nie wykryto wariantów HIV-1 z ekspresją K65R, K70E, M184V lub M184I w czasie serokonwersji wśród osób, które zostały zakażone HIV-1 w czasie badania. U 2 z 14 uczestników z ostrym zakażeniem HIV w czasie włączenia do badania wykryto mutację K65R w genie HIV u 1 z 5 uczestników w grupie otrzymującej dizoproksyl tenofowiru w dawce 245 mg oraz mutację M184V (związaną z opornością na emtrycyabinę) w genie HIV u 1 z 3 uczestników w grupie otrzymującej produkt Truvada.

### Dane kliniczne

*Leczenie zakażenia HIV-1:* W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) dotychczas nieleczonym przeciwtretowirusowo pacjenci dorośli zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę emtrycyabinę, dizoproksyl tenofowiru i efawirenz (n = 255) lub skojarzenie ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny podawane dwa razy na dobę i efawirenz raz na dobę (n = 254). Pacjentom w grupie leczonej emtrycyabiną i dizoproksylem tenofowiru podawano preparat Truvada i efawirenz od 96. tygodnia do 144. tygodnia. Zrandomizowane grupy wykazywały w momencie początkowym podobną medianę stężenia RNA HIV-1 w osoczu (5,02 i 5,00 log<sub>10</sub> kopii/ml) i liczby komórek CD4 (233 i 241 komórek/mm<sup>3</sup>). Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności dla niniejszego badania było osiągnięcie i utrzymanie potwierdzonych stężeń RNA HIV-1 < 400 kopii/ml przez 48 tygodni. Drugorzędowe analizy skuteczności przez 144 tygodnie obejmowały stosunek pacjentów ze stężeniami RNA HIV-1 < 400 lub < 50 kopii/ml oraz zmianę liczby komórek CD4 w porównaniu do wartości początkowych.

Dane pierwszorzędowego punktu końcowego po 48 tygodniach pokazały, że skojarzenie emtrycytabiny, dizoproksylu tenofowiru i efawirenz wykazały przewagę skuteczności działania przeciwtretowirusowego w porównaniu ze skojarzeniem ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny z efawirenzem, jak pokazano w tabeli 4. Dane drugorzędowego punktu końcowego po 144 tygodniach są również przedstawione w tabeli 4.

**Tabela 4: Dane dotyczące skuteczności po 48 i 144 tygodniach na podstawie badania GS-01-934, w którym dotychczas nieleczonym przeciwtretowirusowo pacjentom zakażonym HIV-1 podawano emtrycytabinę, dizoproksyl tenofowiru i efawirenz**

|                                     | <b>GS-01-934<br/>Leczenie przez 48 tygodni</b>              |                                           | <b>GS-01-934<br/>Leczenie przez 144 tygodnie</b>          |                                           |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                     | Emtrycytabina +<br>dizoproksyl<br>tenofowiru +<br>efawirenz | Lamiwudyna +<br>zydowudyna +<br>efawirenz | Emtrycytabina +<br>dizoproksyl tenofowiru +<br>efawirenz* | Lamiwudyna +<br>zydowudyna +<br>efawirenz |
| RNA HIV-1<br>< 400 kopii/ml (TLOVR) | 84% (206/244)                                               | 73% (177/243)                             | 71% (161/227)                                             | 58% (133/229)                             |
| Wartość p                           | 0,002**                                                     |                                           | 0,004**                                                   |                                           |
| % różnicy (95% CI)                  | 11% (4% do 19%)                                             |                                           | 13% (4% do 22%)                                           |                                           |
| RNA HIV-1 < 50 kopii/ml<br>(TLOVR)  | 80% (194/244)                                               | 70% (171/243)                             | 64% (146/227)                                             | 56% (130/231)                             |
| wartość p                           | 0,021**                                                     |                                           | 0,082**                                                   |                                           |
| % różnicy (95% CI)                  | 9% (2% do 17%)                                              |                                           | 8% (-1% do 17%)                                           |                                           |

|                                                                                                 | <b>GS-01-934</b><br><b>Leczenie przez 48 tygodni</b>        |                                           | <b>GS-01-934</b><br><b>Leczenie przez 144 tygodnie</b>    |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                 | Emtrycytabina +<br>dizoproksyl<br>tenofowiru +<br>efawirenz | Lamiwudyna +<br>zydowudyna +<br>efawirenz | Emtrycytabina +<br>dizoproksyl tenofowiru +<br>efawirenz* | Lamiwudyna +<br>zydowudyna +<br>efawirenz |
| Średnia zmiana liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowej (komórek/mm <sup>3</sup> ) | +190                                                        | +158                                      | +312                                                      | +271                                      |
| Wartość p                                                                                       | 0,002 <sup>a</sup>                                          |                                           | 0,089 <sup>a</sup>                                        |                                           |
| Różnica (95% CI)                                                                                | 32 (9 do 55)                                                |                                           | 41 (4 do 79)                                              |                                           |

\* Pacjentom leczonym emtrycytabiną, dizoproksylem tenofowiru i efawirenzem podawano preparat Truvada i efawirenz od 96. do 144. tygodnia.

\*\* Wartość p oparta na teście Cochran-Mantel-Haenszela stratyfikowanym dla wartości początkowej liczby komórek CD4  
TLOVR = ang. *Time to Loss of Virologic Response* = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej

a: test Van Elteren

W zrandomizowanym badaniu klinicznym (M02-418) 190 dorosłym dotychczas nieleczonym przeciwwirusowo podawano raz na dobę emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowiru w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem, podawanymi raz lub dwa razy na dobę. W 48. tygodniu miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml wykazano u 70% pacjentów, poddanych schematowi leczenia obejmującemu lopinawir i rytonawir podawane raz na dobę i u 64% pacjentów, u których schemat leczenia obejmował lopinawir i rytonawir podawane dwa razy na dobę. Średnie zmiany liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowych wyniosły odpowiednio +185 komórek/mm<sup>3</sup> i +196 komórek/mm<sup>3</sup>.

Ograniczone doświadczenie kliniczne uzyskane z udziałem pacjentów równocześnie zakażonych HIV i HBV sugeruje, że leczenie emtrycytabiną lub dizoproksylem tenofowiru w ramach skojarzonej terapii przeciwwirusowej, aby opanować zakażenie HIV, powoduje zmniejszenie miana DNA HBV (odpowiednio zmniejszenie o 3 log<sub>10</sub> lub o 4 do 5 log<sub>10</sub>) (patrz punkt 4.4).

*Profilaktyka przedekspozycyjna:* W badaniu iPrEx (CO-US-104-0288) oceniano produkt Truvada lub placebo u 2499 mężczyzn niezakażonych HIV (lub kobiet transpłciowych) mających kontakty seksualne z mężczyznami i należących do grupy wysokiego ryzyka zakażenia HIV. Czas trwania dalszej obserwacji uczestników wyniósł 4237 osobo-lat. Charakterystykę początkową przedstawiono w tabeli 5.

