

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Truvada 200 mg/245 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil, correspondant à 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil ou 136 mg de ténofovir.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 96 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé en forme de bâtonnet, de couleur bleue, de 19 mm x 8,5 mm de dimensions, portant, sur une face, l'inscription « GILEAD » et sur l'autre face, l'inscription « 701 ».

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Truvada est une association fixe d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), indiquée en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes âgés de 18 ans et plus infectés par le VIH-1.

La démonstration du bénéfice apporté par l'association de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil pour le traitement de l'infection par le VIH repose uniquement sur des études réalisées chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Adultes : La dose recommandée de Truvada est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale. Afin d'optimiser l'absorption du ténofovir, il est recommandé de prendre Truvada avec de la nourriture. Même un repas léger est suffisant pour améliorer l'absorption du ténofovir (voir rubrique 5.2).

Si l'arrêt de l'administration de l'un des composants de Truvada est indiqué ou si une modification de dose est nécessaire, des formulations distinctes d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont disponibles. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Si un patient oublie de prendre une dose de Truvada et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Truvada dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de Truvada et s'en aperçoit plus de 12 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Truvada, il doit prendre un autre comprimé. Si le patient vomit plus d'une heure après la prise de Truvada, il est inutile qu'il prenne une autre dose.

Populations particulières

Personnes âgées : Il n'y a pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique chez les patients âgés de plus de 65 ans. Cependant, en l'absence d'insuffisance rénale, aucune adaptation de la dose quotidienne recommandée chez l'adulte ne devrait être nécessaire.

Insuffisance rénale : L'emtricitabine et le ténofovir sont éliminés par excrétion rénale et l'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir augmente chez les patients insuffisants rénaux. On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité de Truvada chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min) et les données de tolérance à long terme n'ont pas été évaluées en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale, Truvada devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Une surveillance étroite de la fonction rénale peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4). Il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations chez les patients présentant une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min. Ces adaptations de la posologie n'ont pas été confirmées dans le cadre d'études cliniques et la réponse clinique au traitement doit être étroitement surveillée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) : Les données issues des études cliniques étayant l'administration d'une dose quotidienne unique de Truvada chez les patients présentant une insuffisance rénale légère sont limitées (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) : Il est recommandé d'administrer Truvada toutes les 48 heures en se fondant sur une modélisation des données pharmacocinétiques obtenues pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil après administration d'une dose unique chez des sujets non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et patients sous hémodialyse : Truvada n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et chez les patients qui nécessitent une hémodialyse car les réductions des doses d'emtricitabine et de ténofovir nécessaires chez ces patients ne peuvent être obtenues avec l'association fixe.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de Truvada et de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La pharmacocinétique du ténofovir a en revanche été étudiée chez ces patients et aucune adaptation de la dose de fumarate de ténofovir disoproxil n'est apparue nécessaire. En raison du faible métabolisme hépatique et de la voie d'élimination rénale de l'emtricitabine, il est peu probable qu'une adaptation de la dose de Truvada soit nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Si Truvada est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Truvada chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Les comprimés de Truvada doivent être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.

Chez les patients ayant des difficultés pour avaler, le comprimé de Truvada peut être délité dans environ 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin et administré immédiatement après.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Co-administration d'autres médicaments

Truvada ne doit pas être administré conjointement à d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) ou d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine (voir rubrique 4.5). Truvada ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine : Cette co-administration n'est pas recommandée. L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine entraîne une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées, l'administration concomitante d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg et de fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.

Trithérapie comportant deux analogues nucléosidiques et un analogue nucléotidique

Des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance ont été rapportés à un stade précoce lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil était associé à la lamivudine et à l'abacavir, ainsi qu'à la lamivudine et à la didanosine selon un schéma posologique en une prise par jour. La lamivudine et l'emtricitabine étant deux agents structurellement proches et ayant une pharmacocinétique et une pharmacodynamie similaires, le même type de problèmes peut être attendu si Truvada est administré avec un troisième analogue nucléosidique.

Infections opportunistes

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible sous Truvada ou tout autre traitement antirétroviral. Une surveillance clinique adaptée par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH et les maladies associées demeure donc nécessaire.

Transmission du VIH

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Insuffisance rénale

L'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par le rein à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Truvada et également de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) après deux à quatre semaines de traitement, après trois mois de traitement et tous les trois à six mois par la suite chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque rénaux. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min), y compris les patients sous hémodialyse : La tolérance rénale de Truvada n'a été étudiée que de façon très limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min). Il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations chez les patients présentant une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min (voir rubrique 4.2). Les données issues des études cliniques indiquent que le prolongement de l'intervalle entre les administrations n'est pas optimal et pourrait aboutir à une toxicité accrue et, éventuellement, à une réponse inadéquate au traitement. Par ailleurs, lors d'une petite étude clinique, chez un sous-groupe de patients présentant une clairance de la créatinine de 50 à 60 ml/min et ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil en association avec l'emtricitabine toutes les 24 heures, une augmentation d'un facteur 2 à 4 de l'exposition au ténofovir et une détérioration de la fonction rénale ont été observées (voir rubrique 5.2). Par conséquent, une évaluation attentive du rapport bénéfices/risques est nécessaire lorsque Truvada est utilisé chez des patients présentant une clairance de la créatinine < 60 ml/min et leur fonction rénale doit être étroitement surveillée. Par ailleurs, la réponse clinique au traitement doit être étroitement surveillée chez les patients recevant Truvada avec un intervalle prolongé entre les administrations. L'utilisation de Truvada n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et chez les patients qui nécessitent une hémodialyse car les réductions des doses d'emtricitabine et de ténofovir nécessaires chez ces patients ne peuvent être obtenues avec l'association fixe (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 50 ml/min chez tout patient recevant Truvada, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie, la glycosurie (voir rubrique 4.8, tubulopathie proximale). L'interruption du traitement par Truvada doit aussi être envisagée chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruption du traitement par Truvada doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

L'utilisation de Truvada doit être évitée en cas d'utilisation actuelle ou récente d'un médicament néphrotoxique (voir rubrique 4.5). Si l'administration concomitante de Truvada et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, il convient d'effectuer une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si Truvada est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Un risque plus élevé d'insuffisance rénale a été rapporté chez des patients recevant le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat. Une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire chez ces patients (voir rubrique 4.5). Chez les patients présentant des facteurs de risque rénaux, la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un inhibiteur de protéase potentialisé doit être soigneusement évaluée.

