

# **TRUVADA**

**United Medical Ltda**  
**Comprimidos revestidos**

**200 mg entricitabina + 300 mg fumarato de tenofovir  
desoproxila**

# Truvada®

entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila

## FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

**TRUVADA®** está disponível na forma de comprimidos. Os comprimidos são azuis, em forma de cápsula, revestidos, com a marca "GILEAD" em baixo relevo, em um lado, e o número "701" no outro lado, e estão disponíveis em frascos com 30 comprimidos (contendo um tubo ou sache de sílica gel). Os frascos são fechados por um sistema que impede a sua abertura por crianças.

## USO ORAL

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

*Ingredientes ativos:* Cada comprimido revestido contém 200 mg de entricitabina e 300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila, (equivalente a 245 mg de tenofovir desoproxila)

*Excipientes:* Os comprimidos também incluem os seguintes ingredientes inativos: croscarmelose de sódio, lactose monohidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina e amido pré-gelatinizado (livre de glúten). Os comprimidos são revestidos com Opadril II Y-30-10701 azul, o qual contém corante FD&C Azul n.º2 alumínio laca, hidroxipropilmetylcelulose 2910, lactose monohidratada, dióxido de titânio e triacetina.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**TRUVADA®**, uma combinação de EMTRIVA® e VIREAD®, é indicado para uso combinado com outros agentes anti-retrovirais (tais como inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa ou inibidores da protease) no tratamento da infecção pelo HIV-1 em adultos.

Deve-se considerar o seguinte quando iniciar uma terapia com **TRUVADA®** para o tratamento da infecção pelo HIV-1:

- Não é recomendado o uso de **TRUVADA®** como componente de um regime nucleosídeo triplo.
- **TRUVADA®** não deve ser co-administrado com ATRIPLA®, EMTRIVA, VIREAD ou produtos contendo lamivudina (*vide Advertências*).
- O uso de **TRUVADA®** em pacientes previamente tratados deve ser guiado pelo teste laboratorial e histórico do tratamento (*vide Características farmacológicas*).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Estudos clínicos

O estudo clínico 934 suporta o uso de comprimidos **TRUVADA®** para o tratamento da infecção pelo HIV-1. Dados adicionais que suportam o uso do **TRUVADA®** são encontrados no estudo 903, onde a lamivudina e o fumarato de tenofovir desoproxila (tenofovir DF) foram usados em conjunto em sujeitos não tratados previamente, e no estudo clínico 303 onde a entricitabina e a lamivudina demonstraram eficácia, segurança e padrões de resistência comparáveis como parte de regimes multimedicamentosos. Para obter informações adicionais sobre estes estudos, consulte as Informações de bula do tenofovir DF e da entricitabina.

### Estudo 934

Dados obtidos em 144 semanas são relatados para o estudo 934, um estudo randomizado, aberto, multicêntrico, com controle ativo comparando entricitabina + tenofovir DF administrados em combinação com efavirenz versus uma combinação de dose fixa zidovudina/lamivudina administrada em combinação com efavirenz em 511 pacientes não tratados previamente com anti-retrovirais. Da 96<sup>a</sup> a 144<sup>a</sup> semana do estudo, os pacientes receberam **TRUVADA®** com efavirenz no lugar de entricitabina + tenofovir DF com efavirenz. Os pacientes apresentavam uma média de idade de 38 anos (idade 18 – 80), 86% eram do sexo masculino, 59% eram caucasianos e 23% eram negros. A contagem CD4<sup>+</sup> basal média era de 245 células/mm<sup>3</sup> (faixa 2 – 1191) e a mediana de ARN do HIV-1 plasmático no basal era 5,01 log<sub>10</sub> cópias/ml (faixa 3,56-6,54). Os pacientes foram estratificados por contagem de CD4<sup>+</sup> basal (< ou ≥200 células/mm<sup>3</sup>); 41% apresentavam contagens de células CD4<sup>+</sup> <200 células/mm<sup>3</sup> e 51% dos pacientes apresentavam cargas virais basais >100.000 cópias/ml. Os resultados do tratamento durante 48 e 144 semanas para aqueles pacientes que não apresentaram resistência ao efavirenz no basal são apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1 Resultados do tratamento randomizado na 48<sup>a</sup> e 144<sup>a</sup> semana (estudo 934)**