**Tabela 5: Populacja badana w badaniu CO-US-104-0288 (iPrEx)**

|                                                  | <b>Placebo<br/>(n = 1248)</b> | <b>Truvada<br/>(n = 1251)</b> |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Wiek (lata), średnia (SD)</b>                 | 27 (8,5)                      | 27 (8,6)                      |
| <b>Rasa, N (%)</b>                               |                               |                               |
| Czarna/Afroamerykanie                            | 97 (8)                        | 117 (9)                       |
| Biała                                            | 208 (17)                      | 223 (18)                      |
| Mieszana/inna                                    | 878 (70)                      | 849 (68)                      |
| Azjatycka                                        | 65 (5)                        | 62 (5)                        |
| <b>Pochodzenie hiszpańskie/latynoskie, N (%)</b> | 906 (73)                      | 900 (72)                      |

|                                                                                               | <b>Placebo<br/>(n = 1248)</b> | <b>Truvada<br/>(n = 1251)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Seksualne czynniki ryzyka w okresie przesiewowym</b>                                       |                               |                               |
| Liczba partnerów w ciągu ostatnich 12 tygodni, średnia (SD)                                   | 18 (43)                       | 18 (35)                       |
| URAI w ciągu ostatnich 12 tygodni, N (%)                                                      | 753 (60)                      | 732 (59)                      |
| URAI ze statusem HIV+ (lub nieznanym statusem) u partnera w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%) | 1009 (81)                     | 992 (79)                      |
| Udział w seksie transakcyjnym w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%)                             | 510 (41)                      | 517 (41)                      |
| Potwierdzony status HIV+ u partnera w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%)                       | 32 (3)                        | 23 (2)                        |
| Seroreaktywność w kierunku kiły, N (%)                                                        | 162/1239 (13)                 | 164/1240 (13)                 |
| Zakażenie wirusem opryszczki zwykłej typu 2 w surowicy, N (%)                                 | 430/1243 (35)                 | 458/1241 (37)                 |
| Wynik dodatni na obecność esterazy leukocytów w moczu, N (%)                                  | 22 (2)                        | 23 (2)                        |

URAI (ang. unprotected receptive anal intercourse) = bierny partner uprawiający seks analny bez zabezpieczenia

W tabeli 6 przedstawiono częstości występowania serokonwersji HIV ogółem oraz w podgrupie, która zgłaszała uprawianie seksu analnego bez zabezpieczenia. Skuteczność była ściśle związana z przestrzeganiem zaleceń, na podstawie oceny stężenia leku w osoczu lub wewnątrzkomórkowego w badaniu kliniczno-kontrolnym (tabela 7).

**Tabela 6: Skuteczność w badaniu CO-US-104-0288 (iPrEx)**

|                                                                  | Placebo        | Truvada | Wartość p <sup>a, b</sup> |
|------------------------------------------------------------------|----------------|---------|---------------------------|
| Analiza mITT                                                     |                |         |                           |
| Serokonwersje/N                                                  | 83/1217        | 48/1224 | 0,002                     |
| Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI) <sup>b</sup>             | 42% (18%; 60%) |         |                           |
| URAI w ciągu 12 tygodni przed okresem przesiewowym, analiza mITT |                |         |                           |
| Serokonwersje/N                                                  | 72/753         | 34/732  | 0,0349                    |
| Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI) <sup>b</sup>             | 52% (28%; 68%) |         |                           |

<sup>a</sup> Wartości p na podstawie testu logrank. Wartości p dla URAI odnoszą się do hipotezy zerowej, że pomiędzy podgrupami (URAI, brak URAI) nie ma różnicy w skuteczności.

<sup>b</sup> Zmniejszenie ryzyka względnego obliczona dla mITT na podstawie incydentalnej serokonwersji, czyli występującej po okresie początkowym do czasu pierwszej wizyty po leczeniu (około 1 miesiąc po ostatnim wydaniu badanego leku).

**Tabela 7: Skuteczność i przestrzeganie zaleceń w badaniu CO-US-104-0288 (iPrEx, analiza sparowanego badania kliniczno-kohortowego)**

| <b>Kohorta</b>                   | <b>Wykrycie leku</b> | <b>Brak wykrycia leku</b> | <b>Zmniejszenie ryzyka względnego (dwustronny 95% CI)<sup>a</sup></b> |
|----------------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Uczestnicy HIV-dodatni           | 4 (8%)               | 44 (92%)                  | 94% (78%; 99%)                                                        |
| Dobre kontrolne osoby HIV-ujemne | 63 (44%)             | 81 (56%)                  | —                                                                     |

<sup>a</sup> Zmniejszenie ryzyka względnego obliczone na podstawie incydentalnej (po okresie początkowym) serokonwersji w okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i w trakcie 8-tygodniowej dalszej obserwacji. Jedynie próbki od uczestników przydzielonych losowo do grupy otrzymującej produkt Truvada oceniano pod kątem wykrywalnego stężenia dizoprosylu tenofowiru -DP w osoczu lub wewnątrzkomórkowego.

W badaniu klinicznym Partners PrEP (CO-US-104-0380) oceniano produkt Truvada, dizoprosyl tenofowiru w dawce 245 mg lub placebo u 4758 osób niezakażonych HIV na terenie Kenii lub Ugandy w parach heteroseksualnych o niezgodnym statusie serologicznym. Czas trwania dalszej obserwacji uczestników wyniósł 7830 osobo-lat. Początkowe parametry przedstawiono w tabeli 8.

**Tabela 8: Populacja badana w badaniu CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

|                                                                  | <b>Placebo<br/>(n = 1584)</b> | <b>Dizoprosyl tenofowiru<br/>245 mg<br/>(n = 1584)</b> | <b>Truvada<br/>(n = 1579)</b> |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Wiek (lata), mediana (Q1, Q3)</b>                             | 34 (28, 40)                   | 33 (28, 39)                                            | 33 (28, 40)                   |
| <b>Płeć, N (%)</b>                                               |                               |                                                        |                               |
| Mężczyźni                                                        | 963 (61)                      | 986 (62)                                               | 1013 (64)                     |
| Kobiety                                                          | 621 (39)                      | 598 (38)                                               | 566 (36)                      |
| <b>Kluczowa charakterystyka pary, N (%) lub mediana (Q1, Q3)</b> |                               |                                                        |                               |
| Małżeństwo z partnerem uczestniczącym w badaniu                  | 1552 (98)                     | 1543 (97)                                              | 1540 (98)                     |
| Wieloletnie zamieszkanie z partnerem uczestniczącym w badaniu    | 7,1 (3,0; 14,0)               | 7,0 (3,0; 13,5)                                        | 7,1 (3,0; 14,0)               |
| Lata znajomości niezgodnego statusu                              | 0,4 (0,1; 2,0)                | 0,5 (0,1; 2,0)                                         | 0,4 (0,1; 2,0)                |

W tabeli 9 przedstawiono częstość występowania serokonwersji HIV. Wskaźnik serokonwersji HIV-1 u mężczyzn wyniósł 0,24/100 osobo-lat ekspozycji na produkt Truvada, a wskaźnik serokonwersji HIV-1 u kobiet wyniósł 0,95/100 osobo-lat ekspozycji na produkt Truvada. Skuteczność była ściśle związana z przestrzeganiem zaleceń, na podstawie oceny stężenia leku w osoczu lub wewnątrzkomórkowego i była większa u uczestników w podgrupie otrzymującej aktywne porady dotyczące przestrzegania zaleceń, co przedstawiono w tabeli 10.

**Tabela 9: Skuteczność w badaniu CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

|                                                      | <b>Placebo</b>    | <b>Dizoprosyl tenofowiru 245 mg</b> | <b>Truvada</b>    |
|------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------|
| <b>Serokonwersje / N<sup>a</sup></b>                 | 52 / 1578         | 17 / 1579                           | 13 / 1576         |
| Częstość występowania na 100 osobo-lat (95% CI)      | 1,99 (1,49; 2,62) | 0,65 (0,38; 1,05)                   | 0,50 (0,27; 0,85) |
| Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI) <sup>b</sup> | —                 | 67% (44%; 81%)                      | 75% (55%; 87%)    |

<sup>a</sup> Zmniejszenie ryzyka względnego obliczone dla kohorty mITT na podstawie incydentalnej (po okresie początkowym) serokonwersji. Porównania grup badania otrzymujących czynny lek przeprowadzono w odniesieniu do placebo.