Patients porteurs de souches du VIH-1 présentant des mutations

Truvada doit être évité chez les patients prétraités par antirétroviraux et porteurs de souches du VIH-1 présentant la mutation K65R (voir rubrique 5.1).

Effets osseux

Au cours d'une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le fumarate de ténofovir disoproxil à la stavudine, en association à la lamivudine et à l'éfavirenz, chez des patients naïfs de traitement antirétroviral, de légères diminutions de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche et du rachis ont été observées dans les deux groupes de traitement. A 144 semaines, les diminutions de la densité minérale osseuse au niveau du rachis et les modifications des marqueurs osseux par rapport

à l'initiation du traitement étaient significativement plus importantes dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil. Les diminutions de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant le risque de fractures n'a pas été augmenté et il n'a pas été constaté d'anomalies osseuses ayant des répercussions cliniques au cours des 144 semaines.

Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (voir rubrique 4.8). La suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.

Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB).

En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

La tolérance et l'efficacité de Truvada n'ont pas été établies pour le traitement de l'infection chronique à VHB. Des études pharmacodynamiques ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir, administrés seuls et en association, étaient actifs sur le VHB (voir rubrique 5.1). Une expérience clinique limitée suggère que l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil exercent une activité anti-VHB quand ils sont administrés dans le cadre d'une association antirétrovirale pour contrôler l'infection VIH.

L'arrêt du traitement par Truvada chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par Truvada doivent être étroitement surveillés au plan clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Maladie hépatique

La tolérance et l'efficacité de Truvada n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. La pharmacocinétique de Truvada et de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La pharmacocinétique du ténofovir a en revanche été étudiée chez ces patients et aucune adaptation de la dose n'est apparue nécessaire. En raison du faible métabolisme hépatique et de l'élimination rénale de l'emtricitabine, il est peu probable qu'une adaptation de la dose de Truvada soit nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Acidose lactique

Une acidose lactique, associée habituellement à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration d'analogues nucléosidiques. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou neurologiques (incluant un déficit

moteur). L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale. L'acidose lactique apparaît généralement après quelques mois de traitement.

Le traitement par les analogues nucléosidiques doit être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive ou d'élévation rapide des transaminases.

L'administration d'analogues nucléosidiques se fera avec une prudence particulière chez tous les patients (notamment les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et de stéatose hépatique (y compris la prise de certains médicaments ou d'alcool). Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et traités par un interféron alpha et la ribavirine sont particulièrement exposés.

Les patients à risque élevé devront faire l'objet d'une étroite surveillance.

Lipodystrophie

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique 4.8).

Le ténofovir étant structurellement proche des analogues nucléosidiques, le risque de lipodystrophie ne peut donc être exclu. Cependant, des données cliniques à 144 semaines chez des patients naïfs de traitement antirétroviral montrent que le risque de lipodystrophie était plus faible avec le fumarate de ténofovir disoproxil qu'avec la stavudine, administrés avec la lamivudine et l'éfavirenz.

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vivo* et *in vitro*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables sont souvent transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, y compris les enfants séronégatifs pour le VIH, devra faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'un bilan approfondi à la recherche d'un éventuel dysfonctionnement mitochondrial devant tout signe ou symptôme évocateur. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples pertinents on peut noter : les rétinites à

cytomégalo­virus, les infections mycobactériennes disséminées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Les patients infectés par le VIH et co-infectés par le virus de l'hépatite B peuvent présenter une exacerbation aiguë de l'hépatite associée à un syndrome de restauration immunitaire suite à l'instauration du traitement antirétroviral.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Personnes âgées

Truvada n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration de Truvada à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Truvada contient du lactose monohydraté. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Etant donné que Truvada contient de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil, toutes les interactions qui ont été identifiées avec ces agents de façon individuelle peuvent se produire avec Truvada. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Lors de l'administration concomitante de ces deux molécules, les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir à l'état d'équilibre n'ont pas été modifiés par rapport à ceux obtenus avec les agents utilisés séparément.

Des études *in vitro* et des études d'interactions pharmacocinétiques ont montré que le potentiel d'interactions médiées par le CYP450 impliquant l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil et d'autres médicaments est faible.

Utilisation concomitante non recommandée

En raison de similarités avec l'emtricitabine, Truvada ne doit pas être co-administré avec d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine (voir rubrique 4.4).

Truvada étant une association fixe, il ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant l'un de ses composants à savoir l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil.

Truvada ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Didanosine : La co-administration de Truvada avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et tableau 1).

Médicaments éliminés par voie rénale : L'emtricitabine et le ténofovir étant principalement éliminés par les reins, la co-administration de Truvada avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou

entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique de l'emtricitabine, du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

L'utilisation de Truvada doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de foscarnet, de ganciclovir, de pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2 (voir rubrique 4.4).

Autres interactions

Les interactions entre les composants de Truvada et les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont listées dans le tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour et « q.d. » une fois par jour). S'ils sont disponibles, les intervalles de confiance à 90% sont indiqués entre parenthèses.

Tableau 1 : Interactions entre les composants individuels de Truvada et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Truvada (emtricitabine 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg)
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
Inhibiteurs de protéase		
Atazanavir/Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir : ASC : ↓ 25% (↓ 42 à ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 à ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 à ↑ 10) Ténofovir : ASC : ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Darunavir/Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Darunavir : ASC : ↔ C _{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Lopinavir/Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir : ASC : ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 32% (↑ 25 à ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 à ↑ 66)	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Truvada (emtricitabine 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg)
INTI		
Didanosine/Fumarate de ténofovir disoproxil	La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique de la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.	La co-administration de Truvada avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Didanosine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	

Etudes menées avec d'autres médicaments

Emtricitabine : Lors des études *in vitro*, l'emtricitabine n'a pas inhibé le métabolisme médié par les isoenzymes du CYP450 humain suivantes : 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. L'emtricitabine n'a pas inhibé l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives en cas de co-administration d'emtricitabine et d'indinavir, de zidovudine, de stavudine ou de famciclovir.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec de la lamivudine, de l'indinavir, de l'éfavirenz, du nelfinavir ou du saquinavir (potentialisé par du ritonavir), de la méthadone, de la ribavirine, de la rifampicine, de l'adéfovir dipivoxil ou l'association contraceptive hormonale norgestimate/éthinyloestradiol.

Truvada : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration de tacrolimus avec Truvada.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil. Les études effectuées chez l'animal sur l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par conséquent, la prescription de Truvada peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

Il a été montré que l'emtricitabine et le ténofovir sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'emtricitabine et du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, Truvada ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

En règle générale, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant quelles que soient les circonstances, de manière à éviter la transmission du virus au nouveau-né.

Fertilité

Aucune donnée relative à l'effet de Truvada sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent toutefois être informés que des vertiges ont été rapportés au cours de traitements par l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par l'emtricitabine et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil a été considérée comme possible ou probable étaient des nausées (12%) et des diarrhées (7%) dans une étude clinique randomisée ouverte (GS-01-934, voir rubrique 5.1). Dans cette étude, le profil de sécurité d'emploi de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil était comparable à celui qui a été observé lorsque chaque produit était administré avec d'autres agents antirétroviraux.

De rares cas d'effets indésirables de type insuffisance rénale, atteinte rénale et tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont été rapportés chez des patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant Truvada (voir rubrique 4.4).

Des cas d'acidose lactique, d'hépatomégalie sévère avec stéatose et de lipodystrophie ont été associés au fumarate de ténofovir disoproxil et à l'emtricitabine (voir rubriques 4.4 et 4.8).

La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée car elle peut augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées (voir rubrique 4.4).

L'arrêt du traitement par Truvada chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables dont la relation au traitement par les composants de Truvada a été considérée comme au moins possible, lors des études cliniques et depuis leur commercialisation, sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous par classe d'organe et en fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (cas rapportés $\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ou rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés aux composants individuels de Truvada sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation

Fréquence	Emtricitabine	Fumarate de ténofovir disoproxil
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>		
Fréquent :	neutropénie	
Peu fréquent :	anémie ³	
<i>Affections du système immunitaire :</i>		
Fréquent :	réaction allergique	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>		
Très fréquent :		hypophosphatémie ¹
Fréquent :	hyperglycémie, hypertriglycémie	
Peu fréquent :		hypokaliémie ¹
Rare :		acidose lactique ²
<i>Affections psychiatriques :</i>		
Fréquent :	insomnie, rêves anormaux	
<i>Troubles du système nerveux :</i>		
Très fréquent :	céphalées	vertiges
Fréquent :	vertiges	céphalées
<i>Affections gastro-intestinales :</i>		
Très fréquent :	diarrhée, nausées	diarrhée, vomissements, nausées
Fréquent :	élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique, élévation des lipases sériques, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie	douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences
Peu fréquent :		pancréatite ²
<i>Affections hépatobiliaires :</i>		
Fréquent :	augmentation du taux sérique d'ASAT et/ou augmentation du taux sérique d'ALAT, hyperbilirubinémie	augmentation des transaminases
Rare :		stéatose hépatique ² , hépatite
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>		
Très fréquent :		rash
Fréquent :	éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculopapuleuse, rash, prurit, urticaire, dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) ³	
Peu fréquent :	angioedème ⁴	
Rare :		angioedème

Fréquence	Emtricitabine	Fumarate de ténofovir disoproxil
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>		
Très fréquent :	élévation de la créatine kinase	
Peu fréquent :		rhabdomyolyse ¹ , faiblesse musculaire ¹
Rare :		ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) ^{1,4} , myopathie ¹
<i>Affections du rein et des voies urinaires :</i>		
Peu fréquent :		augmentation de la créatinine, protéinurie
Rare :		insuffisance rénale (aiguë et chronique), nécrose tubulaire aiguë, tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi, néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë) ⁴ , diabète insipide néphrogénique
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>		
Très fréquent :		asthénie
Fréquent :	douleur, asthénie	

¹ Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au fumarate de ténofovir disoproxil.

² Voir rubrique Description de certains effets indésirables particuliers pour plus de précisions.

³ Les anémies ont été fréquentes et les dyschromies cutanées (augmentation de la pigmentation) ont été très fréquentes lors de l'administration d'emtricitabine à des patients pédiatriques.

⁴ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées chez des adultes ou des études cliniques chez des patients pédiatriques infectés par le VIH menées sur l'emtricitabine, ni lors des études cliniques randomisées contrôlées menées sur le fumarate de ténofovir disoproxil ou dans le cadre du programme d'accès étendu au fumarate de ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1 563) ou au fumarate de ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7 319).

Description de certains effets indésirables particuliers

Insuffisance rénale : Truvada pouvant engendrer une atteinte rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (voir rubriques 4.4 et 4.8). La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques), présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.4).

Interactions avec la didanosine : La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique de la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

Lipides, lipodystrophie et anomalies métaboliques : Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir rubrique 4.4).

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux

sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison) (voir rubrique 4.4).

Syndrome de Restauration Immunitaire : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose : Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose : Une acidose lactique, associée habituellement à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration d'analogues nucléosidiques. Le traitement par les analogues nucléosidiques doit être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive ou d'élévation rapide des transaminases (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les données de sécurité d'emploi actuellement disponibles chez les enfants en dessous de 18 ans sont insuffisantes. L'utilisation de Truvada n'est pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.2).

Autre(s) population(s) particulière(s)

Personnes âgées : Truvada n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration de Truvada à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance rénale : Le fumarate de ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale traités par Truvada (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Patients VIH co-infectés par le VHB ou le VHC : Seul un nombre limité de patients étaient co-infectés par le VHB (n=13) ou le VHC (n=26) dans l'étude GS-01-934. Le profil des effets indésirables de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients co-infectés par le VIH/VHB ou le VIH/VHC était comparable à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection. Toutefois, comme attendu pour cette catégorie de patients, les élévations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été plus fréquentes que dans la population générale infectée par le VIH.

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement : Chez les patients infectés par le VIH et co-infectés par le VHB, des manifestations cliniques et biologiques de l'hépatite ont été observées après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage le patient devra être surveillé pour rechercher d'éventuels signes de toxicité (voir rubrique 4.8) et un traitement symptomatique adapté devra au besoin être mis en oeuvre.

On peut éliminer jusqu'à 30% de la dose d'emtricitabine et environ 10% de la dose de ténofovir par hémodialyse. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances. Code ATC : J05AR03.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine. Le fumarate de ténofovir disoproxil est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide), analogue de l'adénosine monophosphate. L'emtricitabine et le ténofovir sont tous deux dotés d'une activité spécifique sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) et sur le virus de l'hépatite B.