**Tabela 10: Skuteczność i przestrzeganie zaleceń w badaniu CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

| <b>Obliczenie stężenia badanego leku</b>           | <b>Liczba z próbek z wykrytym tenofowirem / całkowita liczba próbek (%)</b> |                                               | <b>Oszacowanie ryzyka dla ochrony HIV-1:<br/>Wykrycie tenofowiru względem braku wykrycia</b> |                  |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                    | <b>Przypadek</b>                                                            | <b>Kohorta</b>                                | <b>Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)</b>                                               | <b>Wartość p</b> |
| Grupa FTC/dizoprosylu tenofowiru <sup>a</sup>      | 3 / 12 (25%)                                                                | 375 / 465 (81%)                               | 90% (56%; 98%)                                                                               | 0,002            |
| Grupa dizoprosylu tenofowiru <sup>a</sup>          | 6 / 17 (35%)                                                                | 363 / 437 (83%)                               | 86% (67%; 95%)                                                                               | < 0,001          |
| <b>Podbadanie dotyczące przestrzegania zaleceń</b> | <b>Uczestnicy w podgrupie dotyczącej przestrzegania zaleceń<sup>b</sup></b> |                                               | <b>Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)</b>                                               | <b>Wartość p</b> |
|                                                    | <b>Placebo</b>                                                              | <b>Dizoprosyl tenofowiru 245 mg + Truvada</b> |                                                                                              |                  |
| Serokonwersje / N <sup>b</sup>                     | 14 / 404 (3,5%)                                                             | 0 / 745 (0%)                                  | 100% (87%; 100%)                                                                             | < 0,001          |

<sup>a</sup> „Przypadek” = osoba po serokonwersji HIV; „Kohorta” = 100 losowo wybranych uczestników z każdej grupy: otrzymującej dizoprosyl tenofowiru w dawce 245 mg lub produkt Truvada. Oceniano jedynie próbki pobrane z grupy przypadków lub kohorty od uczestników poddanych randomizacji do grupy otrzymującej dizoprosyl tenofowiru w dawce 245 mg lub produkt Truvada pod kątem wykrywalnego stężenia tenofowiru w osoczu.

<sup>b</sup> Uczestnicy w podgrupie byli aktywnie monitorowani pod kątem przestrzegania zaleceń, czyli odbywano nieplanowane wizyty domowe i zliczano tabletki oraz zapewniano konsultacje w celu poprawy przestrzegania zaleceń stosowania badanego leku.

## Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Truvada u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

### *Leczenie zakażenia HIV-1 u dzieci i młodzieży*

Nie przeprowadzono badań klinicznych z produktem Truvada z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1.

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu Truvada oceniono na podstawie badań przeprowadzonych z emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru podawanymi jako pojedyncze składniki.

### *Badania z emtrycytabiną*

U niemowląt i dzieci w wieku powyżej 4 miesięcy, u większości pacjentów przyjmujących emtrycytabinę stwierdzono uzyskanie lub utrzymanie całkowitej supresji RNA HIV-1 w osoczu w trakcie 48 tygodni (u 89% uzyskano  $\leq 400$  kopii/ml, a u 77% uzyskano  $\leq 50$  kopii/ml).

### *Badania z dizoproksylem tenofowiru*

W badaniu GS-US-104-0321, 87 pacjentów zakażonych HIV-1 w wieku od 12 do  $< 18$  lat, którzy stosowali wcześniej leczenie, otrzymywało dizoproksyl tenofowiru ( $n = 45$ ) lub placebo ( $n = 42$ ) w skojarzeniu z optymalnym schematem podstawowym (ang. *optimised background regimen*, OBR) przez 48 tygodni. Ze względu na ograniczenia badania, korzyść ze stosowania dizoproksylu tenofowiru względem placebo nie została wykazana na podstawie wartości RNA HIV-1 w osoczu w 24. tygodniu. Niemniej jednak, oczekuje się wystąpienia korzyści w populacji młodzieży na podstawie ekstrapolacji danych dla osób dorosłych oraz danych porównawczych z zakresu farmakokinetyki (patrz punkt 5.2).

U pacjentów otrzymujących leczenie dizoproksylem tenofowiru albo placebo, średni wynik Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego wyniósł odpowiednio -1,004 i -0,809, a średni wynik Z-score BMD dla całego ciała wyniósł odpowiednio -0,866 i -0,584 względem wartości początkowych. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby) wyniosły -0,215 i -0,165 dla wyniku Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego oraz -0,254 i -0,179 dla wyniku Z-score BMD dla całego ciała, odpowiednio dla grupy dizoproksylu tenofowiru i placebo. Średni odsetek poprawy BMD był mniejszy w grupie dizoproksylu tenofowiru w porównaniu z grupą placebo. W 48. tygodniu u sześciorga nastolatków w grupie dizoproksylu tenofowiru oraz u jednego nastolatka w grupie placebo stwierdzono znaczną utratę BMD dla kręgosłupa lędźwiowego (zdefiniowaną jako utratę wynoszącą  $> 4\%$ ). Wśród 28 pacjentów otrzymujących przez 96 tygodni leczenie dizoproksylem tenofowiru wyniki Z-score BMD zmniejszyły się o -0,341 dla kręgosłupa lędźwiowego i -0,458 dla całego ciała.

W badaniu GS-US-104-0352, 97 pacjentów w wieku od 2 do  $< 12$  lat otrzymujących wcześniej leczenie, ze stabilną supresją wirusologiczną, w czasie podawania schematu zawierającego stawudynę lub zydowudynę, poddano randomizacji, aby w jednej grupie zastąpić stawudynę lub zydowudynę dizoproksylem tenofowiru ( $n = 48$ ), a w drugiej kontynuować pierwotny schemat ( $n = 49$ ) przez 48 tygodni. W 48. tygodniu, u 83% pacjentów w grupie terapeutycznej dizoproksylu tenofowiru oraz u 92% pacjentów w grupie terapeutycznej stawudyny lub zydowudyny, stwierdzono stężenie RNA HIV-1 wynoszące  $< 400$  kopii/ml. Na różnicę odsetka pacjentów z wartością  $< 400$  kopii/ml w 48. tygodniu wpłynęła przede wszystkim wyższa liczba przypadków przerwania badania w grupie terapeutycznej otrzymującej dizoproksyl tenofowiru. Po wykluczeniu brakujących danych w 48. tygodniu u 91% pacjentów w grupie terapeutycznej dizoproksylu tenofowiru oraz u 94% pacjentów w grupie terapeutycznej stawudyny lub zydowudyny stwierdzono stężenie RNA HIV-1 wynoszące  $< 400$  kopii/ml.