L'emtricitabine et le ténofovir sont phosphorylés par des enzymes cellulaires pour former respectivement l'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir pouvaient être totalement phosphorylés lors de leur association au sein des cellules. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate inhibent de façon compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate sont de faibles inhibiteurs des ADN polymérases de mammifères et aucun signe de toxicité mitochondriale n'a été observé *in vitro* et *in vivo*.

Activité antivirale in vitro : Une activité antivirale synergique a été observée avec l'association de l'emtricitabine et du ténofovir *in vitro*. Des effets additifs à synergiques ont été observés lors d'études ayant associé l'emtricitabine ou le ténofovir à des inhibiteurs de protéase, et à des inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH.

Résistance : Une résistance a été observée *in vitro* et chez certains patients infectés par le VIH-1 à la suite de la survenue de la mutation M184V/I lors d'un traitement par emtricitabine ou de la mutation K65R lors d'un traitement par ténofovir. Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, la stavudine, le ténofovir et la zidovudine. La mutation K65R peut également être sélectionnée par l'abacavir ou la didanosine ; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à ces agents et à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir. Le fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré chez les patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R. Par ailleurs, une substitution K70E de la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, celle-ci se traduisant par une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine.

Les patients dont le VIH-1 exprimait au moins 3 résistances associées aux analogues de la thymidine (TAMs) comprenant les mutations M41L ou L210W de la transcriptase inverse, ont présenté une sensibilité réduite au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.

Résistance in vivo (patients naïfs de tout traitement antirétroviral) : Au cours d'une étude clinique, en ouvert, randomisée (GS-01-934) portant sur des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, un génotypage a été effectué sur des isolats plasmatiques de VIH-1 provenant de tous les patients ayant un ARN-VIH-1 supérieur à 400 copies/ml confirmé aux semaines 48, 96 ou 144, ou au moment de l'arrêt du médicament en cas de sortie d'étude précoce. Au cours des 144 semaines :

- La mutation M184V/I est survenue dans 2 isolats sur 19 (10,5%) analysés provenant de patients du groupe emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil/éfavirenz, et dans 10 isolats sur 29 (34,5%) analysés provenant du groupe lamivudine/zidovudine/éfavirenz ($p < 0,05$, test exact de Fisher comparant le groupe emtricitabine+fumarate de ténofovir disoproxil au groupe lamivudine/zidovudine parmi tous les sujets).
- Aucun des virus analysés ne contenait les mutations K65R ou K70E.
- Une résistance génotypique à l'éfavirenz, de façon prédominante la mutation K103N, s'est développée chez les virus de 13 patients sur 19 (68%) du groupe emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil/éfavirenz, et chez les virus de 21 patients sur 29 (72%) du groupe de comparaison.

Efficacité et sécurité clinique

Au cours d'une étude clinique, en ouvert, randomisée (GS-01-934), des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral ont été traités soit selon un schéma posologique en une prise par jour par l'emtricitabine, le fumarate de ténofovir disoproxil et l'éfavirenz ($n=255$), soit par une combinaison fixe de lamivudine et de zidovudine (Combivir) administrée deux fois par jour, et d'éfavirenz une fois par jour ($n=254$). Les patients du groupe emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil ont reçu du Truvada et de l'éfavirenz de la semaine 96 à la semaine 144. Lors de l'entrée dans l'étude, les groupes randomisés présentaient des charges virales médianes d'ARN-VIH-1 comparables ($5,02$ et $5,00 \log_{10}$ copies/ml) et des taux de CD4 comparables (233 et 241 cellules/mm³). Le critère primaire d'efficacité de cette étude était l'obtention et le maintien de la charge virale d'ARN-VIH-1 < 400 copies/ml pendant 48 semaines. L'analyse secondaire des critères d'efficacité sur 144 semaines portaient sur la proportion des patients présentant des charges virales d'ARN-VIH-1 < 400 ou < 50 copies/ml, et la variation du taux de CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude.

Les données du critère primaire à 48 semaines ont montré une efficacité antivirale supérieure de la combinaison emtricitabine, fumarate de ténofovir disoproxil et éfavirenz à celle de la combinaison fixe de lamivudine et de zidovudine (Combivir) associée à de l'éfavirenz, voir tableau 3. Les données des critères secondaires à 144 semaines sont aussi présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Données d'efficacité à 48 et 144 semaines issues de l'étude GS-01-934, où des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral ont reçu de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'éfavirenz

	GS-01-934 Traitement pendant 48 semaines		GS-01-934 Traitement pendant 144 semaines	
	Emtricitabine+ fumarate de ténofovir disoproxil+éfavirenz	Lamivudine+ zidovudine+éfavirenz	Emtricitabine+ fumarate de ténofovir disoproxil+éfavirenz*	Lamivudine+ Zidovudine+éfavirenz
ARN VIH-1 < 400 copies/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p	0,002**		0,004**	
Différence (%) (IC 95%)	11% (4% à 19%)		13% (4% à 22%)	
ARN VIH-1 < 50 copies/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p	0,021**		0,082**	
Différence (%) (IC 95%)	9% (2% à 17%)		8% (-1% à 17%)	
Variation moyenne de la numération des lymphocytes CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude (cellules/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p	0,002 ^a		0,089 ^a	
Différence (IC 95%)	32 (9 à 55)		41 (4 à 79)	

* Les patients recevant de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'éfavirenz ont reçu du Truvada et de l'éfavirenz de la semaine 96 à 144.

** p basé sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié pour le taux de CD4 à l'entrée dans l'étude
TLOVR=Time to Loss of Virologic Response (Délai jusqu'à la Perte de la Réponse Virologique)

a : Test Van Elteren

Dans une autre étude clinique randomisée (M02-418), 190 adultes naïfs de tout traitement antirétroviral ont également été traités une fois par jour par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil en association au lopinavir/ritonavir administré une versus deux fois par jour. A 48 semaines, les proportions de patients présentant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml étaient de 70% et 64% respectivement avec une et deux prises par jour de lopinavir/ritonavir. Les variations moyennes de la numération des lymphocytes CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude ont été de +185 et +196 cellules/mm³ respectivement dans les groupes lopinavir/ritonavir une fois par jour et deux fois par jour.