U dzieci i młodzieży zaobserwowano zmniejszenie BMD. U pacjentów otrzymujących leczenie dizoproksylem tenofowiru albo stawudyną lub zydowudyną średni wynik Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego wyniósł odpowiednio -1,034 i -0,498, a średni wynik Z-score BMD dla

całego ciała wyniósł odpowiednio -0,471 i -0,386 względem wartości początkowych. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy randomizowanej) wyniosły 0,032 i 0,087 dla wyniku Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego oraz -0,184 i -0,027 dla wyniku Z-score BMD dla całego ciała, odpowiednio dla grupy dizoprosylu tenofowiru i stawudyny lub zydowudyny. Średni odsetek poprawy dla kości kręgosłupa lędźwiowego w 48. tygodniu był podobny w grupie terapeutycznej dizoprosylu tenofowiru oraz w grupie terapeutycznej stawudyny lub zydowudyny. Całkowity przyrost masy kostnej był mniejszy w grupie terapeutycznej dizoprosylu tenofowiru w porównaniu z grupą terapeutyczną stawudyny lub zydowudyny. U jednego uczestnika otrzymującego dizoprosyl tenofowiru zaobserwowano znaczną (> 4%) utratę BMD w kręgosłupie lędźwiowym w 48. tygodniu, natomiast nie stwierdzono tego u żadnego uczestnika otrzymującego stawudynę lub zydowudynę. Wyniki Z-score BMD zmniejszyły się o -0,012 dla kręgosłupa lędźwiowego oraz o -0,338 dla całego ciała u 64 uczestników, którzy otrzymywali dizoprosyl tenofowiru przez 96 tygodni. Wyniki Z-score BMD nie były korygowane w odniesieniu do wzrostu i masy ciała.

W badaniu GS-US-104-0352, 8 z 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (9,0%) otrzymujących dizoprosyl tenofowiru przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalikula bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoprosylem tenofowiru (mediana ekspozycji na dizoprosyl tenofowiru wyniosła 331 tygodni).

#### *Profilaktyka przedekspozycyjna u dzieci i młodzieży*

Oczekuje się, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Truvada w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej u młodzieży przestrzegającej zaleceń dotyczących dobowego dawkowania, będą podobne do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obserwowanego u dorosłych, którzy tak samo przestrzegali zaleceń. Potencjalny wpływ długotrwałego stosowania produktu Truvada na nerki i kości u młodzieży w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej (patrz punkt 4.4) jest niepewny.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Biorównoważność jednej tabletki powlekanej Truvada z jedną kapsułką twardą emtrycytabiny 200 mg i jedną tabletką powlekaną dizoprosylu tenofowiru 245 mg ustalono po podaniu zdrowym osobom na czczo pojedynczej dawki. Po podaniu doustnym produktu Truvada osobom zdrowym, emtrycytabina i dizoprosyl tenofowiru zostają szybko wchłonięte, zaś dizoprosyl tenofowiru ulega przemianom do tenofowiru. Maksymalne stężenia emtrycytabiny i tenofowiru w surowicy obserwowano w ciągu 0,5 do 3 godzin po podaniu na czczo. Podanie produktu Truvada z posiłkiem powodowało opóźnienie wystąpienia maksymalnych stężeń tenofowiru o około trzy kwadranty i zwiększeniem wartości AUC i  $C_{max}$  tenofowiru o odpowiednio około 35% i 15%, gdy podawano lek z bogatym w tłuszcz lub lekkim posiłkiem, w porównaniu z podaniem na czczo. Aby zoptymalizować wchłanianie tenofowiru zaleca się przyjmowanie produktu Truvada najlepiej z posiłkiem.

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji emtrycytabiny i tenofowiru w oszacowano odpowiednio na około 1,4 l/kg i 800 ml/kg. Po doustnym podaniu emtrycytabiny lub dizoprosylu tenofowiru, emtrycytabina i tenofowir ulegają rozmieszczeniu w całym organizmie. W warunkach *in vitro* stopień wiązania się emtrycytabiny z białkami osocza ludzkiego wynosił < 4% i był niezależny od stężenia w zakresie 0,02-200 µg/ml. Stopień wiązania się tenofowiru z białkami osocza lub surowicy w warunkach *in vitro* wynosił mniej niż odpowiednio 0,7 i 7,2% w zakresie stężeń tenofowiru od 0,01 do 25 µg/ml.

### Metabolizm

Metabolizm emtrycytabiny jest ograniczony. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% dawki) oraz glukuronidację prowadzącą do powstania 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). W badaniach w warunkach *in vitro*

ustalono, że ani dizoprosyl tenofowiru, ani tenofowir nie stanowią substratów dla enzymów CYP450. Ani emtrycytabina, ani tenofowir w warunkach *in vitro* nie hamowały metabolizmu leków zachodzącego za pośrednictwem któregośkolwiek z głównych ludzkich izoenzymów CYP450 biorących udział w biotransformacji leków. Ponadto emtrycytabina nie hamuje transferazy urydyno-5'-difosfoglukuronylowej, enzymu warunkującego glukuronidację.

### Eliminacja

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki z całkowitym odzyskiem dawki wydalonej z moczem (około 86%) oraz kałem (około 14%). Trzyście procent dawki emtrycytabiny zostało odzyskane w moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił średnio 307 ml/min. Po podaniu doustnym okres połowicznej eliminacji emtrycytabiny wynosi około 10 godzin.

Tenofowir jest wydalany głównie przez nerki, zarówno poprzez przesączanie, jak system aktywnego transportu kanalikowego, przy czym po podaniu dożylnym 70-80% dawki jest wydalone w stanie nie zmienionym z moczem. Pozorny klirens tenofowiru wynosił średnio około 307 ml/min. Klirens nerkowy szacuje się na około 210 ml/min, co przewyższa szybkość przesączania kłębuszkowego. Oznacza to, iż czynne wydalanie kanalikowe stanowi ważną składową eliminacji tenofowiru. Po podaniu doustnym końcowy okres połowicznej eliminacji tenofowiru wynosi około 12 do 18 godzin.

### Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki emtrycytabiny ani tenofowiru (podawanego w postaci dizoprosylu tenofowiru) u osób w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat).

### Płeć

Farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru jest podobna u mężczyzn i u kobiet.

### Pochodzenie etniczne

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic związanych ze stosowaniem emtrycytabiny w farmakokinetyce ze względu na pochodzenie etniczne. Nie przeprowadzano swoistych badań farmakokinetyki tenofowiru (podawanego w postaci dizoprosylu tenofowiru) w różnych grupach etnicznych.

### Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki produktu Truvada u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Farmakokinetykę tenofowiru w stanie stacjonarnym oceniano u 8 starszych dzieci zakażonych HIV-1 (w wieku od 12 do < 18 lat) z masą ciała  $\geq 35$  kg oraz u 23 dzieci zakażonych HIV-1 w wieku od 2 do < 12 lat. Narażenie na tenofowir obserwowane u dzieci i młodzieży z tej grupy otrzymujących doustnie dizoprosyl tenofowiru w dawce 245 mg na dobę lub dizoprosyl tenofowiru w dawce 6,5 mg/kg mc. na dobę do czasu uzyskania dawki maksymalnej 245 mg było podobne, jak narażenie obserwowane u dorosłych otrzymujących dizoprosyl tenofowiru w dawce 245 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki dizoprosylu tenofowiru u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Farmakokinetyka emtrycytabiny u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 4 miesięcy do 18 lat) jest na ogół podobna do obserwowanej u dorosłych.

W oparciu o podobne narażenie na emtrycytabinę i tenofowir u młodzieży i dorosłych zakażonych HIV-1 oraz podobne narażenie na emtrycytabinę i tenofowir u dorosłych zakażonych i niezakażonych HIV-1 oczekuje się, że farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru (podawanego w postaci dizoprosylu tenofowiru) będzie podobna u młodzieży zakażonej i niezakażonej HIV-1.