L'expérience clinique limitée chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB suggère que le traitement par emtricitabine ou fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une association antirétrovirale ayant pour objectif le contrôle de l'infection par le VIH résulte également en une réduction du taux d'ADN du VHB (réductions respectives de 3 log₁₀ et 4 à 5 log₁₀) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Truvada chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La bioéquivalence d'un comprimé pelliculé de Truvada et d'une gélule d'emtricitabine dosée à 200 mg plus un comprimé pelliculé de ténofovir disoproxil dosé à 245 mg a été établie après administration d'une dose unique à des sujets sains à jeun. Après administration orale de Truvada à des sujets sains, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ont été rapidement absorbés et le fumarate de ténofovir disoproxil a été converti en ténofovir. Les concentrations sériques en emtricitabine et ténofovir atteignent leur valeur maximale 0,5 à 3,0 h après une prise à jeun. L'administration de Truvada au cours d'un repas riche ou léger en lipides a retardé d'environ trois quarts d'heure l'obtention de la concentration maximale en ténofovir et provoqué l'augmentation de l'ASC et de la C_{max} du ténofovir d'environ 35% et 15% respectivement par rapport à une administration à jeun. Afin d'optimiser l'absorption du ténofovir, il est recommandé de prendre Truvada avec de la nourriture.

Distribution

Après administration intraveineuse, les volumes de distribution de l'emtricitabine et du ténofovir à l'état d'équilibre sont estimés à environ 1,4 l/kg et 800 ml/kg. Après administration orale d'emtricitabine ou de fumarate de ténofovir disoproxil, l'emtricitabine et le ténofovir diffusent largement dans la plupart des tissus. La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été inférieure à 4% et indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02-200 µg/ml. La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques a été inférieure à 0,7 et 7,2% respectivement, dans l'intervalle de concentrations compris entre 0,01 et 25 µg/ml.

Biotransformation

Le métabolisme de l'emtricitabine est limité. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9% de la dose) et conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4% de la dose). Les études *in vitro* ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450. L'emtricitabine et le ténofovir n'ont pas entraîné *in vitro* l'inhibition des médicaments métabolisés par chacune des principales isoenzymes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation de ces médicaments. L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyl transférase (UDP-GT), l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Élimination

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86%) et les fèces (environ 14%). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 ml/min. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 à 80% de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance apparente a été estimée à environ 307 ml/min. La clairance rénale a été estimée à environ 210 ml/min, ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.

Personnes âgées

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'emtricitabine ou le ténofovir chez les sujets âgés (de plus de 65 ans).

Sexe

Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir ne diffèrent pas en fonction du sexe.

Origine ethnique

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante due à l'origine ethnique n'a été identifiée pour l'emtricitabine. La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été spécifiquement étudiée chez les différents groupes ethniques.

Population pédiatrique

D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 4 mois à 18 ans) a été comparable à celle observée chez l'adulte. Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec le ténofovir chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans).

Insuffisance rénale

Les données pharmacocinétiques sont limitées concernant la co-administration d'emtricitabine et de ténofovir en formulations distinctes ou de Truvada chez des patients présentant une insuffisance rénale. Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés principalement après administration d'une dose unique de 200 mg d'emtricitabine ou de 245 mg de ténofovir disoproxil chez des patients non infectés par le VIH et présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Le degré d'insuffisance rénale était défini en fonction de la valeur initiale de la clairance de la créatinine (ClCr) (fonction rénale normale : ClCr > 80 ml/min ; insuffisance rénale légère : ClCr = 50-79 ml/min ; insuffisance rénale modérée : ClCr = 30-49 ml/min et sévère quand ClCr = 10-29 ml/min).

L'exposition moyenne (% CV) à l'emtricitabine a augmenté de 12 (25%) µg•h/ml chez les sujets ayant une fonction rénale normale à 20 (6%) µg•h/ml, 25 (23%) µg•h/ml et 34 (6%) µg•h/ml chez les patients atteints d'insuffisance rénale respectivement légère, modérée et sévère.

L'exposition moyenne au ténofovir (% CV) a augmenté de 2 185 (12%) ng•h/ml chez les patients ayant une fonction rénale normale à 3 064 (30%) ng•h/ml, 6 009 (42%) ng•h/ml et 15 985 (45%) ng•h/ml chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère.

L'augmentation de l'intervalle d'administration de Truvada chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée peut entraîner des pics de concentration plasmatique plus élevés et des C_{min} plus basses que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les implications cliniques ne sont pas connues.

Chez des patients à un stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse, l'exposition moyenne à l'emtricitabine et au ténofovir a augmenté de façon substantielle entre les dialyses sur 72 heures atteignant 53 (19%) µg•h/ml d'emtricitabine et sur 48 heures atteignant 42 857 (29%) ng•h/ml de ténofovir.

Il est recommandé de modifier l'intervalle entre les administrations de Truvada chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min. Truvada ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min ou nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 4.2).

Une petite étude clinique a été menée afin d'évaluer la tolérance, l'activité antivirale et la pharmacocinétique du fumarate de ténofovir disoproxil en association avec l'emtricitabine chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance rénale. Chez un sous-groupe de patients présentant une clairance de la créatinine initiale de 50 à 60 ml/min et ayant reçu une dose quotidienne unique, une augmentation d'un facteur 2 à 4 de l'exposition au ténofovir et une détérioration de la fonction rénale ont été observées.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de Truvada n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il est cependant peu probable qu'une adaptation de posologie soit nécessaire pour Truvada chez les patients insuffisants hépatiques.

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez des sujets non infectés par le VHB présentant divers degrés d'insuffisance hépatique. D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez les sujets infectés par le VHB a été comparable à celle retrouvée chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH.

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance hépatique définis selon la classification de Child-Pugh-Turcotte (CPT). La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été altérée de façon substantielle chez les patients ayant une insuffisance hépatique, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez ces sujets. Les valeurs moyennes (% CV) de la C_{max} et de l' $ASC_{0-\infty}$ du ténofovir ont été respectivement de 223 (34,8%) ng/ml et 2 050 (50,8%) ng•h/ml chez les sujets normaux contre respectivement 289 (46,0%) ng/ml et 2 310 (43,5%) ng•h/ml chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et 305 (24,8%) ng/ml et 2 740 (44,0%) ng•h/ml chez ceux ayant une insuffisance hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Emtricitabine : Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Pour le fumarate de ténofovir disoproxil, les études non cliniques de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des expositions supérieures ou égales à celles de l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré une toxicité rénale et osseuse et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) (rats et chiens). Chez les jeunes adultes rats et chiens, la toxicité osseuse est apparue à des expositions au moins 5 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients, enfants ou adultes. Chez les jeunes singes infectés, la toxicité osseuse est apparue à des expositions très élevées après administration de doses en sous-cutanés (au moins 40 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients). Les résultats obtenus au cours des études réalisées chez le rat et le singe indiquent une diminution produit-dépendante de l'absorption intestinale de phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la DMO.

Les études de génotoxicité ont révélé des résultats positifs lors du test de lymphome de souris *in vitro*, des résultats équivoques avec l'une des souches utilisées dans le test de Ames, et des résultats faiblement positifs lors d'un test de synthèse non programmée de l'ADN sur les hépatocytes primaires de rat. Cependant, le résultat était négatif dans un test du micronoyau de moelle osseuse de souris *in vivo*.

Des études de cancérogénèse par voie orale chez le rat et la souris ont uniquement révélé une faible incidence de tumeurs duodénales à des doses extrêmement élevées chez la souris. Ces tumeurs ne semblent pas être cliniquement pertinentes chez l'homme.

Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et postnatales à des doses toxiques pour la mère.

Association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil : Les études de génotoxicité et de toxicologie en administration répétée d'un mois ou moins avec l'association de ces deux composants n'ont pas montré d'exacerbation des effets toxiques par rapport aux études sur les composants administrés séparément.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium (E572)
Cellulose microcristalline (E460)
Amidon pré-gélatinisé (sans gluten)

Pelliculage :

Triacétate de glycérol (E1518)
Hypromellose (E464)
Laque aluminique d'indigotine (E132)
Lactose monohydraté
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés pelliculés en flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), fermeture de sécurité enfant en polypropylène avec un déshydratant de gel de silice.

Les boîtes suivantes sont disponibles : boîtes contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés et boîtes contenant 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 21 février 2005

Date du dernier renouvellement : 20 janvier 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le titulaire de cette Autorisation de mise sur le marché devra informer la Commission européenne des projets de commercialisation concernant le médicament autorisé par le biais de cette décision.

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Truvada 200 mg/245 mg comprimés pelliculés
Emtricitabine/ténofovir disoproxil

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil, correspondant à 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil ou 136 mg de ténofovir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté. Consulter la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/305/001 30 comprimés pelliculés
EU/1/04/305/002 90 (3 x 30) comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Truvada [sur l'emballage extérieur uniquement]

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Truvada 200 mg/245 mg comprimés pelliculés Emtricitabine/ténofovir disoproxil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Truvada et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Truvada ?
3. Comment prendre Truvada ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Truvada
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Truvada et dans quel cas est-il utilisé ?

Truvada est utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'adulte de 18 ans et plus.

Truvada contient deux substances actives, l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil. Ces deux substances actives sont des médicaments *antirétroviraux* qui sont utilisés pour traiter l'infection par le VIH. L'emtricitabine est un *inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse* et le ténofovir est un *inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse*. Tous deux sont toutefois généralement appelés INTI et agissent en interférant avec le mécanisme d'action d'une enzyme (la transcriptase inverse), essentiel à la reproduction du virus. Truvada doit toujours être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH. Truvada peut être administré à la place de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil pris séparément aux mêmes doses.

Ce médicament ne permet pas de guérir l'infection par le VIH. Pendant votre traitement par Truvada, il est possible que vous développiez des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Truvada ?

Ne prenez jamais Truvada

- **si vous êtes allergique** à l'emtricitabine, au ténofovir, au fumarate de ténofovir disoproxil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Si cela s'applique à votre cas, prévenez immédiatement votre médecin.

Avertissements et précautions

- **Veillez informer votre médecin si vous avez une maladie rénale ou si des examens ont montré que vous avez des problèmes rénaux.** Truvada peut avoir un effet sur vos reins. Avant le début du traitement, votre médecin peut vous prescrire des tests sanguins afin d'évaluer votre fonction rénale. Votre médecin peut également vous prescrire des tests sanguins pendant le traitement afin de surveiller vos reins et pourra vous conseiller de prendre Truvada moins fréquemment. L'utilisation de Truvada n'est pas recommandée si vous avez une maladie rénale sévère ou si vous êtes sous hémodialyse.

Truvada n'est habituellement pas pris avec d'autres médicaments qui peuvent léser vos reins (voir *Autres médicaments et Truvada*). Si cela ne peut être évité, votre médecin surveillera votre fonction rénale une fois par semaine.

- **Si vous avez plus de 65 ans, veuillez le dire à votre médecin.** Truvada n'a pas été étudié chez des patients âgés de plus de 65 ans. Si vous avez plus de 65 ans et si Truvada vous a été prescrit, votre médecin vous surveillera étroitement.
- **Veillez informer votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite.** Les patients ayant une maladie du foie, y compris une hépatite chronique B ou C et traités par des médicaments antirétroviraux présentent un risque plus élevé de complications hépatiques sévères et potentiellement fatales. Si vous avez une hépatite B, votre médecin évaluera avec attention le traitement qui vous est le mieux adapté. Les deux substances actives contenues dans Truvada ont une activité contre le virus de l'hépatite B bien que l'usage de l'emtricitabine ne soit pas approuvé pour le traitement de l'hépatite B. Si vous avez des antécédents de maladie hépatique ou une hépatite B chronique, votre médecin peut vous prescrire des tests sanguins afin de surveiller attentivement votre fonction hépatique.
- **Pendant votre traitement par Truvada, soyez attentif à la survenue de signes possibles d'acidose lactique.** Les médicaments contenant des analogues nucléosidiques, comme le Truvada peuvent provoquer une affection appelée acidose lactique (un excès d'acide lactique dans votre sang) et augmenter la taille du foie. Des difficultés respiratoires, une somnolence et des symptômes non spécifiques tels que des nausées, des vomissements et des douleurs de l'estomac, peuvent indiquer le développement d'une acidose lactique. Cet effet indésirable rare mais sérieux a parfois été fatal. L'acidose lactique survient plus souvent chez les femmes, surtout si elles ont une surcharge pondérale avérée. Si vous souffrez d'une maladie du foie, vous pouvez également présenter un risque accru d'acidose lactique. Au cours de votre traitement par Truvada, votre médecin surveillera étroitement les signes qui pourraient indiquer que vous développez une acidose lactique.