## Niewydolność nerek

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dla emtrycytabiny i tenofowiru po równoczesnym podaniu w postaci osobnych preparatów lub w postaci produktu Truvada u pacjentów z niewydolnością nerek. Parametry farmakokinetyczne zostały określone głównie po podaniu pojedynczych dawek 200 mg emtrycytabiny lub 245 mg dizoproksylu tenofowiru osobom nie zakażonym HIV z różnym stopniem niewydolności nerek. Stopień niewydolności nerek określono w oparciu o początkową wartość klirensu kreatyniny (CrCl) (prawidłowa czynność nerek, - CrCl > 80 ml/min; lekka niewydolność - CrCl = 50-79 ml/min; umiarkowana niewydolność - CrCl = 30-49 ml/min oraz ciężka niewydolność - CrCl = 10-29 ml/min).

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na emtrycytabinę (%CV) zwiększyło się z 12 (25%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  do 20 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , 25 (23%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  i 34 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  u osób odpowiednio z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek. W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na tenofowir (%CV) zwiększyło się z 2 185 (12%)  $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$  do 3 064 (30%)  $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ , 6 009 (42%)  $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$  i 15 985 (45%)  $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$  u osób odpowiednio z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

Należy spodziewać się, że wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami produktu Truvada u pacjentów zakażonych HIV-1 z umiarkowaną niewydolnością nerek spowoduje wystąpienie wyższych stężeń maksymalnych w osoczu oraz niższych wartości  $C_{\min}$  w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U osób w końcowym stadium niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) wymagających hemodializy, narażenie na lek pomiędzy zabiegami hemodializy znacznie wzrastała w ciągu 72 godzin do 53 (19%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  dla emtrycytabiny, a w ciągu 48 godzin do 42 857 (29%)  $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$  dla tenofowiru.

Przeprowadzono małe badanie kliniczne w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, działania przeciwwirusowego i farmakokinetyki dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu z emtrycytabiną u pacjentów zakażonych HIV i z niewydolnością nerek. W podgrupie pacjentów z początkową wartością klirensu kreatyniny pomiędzy 50 i 60 ml/min, otrzymujących dawkę raz na dobę, występowało 2–4-krotnie zwiększone narażenie na tenofowir i pogarszającą się czynność nerek.

Nie badano właściwości farmakokinetycznych emtrycytabiny i tenofowiru (podawanego w postaci dizoproksylu tenofowiru) u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek. Nie są dostępne dane, aby przedstawić zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

## Niewydolność wątroby

Nie badano farmakokinetyki produktu Truvada u osób z niewydolnością wątroby.

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u osób niezakażonych HBV o zróżnicowanym stopniu niewydolności wątroby. Farmakokinetyka emtrycytabiny u osób zakażonych HBV była na ogół podobna do występującej u osób zdrowych i pacjentów zakażonych HIV.

Osobom niezakażonym HIV z różnym stopniem niewydolności wątroby, określonym według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a (CPT) podano pojedynczą dawkę 245 mg dizoproksylu tenofowiru. U osób z niewydolnością wątroby farmakokinetyka tenofowiru nie uległa zasadniczym zmianom, sugerując, że w ich przypadku nie jest konieczne dostosowanie dawki. Średnie wartości (%CV)  $C_{\max}$  oraz  $\text{AUC}_{0-\infty}$  tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 (34,8%)  $\text{ng/ml}$  i 2 050 (50,8%)  $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$  w porównaniu z 289 (46,0%)  $\text{ng/ml}$  i 2 310 (43,5%)  $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$  u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby oraz z 305 (24,8%)  $\text{ng/ml}$  i 2 740 (44,0%)  $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$  u osób z ciężką niewydolnością wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

*Emtrycytabina:* Dotyczące emtrycytabiny dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym,

genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

*Dizoproksyl tenofowiru:* Niekliniczne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych i mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały toksyczne oddziaływanie na nerki i kości oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kości rozpoznano jako osteomalacja (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (BMD, ang. *bone mineral density*) (szczury i psy). Toksyczne oddziaływanie na kości u młodych dorosłych szczurów i psów występowało, jeśli narażenie było co najmniej 5-krotnie większe od narażenia u dzieci i młodzieży lub dorosłych pacjentów; toksyczne oddziaływanie na kości występowało u młodocianych zakażonych małp, u których narażenie było bardzo duże po podaniu podskórnym (co najmniej 40-krotnie większe od narażenia u pacjentów). Wyniki uzyskane w badaniach na szczurach i małpach wskazywały na mające związek z lekiem zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie cienkim, i możliwość wtórnego zmniejszenia się BMD.

W badaniach genotoksyczności uzyskano dodatni wynik w teście *in vitro* na chłoniaku mysim, niejednoznaczne wyniki w jednym ze szczepów zastosowanych w teście Ames'a oraz słabo dodatnie wyniki w teście spontanicznej syntezy DNA (UDS, ang. *unscheduled DNA synthesis*) w kulturach pierwotnych hepatocytów szczurzych. Natomiast w analizie *in vivo* mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy wynik był ujemny.

Badania rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzone na szczurach i myszach, wykazały jedynie nieliczne przypadki guzów dwunastnicy po zastosowaniu skrajnie wysokiej dawki u myszy. Jest mało prawdopodobne, aby guzy te mogły mieć znaczenie u ludzi.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciążę ani parametry płodu. Jednak dizoproksyl tenofowiru zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniu toksyczności około- i poporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

*Skojarzenie emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru:* Badania dotyczące genotoksyczności i podania wielokrotnego, trwające miesiąc lub krócej, z zastosowaniem skojarzenia tych dwóch substancji czynnych, nie wykazały nasilania się działania toksycznego w porównaniu z badaniami poszczególnych substancji czynnych leku.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian (E572)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Skrobia żelowana (bez glutenu)

*Otoczka:*

Triacetyna (E1518)

Hypromeloza (E464)

Lak alumiowy czerwieni indygo (E132)

Laktoza jednowodna

Tytanu dwutlenek (E171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki wykonane z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzone w polipropylenowe zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci, zawierające 30 tabletek powlekanych oraz żel krzemionkowy jako środek osuszający.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i tekturowe pudełka zawierające 60 (2 butelki po 30) lub 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 lutego 2005  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 stycznia 2010

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie na mocy tej decyzji.

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) powinien zapewnić, że wszyscy lekarze, którzy będą przepisywać i (lub) stosować produkt Truvada w ramach PrEP u dorosłych i młodzieży, otrzymają zestaw materiałów edukacyjnych dla lekarzy zawierający Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz odpowiednie broszury edukacyjne, zgodnie z poniższą listą:

- Broszura edukacyjna dotycząca PrEP dla lekarzy zatytułowana „Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa dla lekarzy na temat stosowania produktu Truvada w profilaktyce przedekspozycyjnej (PrEP)”
- Lista kontrolna PrEP dla lekarzy
- Broszura edukacyjna dotycząca PrEP dla pacjentów z grupy ryzyka zatytułowana „Ważne informacje dotyczące leku Truvada i zmniejszania ryzyka zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)”
- Karta z przypomnieniami na temat PrEP

**Broszura edukacyjna dotycząca PrEP dla lekarzy:**

- Przypomnienie najważniejszych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Truvada w ramach PrEP u dorosłych i młodzieży.
- Przypomnienie czynników, które pomogą zidentyfikować osoby narażone na wysokie ryzyko zakażenia HIV-1.
- Przypomnienie o ryzyku rozwoju oporności HIV-1 na leki u osób zakażonych HIV-1, ale bez rozpoznania.
- Przedstawienie informacji dotyczących bezpieczeństwa przestrzegania zaleceń, badań HIV, chorób nerek, kości i statusu HBV.