Autres précautions

Les traitements par association d'antirétroviraux (dont Truvada) peuvent augmenter le taux de sucre et le taux de graisses (hyperlipémie) dans le sang, modifier les graisses corporelles et provoquer une résistance à l'insuline (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*).

Si vous êtes diabétique, si vous avez un excès de poids ou si votre cholestérol est élevé, parlez en à votre médecin.

Faites attention aux infections. Si vous présentez une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et vous avez une infection, vous pouvez développer des symptômes d'inflammation ou d'infection voire une aggravation des symptômes de l'infection existante dès que vous commencez votre traitement par Truvada. Ces symptômes peuvent indiquer une amélioration de la réponse immunitaire permettant à l'organisme de combattre l'infection. Veillez aux signes d'inflammation ou d'infection dès que vous commencez à prendre Truvada. **Si vous remarquez des symptômes d'inflammation ou d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement.**

En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Problèmes osseux. Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, informez-en votre médecin.

Des problèmes osseux (conduisant parfois à des fractures) peuvent également se produire en raison de lésions au niveau des cellules tubulaires rénales (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*).

Enfants et adolescents

Truvada ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Truvada

Truvada ne doit pas être utilisé si vous prenez déjà des médicaments contenant les composants de Truvada, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, ou tout autre médicament antiviral contenant de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- **Il est particulièrement important d'indiquer à votre médecin si vous prenez actuellement d'autres médicaments qui peuvent endommager vos reins, notamment :**
 - aminosides (pour le traitement d'une infection bactérienne)
 - amphotéricine B (pour le traitement d'une mycose)
 - foscarnet (pour le traitement d'une infection virale)
 - ganciclovir (pour le traitement d'une infection virale)
 - pentamidine (pour le traitement des infections)
 - vancomycine (pour le traitement d'une infection bactérienne)
 - interleukine-2 (pour traitement d'un cancer)
 - cidofovir (pour le traitement d'une infection virale)
 - anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, pour le soulagement des douleurs osseuses et musculaires)

- **Autres médicaments contenant de la didanosine (pour le traitement de l'infection par le VIH) :** La prise de Truvada en même temps que d'autres médicaments antiviraux contenant de la didanosine peut augmenter les concentrations de la didanosine dans votre sang et peut abaisser votre taux de CD4. De rares cas d'inflammation du pancréas, ainsi que d'acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang) entraînant parfois la mort, ont été rapportés lorsque des médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine étaient pris en même temps. Votre médecin considérera avec prudence s'il convient de vous traiter par une association de ténofovir et de didanosine.

N'interrompez pas votre traitement sans en parler avec votre médecin.

Truvada avec des aliments et boissons

- **Truvada doit être pris avec de la nourriture.**

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- **Vous ne devez pas prendre Truvada pendant une grossesse**, sauf si vous en avez spécifiquement discuté avec votre médecin. Bien qu'il existe un nombre limité de données cliniques sur l'utilisation de Truvada chez la femme enceinte, on ne l'utilise habituellement pas pendant la grossesse à moins que ce ne soit indispensable.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace afin d'éviter une grossesse pendant le traitement par Truvada
- Si vous êtes enceinte, ou si vous envisagez une grossesse, discutez avec votre médecin des bénéfices et des risques éventuels du traitement par Truvada, pour vous et votre enfant.

Si vous avez pris Truvada pendant votre grossesse, votre médecin peut demander à voir votre enfant régulièrement en consultation afin de surveiller son développement. Ces consultations pourront comporter des examens sanguins et d'autres types de tests. Chez les enfants dont la mère a été traitée par des INTI pendant la grossesse, le bénéfice attendu de la protection contre l'infection par le VIH est supérieur au risque de survenue d'effets indésirables.

- **N'allaitez pas pendant le traitement par Truvada.** En effet, les substances actives de ce médicament passent dans le lait maternel humain.
- D'une manière générale, les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission du VIH au nouveau-né via le lait.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Truvada peut provoquer des vertiges. Si des vertiges surviennent au cours du traitement par Truvada, **il est déconseillé de conduire** et d'utiliser certains outils ou machines.

Truvada contient du lactose

Veillez indiquer à votre médecin si vous ne tolérez pas le lactose ou êtes intolérant à d'autres sucres. Truvada contient du lactose monohydraté. Si vous savez que vous ne tolérez pas le lactose ou si l'on vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Truvada ?

- **Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.** Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est:

- **Adulte : un comprimé par jour avec de la nourriture.**

Si vous avez des difficultés particulières à avaler, vous pouvez écraser le comprimé au moyen d'une cuillère. Mélangez alors la poudre avec environ 100 ml (un demi-verre) d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin, et buvez immédiatement.

- **Prenez toujours la dose indiquée par votre médecin** afin de garantir la pleine efficacité de votre médicament et de réduire le risque de développement d'une résistance au traitement. Ne modifiez pas la dose sans avoir consulté auparavant votre médecin.
- **Si vous avez des problèmes de rein**, votre médecin peut vous conseiller de prendre Truvada moins fréquemment.
- **Si votre médecin décide d'arrêter** l'un des composants de Truvada ou de modifier la dose de Truvada, il peut vous prescrire l'emtricitabine et/ou le ténofovir séparément au lieu du comprimé contenant ces deux substances ou d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH.
- **Votre médecin a prescrit Truvada avec d'autres médicaments antirétroviraux.** Veuillez lire les notices de ces autres antirétroviraux afin de savoir comment prendre ces médicaments.

Si vous avez pris plus de Truvada que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement plus que la dose de Truvada prescrite par votre médecin, contactez votre médecin ou le plus proche service d'urgences pour demander conseil. Conservez le flacon des comprimés pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Truvada

Il est important de ne pas oublier de dose de Truvada.

Si vous oubliez de prendre une dose de Truvada et vous en apercevez dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, prenez-la dès que possible, puis prenez la dose suivante à l'heure prévue.

S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante (dans les 12 heures qui suivent) de Truvada, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous vomissez moins d'une heure après avoir pris Truvada, prenez un autre comprimé. Vous n'avez pas besoin de prendre un autre comprimé si vous avez vomi plus d'une heure après avoir pris Truvada.