**Lista kontrolna PrEP dla lekarzy:**

- Przypomnienie o ocenach i (lub) konsultacjach w czasie wizyty początkowej i kontrolnej.

**Broszura edukacyjna dotycząca PrEP dla pacjentów z grupy ryzyka (dostarczana przez pracowników służby zdrowia):**

- Przypomnienie informacji, o których pacjent powinien wiedzieć przed rozpoczęciem i w czasie stosowania produktu Truvada, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia HIV.
- Przypomnienie znaczenia ścisłego przestrzegania zalecanego schematu dawkowania.
- Przedstawienie informacji o sposobie przyjmowania produktu Truvada.
- Przedstawienie informacji o możliwych działaniach niepożądanych.
- Przedstawienie informacji o przechowywaniu produktu Truvada.

**Karta z przypomnieniami na temat PrEP dla pacjentów z grupy ryzyka (dostarczana przez pracowników służby zdrowia):**

- Przypomnienie o przestrzeganiu schematu dawkowania.
- Przypomnienie o przychodzeniu na zaplanowane wizyty w klinice.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Truvada 200 mg/245 mg tabletki powlekane  
emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg dizoproksylu tenofowiru  
(co odpowiada 300 mg fumaranu dizoproksylu tenofowiru lub 136 mg tenofowiru).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną – dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych.  
60 (2 butelki po 30) tabletek powlekanych.  
90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/305/001 30 tabletek powlekanych  
EU/1/04/305/003 60 (2 × 30) tabletek powlekanych  
EU/1/04/305/002 90 (3 × 30) tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Truvada [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC {numer}  
SN {numer}  
NN {numer}  
[Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Truvada 200 mg/245 mg tabletki powlekane emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Truvada i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Truvada
3. Jak przyjmować lek Truvada
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Truvada
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Truvada i w jakim celu się go stosuje

**Lek Truvada zawiera dwie substancje czynne: emtrycytabinę oraz dizoproksyl tenofowiru.** Obie te substancje czynne są lekami *przeciwwretrowirusowymi* stosowanymi w leczeniu zakażeń HIV. Emtrycytabina jest *nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy*, a tenofowir jest *nukleotydomowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy*, jednakże obydwie substancje są na ogół określane jako NRTI i działają poprzez zakłócanie normalnego działania enzymu (odwrotnej transkryptazy), mającego kluczowe znaczenie w procesie namnażania się wirusa.

- **Lek Truvada jest stosowany w leczeniu osób dorosłych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1).**
- **Jest także stosowany do leczenia HIV u nastolatków w wieku od 12 do poniżej 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg**, u których stosowano już inne leki przeciwko HIV, które aktualnie nie są już skuteczne albo powodowały działania niepożądane.
  - W leczeniu zakażenia HIV lek Truvada należy zawsze stosować w skojarzeniu z innymi lekami.
  - Lek Truvada można podawać zamiast emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru przyjmowanych oddzielnie w tych samych dawkach.

**Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV.** Podczas przyjmowania leku Truvada wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV.

- **Lek Truvada jest także stosowany w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg**, jeżeli jest przyjmowany codziennie razem ze stosowaniem zasad bezpiecznego seksu. Patrz punkt 2 zawierający listę środków ostrożności, które należy podjąć, aby chronić się przed zakażeniem HIV.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Truvada

**Nie przyjmować leku Truvada w leczeniu zakażenia HIV lub zmniejszaniu ryzyka zakażenia HIV: jeśli pacjent ma uczulenie** na emtrycyabinę, tenofowir, dizoproksyl tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

→ **Pacjent, którego to dotyczy, powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

### **Przed przyjęciem leku Truvada w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV:**

Lek Truvada może jedynie pomóc pacjentowi zmniejszyć ryzyko zakażenia HIV, **zanim** pacjent zostanie zakażony.

- **Przed rozpoczęciem stosowania leku Truvada pacjent musi być HIV-ujemny, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia HIV.** Pacjent musi wykonać badania, aby potwierdzić, że nie został już zakażony HIV. Nie należy przyjmować leku Truvada w celu zmniejszania ryzyka, jeżeli nie potwierdzono, że pacjent jest HIV-ujemny. Osoby zakażone HIV muszą przyjmować lek Truvada w skojarzeniu z innymi lekami.
- **Wiele testów na HIV może nie wykrywać niedawnego zakażenia.** Jeśli u pacjenta występują objawy grypopodobne, mogą one świadczyć o niedawnym zakażeniu HIV.  
Możliwe objawy zakażenia HIV:
  - uczucie zmęczenia,
  - gorączka
  - ból stawów lub mięśni
  - ból głowy
  - wymioty lub biegunka
  - wysypka
  - nocne poty
  - powiększone węzły chłonne szyjne lub pachwinowe→ **Należy powiadomić lekarza o każdej chorobie grypopodobnej** — albo w miesiącu przed rozpoczęciem przyjmowania leku Truvada lub w dowolnym momencie w trakcie przyjmowania leku Truvada.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

#### **W czasie przyjmowania leku Truvada w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV:**

- Lek Truvada należy przyjmować codziennie, **aby zmniejszyć ryzyko, a nie tylko wtedy, gdy pacjent uważa, że był narażony na zakażenie HIV.** Nie należy pomijać żadnej dawki leku Truvada ani przerywać jego przyjmowania. W przypadku pominięcia dawki ryzyko zakażenia HIV może być większe.
- Regularnie wykonywać testy w kierunku zakażenia HIV.
- Jeżeli pacjent uważa, że został zakażony HIV, powinien natychmiast poinformować lekarza. Lekarz może zalecić wykonanie dalszych badań w celu potwierdzenia statusu HIV-ujemnego.

- **Przyjmowanie leku Truvada może nie zapobiec zakażeniu HIV.**
  - Należy zawsze przestrzegać zasad bezpiecznego seksu. Należy stosować prezerwatywy, aby ograniczyć kontakt z nasieniem, wydzieliną z pochwy czy krwią.
  - Nie należy używać wspólnie rzeczy osobistych, na których może znajdować się krew lub płyny fizjologiczne, takich jak szczoteczki do zębów czy ostrza do maszynek.
  - Nie należy używać wspólnie ani nie używać ponownie igieł ani innego sprzętu do wstrzykiwania lub podawania leków.
  - Regularnie wykonywać testy na obecność zakażeń przenoszonych drogą płciową, takich jak kiła i rzeżączka. Takie zakażenia ułatwiają zakażenie HIV.

Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku dalszych pytań dotyczących metod zapobiegania zakażeniu HIV lub przenoszenia zakażenia HIV na inne osoby.

#### **Przyjmowanie leku Truvada w celu leczenia zakażenia HIV lub zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV:**

- **Lek Truvada może szkodliwie oddziaływać na nerki.** Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekarz, aby ocenić czynność nerek, może zlecić przeprowadzenie badań krwi. Należy powiadomić lekarza o przebytej chorobie nerek lub gdy badania świadczą o chorobie nerek. Leku Truvada nie należy podawać młodzieży w przypadku występowania choroby nerek. W przypadku choroby nerek lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Truvada lub, jeżeli pacjent jest zakażony HIV, rzadsze przyjmowanie leku Truvada. Nie zaleca się stosowania leku Truvada, jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek lub jest on poddawany dializie.
- **Jeśli pacjent choruje na osteoporozę, miał w przeszłości złamanie kości lub ma problemy z kośćmi, należy poinformować o tym lekarza.**

**Schorzenia kości** (objawiające się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz czasami prowadzące do złamań) mogą również wystąpić z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Jeśli u pacjenta wystąpi ból kości lub złamanie, należy o tym poinformować lekarza.

Dizoproksyl tenofowiru może również powodować utratę masy kostnej. Najbardziej znaczącą utratę kości obserwowano w badaniach klinicznych, w których pacjentów leczono z powodu zakażenia HIV dizoproksylem tenofowiru w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy.

Ogólnie, długoterminowy wpływ dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania w przyszłości u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży jest niepewny.

- **Pacjenci, u których w przeszłości występowała choroba wątroby, w tym zapalenie wątroby, powinni skonsultować się z lekarzem.** Pacjenci zakażeni HIV, u których występuje także choroba wątroby (w tym przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C), przyjmujący leki przeciwretrowirusowe, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. W przypadku pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lub C lekarz ustali najbardziej odpowiedni schemat leczenia.
- **Należy znać status zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) przed rozpoczęciem przyjmowania leku Truvada.** Jeżeli u pacjenta występuje HBV, istnieje duże ryzyko wystąpienia choroby wątroby po przerwaniu stosowania leku Truvada, niezależnie od tego, czy pacjent jest zakażony HIV. Ważne jest, aby nie przerywać stosowania leku Truvada bez konsultacji z lekarzem: patrz punkt 3, *Nie należy przerywać przyjmowania leku Truvada*.
- **Pacjenci w wieku powyżej 65 lat powinni skonsultować się z lekarzem.** Nie przeprowadzano badań nad lekiem Truvada u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

- **Pacjenci z nietolerancją laktozy powinni poinformować o tym lekarza** (w dalszej części ulotki przedstawiono informację, że lek Truvada zawiera laktozę).

## **Dzieci i młodzież**

Lek Truvada nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

## **Lek Truvada a inne leki**

**Nie należy przyjmować leku Truvada**, jeśli już przyjmuje się inne leki zawierające składniki leku Truvada (emtrycyabinę i dizoproksyl tenofowiru) lub jakiegokolwiek inne leki przeciwwirusowe zawierające alafenamid tenofowiru, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru.

**Przyjmowanie leku Truvada z innymi lekami, które mogą uszkadzać nerki:** jest szczególnie ważne, aby poinformować lekarza w przypadku przyjmowania leków, takich jak:

- aminoglikozydy (w zakażeniach bakteryjnych)
- amfoterycyna B (w zakażeniach grzybiczych)
- foskarnet (w zakażeniach wirusowych)
- gancyklowir (w zakażeniach wirusowych)
- pentamidyna (w zakażeniach)
- wankomycyna (w zakażeniach bakteryjnych)
- interleukina-2 (w leczeniu raka)
- cydofowir (w zakażeniach wirusowych)
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, do zmniejszenia bólu kości lub mięśni)

W przypadku przyjmowania innego leku przeciwwirusowego o nazwie inhibitor proteazy stosowanego w leczeniu HIV lekarz może zalecić wykonanie badań krwi, aby ściśle monitorować czynność nerek.

**Należy także poinformować lekarza** o przyjmowaniu ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru stosowanego w leczeniu zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

**Przyjmowanie leku Truvada z innymi lekami zawierającymi dydanozynę (stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV):** Równoczesne przyjmowanie leku Truvada i innych leków przeciwwirusowych, które zawierają dydanozynę, może zwiększyć stężenie dydanozyny we krwi, może również zmniejszać liczbę komórek CD4. Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających dizoproksyl tenofowiru i dydanozynę rzadko obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu mlekowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz prowadzący uważnie rozważy czy można zastosować u pacjenta tenofowir razem z dydanozyną.

- **Należy poinformować lekarza** w przypadku przyjmowania któregośkolwiek z tych leków. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

## **Stosowanie leku Truvada z jedzeniem i piciem**

- O ile to możliwe, lek Truvada należy przyjmować z jedzeniem.

## **Ciąża i karmienie piersią**

**Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.**

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Truvada w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

- **Podczas przyjmowania leku Truvada nie należy karmić piersią**, ponieważ substancje czynne tego leku przenikają do mleka u ludzi.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.
- Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem**.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Truvada może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli stosując lek Truvada odczuwa się zawroty głowy, **nie prowadzić pojazdów**, nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

### **Lek Truvada zawiera laktozę**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### **Lek Truvada zawiera sód**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Truvada**

- **Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.** W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Zalecana dawka leku Truvada w celu leczenia zakażenia HIV to:**

- **Dorośli:** jedna tabletkę raz na dobę, o ile to możliwe z jedzeniem.
- **Młodzież w wieku od 12 do poniżej 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg:** jedna tabletkę raz na dobę, o ile to możliwe z jedzeniem.

### **Zalecana dawka leku Truvada w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV to:**

- **Dorośli:** jedna tabletkę raz na dobę, o ile to możliwe z jedzeniem.
- **Młodzież w wieku od 12 do poniżej 18 lat, o masie co najmniej 35 kg:** jedna tabletkę raz na dobę, o ile to możliwe z jedzeniem.

W przypadku trudności z połykaniem, tabletkę można rozkruszyć czubkiem łyżki. Następnie proszek wymieszać z około 100 ml (pół szklanki) wody, soku pomarańczowego lub winogronowego i natychmiast wypić.

- **Należy zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza.** Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz ograniczenie powstawania oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku dopóki nie zaleci tego lekarz.

- **W przypadku leczenia zakażenia HIV** lekarz przepisze lek Truvada do stosowania z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Należy zapoznać się z ulotkami dla pacjenta odpowiednich leków przeciwretrowirusowych, aby poznać zasady ich stosowania.
- **W przypadku przyjmowania leku Truvada w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV**, lek Truvada należy przyjmować codziennie, a nie tylko wtedy, gdy pacjent uważa, że był narażony na zakażenie HIV.

Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku dalszych pytań dotyczących metod zapobiegania zakażeniu HIV lub zapobiegania przenoszeniu zakażenia HIV na inne osoby.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Truvada**

W przypadku pomyłkowego przyjęcia dawki leku Truvada większej niż zalecana, należy skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

### **Pominięcie dawki**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Truvada.

- **Jeżeli pacjent zorientował się w ciągu 12 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Truvada, należy przyjąć tabletkę tak szybko jak to możliwe, najlepiej z jedzeniem. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- **Jeżeli pacjent zorientował się po upływie co najmniej 12 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Truvada, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze, najlepiej z jedzeniem.

**Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Truvada wystąpią wymioty**, należy przyjąć kolejną tabletkę. Nie trzeba przyjmować kolejnej tabletki, jeśli wymioty wystąpiły później niż po upływie 1 godziny od przyjęcia leku.