Si vous arrêtez de prendre Truvada

- **L'arrêt du traitement** par Truvada peut entraîner une diminution de l'efficacité du traitement anti-VIH préconisé par votre médecin. Contactez votre médecin avant d'arrêter de prendre Truvada pour quelque raison que ce soit, en particulier si vous souffrez d'effets indésirables ou d'une autre maladie. Veuillez contacter votre médecin avant de reprendre votre traitement par Truvada.
- **Si vous avez une infection par le VIH et une hépatite B**, il est particulièrement important que vous n'arrêtiez pas votre traitement par Truvada sans en parler avant avec votre médecin. Des examens sanguins ou des symptômes ont indiqué qu'une hépatite s'était aggravée chez certains patients après l'arrêt du traitement par Truvada. Vous pourriez nécessiter des analyses de sang pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Chez certains patients souffrant d'une maladie du foie à un stade avancé ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car il pourrait entraîner une aggravation de l'hépatite.

Informez immédiatement votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez remarquer après l'arrêt du traitement, en particulier les symptômes que vous associez à votre hépatite B.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez votre médecin si vous ressentez l'un quelconque des effets indésirables suivants :

Effets indésirables graves éventuels : prévenez immédiatement un médecin

L'effet indésirable suivant est **rare** (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- **L'acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang)** est un effet indésirable grave qui peut être fatal. Les effets indésirables suivants peuvent être des signes d'acidose lactique :
 - Respiration profonde et rapide
 - Somnolence
 - Envie de vomir (nausées), vomissements et maux d'estomac

Si vous pensez que vous avez une acidose lactique, contactez votre médecin immédiatement.

Autres effets indésirables graves éventuels

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Douleur dans l'abdomen (ventre) due à une inflammation du pancréas
- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge

Les effets indésirables suivants sont **rare**s (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- Stéatose hépatique (surcharge graisseuse du foie)
- Peau ou yeux jaunes, démangeaisons ou douleurs dans l'abdomen (ventre) dus à une inflammation du foie
- Inflammation rénale, des urines très abondantes et une sensation de soif, insuffisance rénale, lésions au niveau des cellules tubulaires rénales. Votre médecin pourra effectuer des analyses de sang pour vérifier si vos reins fonctionnent correctement.
- Fragilisation osseuse (accompagnée de douleurs osseuses et conduisant parfois à des fractures)

Les lésions au niveau des cellules tubulaires rénales peuvent être associées à une altération des muscles, une fragilisation osseuse (accompagnée de douleurs osseuses et conduisant parfois à des fractures), des douleurs musculaires, une faiblesse musculaire et une diminution du taux de potassium ou de phosphate dans le sang.

Si vous pensez présenter l'un de ces effets indésirables graves, parlez-en à votre médecin.

Effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables suivants sont **très fréquents** (peuvent affecter au moins 10 patients sur 100) :

- Diarrhées, vomissements, envie de vomir (nausées), vertiges, maux de tête, éruption cutanée
- Sensation de faiblesse

Des analyses peuvent également montrer :

- Diminution du taux de phosphate dans le sang
- Augmentation de la créatine kinase

Autres effets indésirables éventuels

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 10 patients sur 100) :

- Douleurs, maux d'estomac
- Difficulté à dormir, rêves anormaux
- Problèmes de digestion entraînant une gêne après les repas, sensation de ballonnement, flatulences
- Éruptions cutanées (comprenant des boutons rouges ou des taches avec parfois des ampoules et un gonflement de la peau) qui peuvent être une réaction allergique, démangeaisons, modifications de la couleur de la peau y compris l'apparition de taches sombres sur la peau
- Autres réactions allergiques, par exemple respiration sifflante, œdème (gonflement) ou sensation d'ébriété

Des examens peuvent également montrer :

- Une diminution du nombre de globules blancs (une réduction du nombre de globules blancs peut vous rendre plus vulnérable aux infections)
- Une augmentation des triglycérides (acides gras), de la bile ou du sucre dans le sang
- Des troubles du foie et du pancréas

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Anémie (faible nombre de globules rouges)
- Altération des muscles, douleurs ou une faiblesse musculaires pouvant se produire en raison de lésions au niveau des cellules tubulaires rénales

Des examens peuvent également montrer :

- Diminution du taux de potassium dans le sang
- Augmentation du taux de créatinine dans votre sang
- Modifications de votre urine

Les effets indésirables suivants sont **rare**s (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- Maux de dos dus à des problèmes rénaux

Autres effets possibles

Chez les enfants ayant reçu de l'emtricitabine, l'une des substances actives de Truvada, on a aussi fréquemment observé des anémies (diminution du nombre de globules rouges) et très fréquemment des modifications de la couleur de la peau y compris l'apparition de taches sombres sur la peau. Si la production de globules rouges est diminuée, votre enfant peut présenter des symptômes de fatigue ou d'essoufflement.

Truvada peut entraîner des changements de votre aspect physique dus à une modification de la répartition des graisses corporelles. Ces changements peuvent inclure : une diminution de la graisse au niveau des jambes, des bras et du visage, une accumulation de graisse intra-abdominale (dans le ventre) et dans d'autres organes internes, une augmentation du volume des seins et une accumulation de graisse au niveau de la nuque (« bosse de bison »). Les causes et les effets à long terme de ces changements sur la santé ne sont pas connus à ce jour.

Truvada peut également entraîner une hyperlipémie (augmentation des graisses dans le sang) et une résistance à l'insuline. Votre médecin vous prescrira des analyses afin de rechercher ces modifications.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Truvada

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Truvada

- **Les substances actives sont** *l'emtricitabine* et *le ténofovir disoproxil*. Chaque comprimé pelliculé de Truvada contient 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil, correspondant à 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil ou 136 mg de ténofovir.
- **Les autres composants sont** la croscarmellose sodique, le triacétate de glycérol (E1518), l'hypromellose (E464), la laque aluminique d'indigotine (E132), le lactose monohydraté, le stéarate de magnésium (E572), la cellulose microcristalline (E460), l'amidon pré-gélatinisé sans gluten, le dioxyde de titane (E171).

Qu'est-ce que Truvada et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Truvada sont bleus en forme de bâtonnet, portant, sur une face, l'inscription « GILEAD » et sur l'autre face, l'inscription « 701 ». Truvada est fourni en flacon de 30 comprimés. Chaque flacon contient un déshydratant de gel de silice à conserver dans le flacon pour contribuer à la protection de vos comprimés. Le déshydratant de gel de silice se trouve dans un sachet ou une boîte distinct(e) et ne doit pas être avalé.

Les boîtes suivantes sont disponibles : boîtes contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés et boîtes contenant 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :
Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

Fabricant :
Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 222 191 546

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

Slovenská republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.