### **Nie należy przerywać przyjmowania leku Truvada**

- **W przypadku stosowania leku Truvada w leczeniu zakażenia HIV** przerwanie przyjmowania tabletek może zmniejszyć skuteczność leczenia zakażenia HIV zalecanego przez lekarza.
- **W przypadku stosowania leku Truvada w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV** nie należy przerywać stosowania leku Truvada ani pomijać którejkolwiek dawki. Przerwanie stosowania leku Truvada lub pominięcie dawki może zwiększyć ryzyko zakażenia HIV.
  - ➔ **Nie należy przerywać przyjmowania leku Truvada bez konsultacji z lekarzem.**
- **Jest szczególnie ważne, aby pacjenci zakażeni wirusowym zapaleniem wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku Truvada bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badania krwi. U niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania przyjmowania leku, ponieważ może to prowadzić do zaostrzenia wirusowego zapalenia wątroby, co może zagrażać życiu.
  - ➔ **Należy natychmiast powiadomić lekarza** o wszelkich nowych lub niezwykłych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### Możliwe ciężkie działania niepożądane:

- **Kwasica mleczanowa** (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) jest rzadkim, ale potencjalnie zagrażającym życiu działaniem niepożądanym. Kwasica mleczanowa występuje częściej u kobiet, zwłaszcza z nadwagą oraz u osób z chorobami wątroby. Objawy, które mogą być objawami kwasicy mleczanowej, to:
  - pogłębiony, szybki oddech
  - senność
  - nudności, wymioty
  - ból brzucha
- ➔ **Jeśli pacjent sądzi, że wystąpiła u niego kwasica mleczanowa, powinien natychmiast uzyskać pomoc medyczną.**
- **Którykolwiek objaw zapalenia lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) oraz obecnością w wywiadzie zakażeń oportunistycznych (zakażeń występujących u osób z osłabionym układem odpornościowym) objawy i oznaki stanu zapalnego związanego z wcześniejszymi zakażeniami mogą wystąpić tuż po rozpoczęciu leczenia zakażenia HIV. Uważa się, że te objawy są związane z poprawą odpowiedzi odpornościowej organizmu, umożliwiającą zwalczanie zakażeń, które mogą być obecne i nie powodować widocznych objawów.
- **Zaburzenia autoimmunologiczne** polegające na tym, że układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu, mogą również wystąpić po rozpoczęciu przyjmowania leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV. Zaburzenia autoimmunologiczne mogą występować wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Pacjent powinien obserwować swój stan pod kątem wszelkich objawów zakażenia albo innych objawów, takich jak:
  - osłabienie mięśni
  - osłabienie rozpoczynające się od rąk i stóp, następnie przesuwające się w górę ciała
  - kołatanie serca, drżenie lub nadmierna aktywność
- ➔ **W przypadku zaobserwowania tych lub innych objawów stanu zapalnego lub zakażenia należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną.**

##### Możliwe działania niepożądane:

###### Bardzo częste działania niepożądane

*(mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)*

- biegunka, wymioty, nudności
- zawroty głowy, ból głowy
- wysypka
- uczucie osłabienia

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi
- zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej

### **Częste działania niepożądane**

*(mogą wystąpić u 1 na 10 osób)*

- ból, ból brzucha
- trudności z zasypianiem, niezwykle sny
- problemy z trawieniem prowadzące do złego samopoczucia po posiłkach, uczucie rozdęcia brzucha, wzdęcia
- wysypki (w tym czerwone kropki lub plamki, czasem z powstawaniem pęcherzyków i obrzmieniem skóry), które mogą być reakcjami uczuleniowymi, świąd, zmiany w zabarwieniu skóry, w tym ciemne plamy na skórze
- inne reakcje uczuleniowe, takie jak świszczący oddech, obrzęk lub uczucie pustki w głowie
- utrata masy kości

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszoną liczbę białych krwinek (zmniejszenie liczby białych krwinek może być przyczyną zwiększonej podatności na zakażenia)
- zwiększone stężenie triglicerydów (kwasów tłuszczowych), żółci lub cukru we krwi
- zaburzenia czynności wątroby i trzustki

### **Niezbyt częste działania niepożądane**

*(mogą wystąpić u 1 na 100 osób)*

- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek)
- rozpad komórek mięśni, bóle mięśni lub osłabienie mięśni, które mogą występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych

*Badania mogą również wykazać:*

- zmniejszenie stężenia potasu we krwi
- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
- zmiany w wynikach badań moczu

### **Rzadkie działania niepożądane**

*(mogą wystąpić u 1 na 1 000 osób)*

- kwasica mleczanowa (patrz *Możliwe ciężkie działania niepożądane*)
- stłuszczenie wątroby
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból w jamie brzusznej spowodowany zapaleniem wątroby
- zapalenie nerek, wydalanie dużych ilości moczu oraz uczucie pragnienia, niewydolność nerek, uszkodzenie komórek kanalików nerkowych
- rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i czasami prowadzące do złamań)
- ból pleców spowodowany zaburzeniem czynności nerek

Uszkodzenie komórek kanalików nerkowych może powodować rozpad komórek mięśni, rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i czasami prowadzące do złamań), bóle mięśni, osłabienie mięśni i zmniejszenie stężenia potasu lub fosforanów we krwi.

→ **Jeśli wystąpi którekolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej albo dowolne z tych działań nasili się, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.**

Częstość następujących działań niepożądanych jest nieznana.

- **Schorzenia kości.** U niektórych pacjentów przyjmujących złożone leki przeciwretrowirusowe, takie jak lek Truvada, może rozwinąć się choroba kości zwana *martwicą kości* (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Przyjmowanie tego rodzaju leków przez długi czas, przyjmowanie kortykosteroidów, picie alkoholu, osłabienie układu odpornościowego oraz nadwaga mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka wystąpienia tej choroby. Objawami martwicy kości są:

- sztywność stawów
  - ból stawów (zwłaszcza biodra, kolana i barku)
  - trudności w poruszaniu się
- **Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z tych objawów.**

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

#### **Inne działania u dzieci**

- U dzieci otrzymujących emtrycytabinę bardzo często występowały zmiany zabarwienia skóry, w tym
    - ciemniejsze plamy na skórze.
  - U dzieci często występowała mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)
    - może to powodować zmęczenie lub zadyszkę u dziecka.
- **W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z tych objawów należy skontaktować się z lekarzem.**

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Truvada**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek Truvada**

- **Substancjami czynnymi leku są emtrycytabina i dizoprosyl tenofowiru.** Każda tabletką powlekana leku Truvada zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg dizoprosylu tenofowiru (co odpowiada 300 mg fumaranu dizoprosylu tenofowiru lub 136 mg tenofowiru).
- **Pozostałe składniki to** kroskarmeloza sodowa (E468), triacetyna (E1518), hypromeloza (E464), lak alumiiniowy czerwieni indygo (E132), laktoza jednowodna, magnezu stearynian (E572), celuloza mikrokrystaliczna (E460), skrobia żelowana (bez glutenu) i tytanu dwutlenek (E171).

## **Jak wygląda lek Truvada i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane Truvada mają postać niebieskich tabletek w kształcie kapsułek z wytłoczonym na jednej stronie słowem „GILEAD” zaś na drugiej stronie - liczbą „701”. Lek Truvada dostępny jest w butelkach zawierających 30 tabletek. Każda butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający, który należy trzymać w butelce, aby chronić tabletki. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych lub 60 (2 butelki po 30) lub 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny:**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

### **Wytwórca:**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**España**

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

**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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

#### **ANEKS IV**

### **WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji emtrycytabina / dizoproksyl tenofowiru, wnioski naukowe przyjęte przez komitet PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych na temat zmniejszenia gęstości mineralnej kości pochodzących z badań klinicznych, literatury naukowej i spontanicznych raportów, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy emtrycytabiną / dizoproksylem tenofowiru a zmniejszeniem gęstości mineralnej kości jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uważa także, że aktualnie ostrzeżenie/środki ostrożności w punkcie „Wpływ na kości” powinny być dodatkowo wzmocnione. Komitet PRAC uważa, że druki informacyjne do produktów leczniczych zawierających emtrycytabinę / dizoproksyl tenofowiru należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem komitetu PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami naukowymi i podstawami do zalecenia komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancje czynne emtrycytabina / dizoproksyl tenofowiru pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.