Resultados	48 <sup>a</sup> semana		144 <sup>a</sup> semana	
	FTC + TDF + EFV (N=244)	AZT/3TC + EFV (N=243)	FTC + TDF + EFV (N=227) <sup>a</sup>	AZT/3TC + EFV (N=229) <sup>a</sup>
Respondente <sup>b</sup>	84%	73%	71%	58%
Falha virológica <sup>c</sup>	2%	4%	3%	6%
Rebote	1%	3%	2%	5%
Nunca suprimido	0%	0%	0%	0%
Alteração no regime anti-retroviral	1%	1%	1%	1%
Morte	<1%	1%	1%	1%
Descontinuou por efeito adverso	4%	9%	5%	12%
Descontinuou por outras razões <sup>d</sup>	10%	14%	20%	22%

- a. Pacientes que foram respondentes na 48<sup>a</sup> ou 96<sup>a</sup> semana (ARN do HIV-1 <400 cópias/ml) mas não concordaram em continuar o estudo após a 48<sup>a</sup> ou 96<sup>a</sup> semana foram excluídos da análise.
- b. Pacientes atingiram e mantiveram ARN do HIV-1 <400 cópias/ml confirmado durante as 48<sup>a</sup> e 144<sup>a</sup> semanas.
- c. Inclui rebote viral confirmado e falha em atingir uma carga viral <400 cópias/ml durante as 48<sup>a</sup> e 144<sup>a</sup> semanas.
- d. Inclui perda de acompanhamento, saída de paciente, não aderência ao tratamento, violação de protocolo e outras razões.

Durante a 48<sup>a</sup> semana, 84% e 73% dos pacientes no grupo entricitabina + tenofovir DF e no grupo zidovudina/lamivudina, respectivamente, atingiram e mantiveram ARN do HIV-1 <400 cópias/ml (71% e 58% durante a 144<sup>a</sup> semana). A diferença na proporção de pacientes

que atingiram e mantiveram ARN do HIV-1 <400 cópias/ml durante 48 semanas em grande parte resulta do maior número de descontinuações devido a eventos adversos e outras razões no grupo recebendo zidovudina/lamivudina neste estudo aberto. Além disso, durante a 48<sup>a</sup> semana, 80% e 70% dos pacientes no grupo entricitabina + tenofovir DF e no grupo zidovudina/lamivudina, respectivamente, atingiram e mantiveram ARN do HIV-1 <50 cópias/ml durante a 48<sup>a</sup> semana (64% e 56% durante a 144<sup>a</sup> semana). O aumento médio a partir do basal na contagem de células CD4<sup>+</sup> foi de 190 células/mm<sup>3</sup> no grupo entricitabina + tenofovir DF e 158 células/mm<sup>3</sup> no grupo zidovudina/lamivudina na 48<sup>a</sup> semana (312 e 271 células/mm<sup>3</sup> na 144<sup>a</sup> semana).

Durante 48 semanas, 7 pacientes no grupo entricitabina + tenofovir DF e 5 pacientes no grupo zidovudina/lamivudina apresentou um novo evento da Classe C do CDC (10 e 6 pacientes durante 144 semanas).

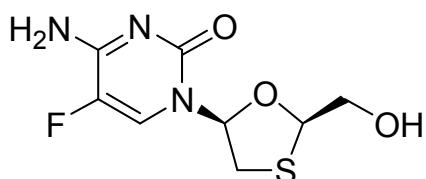
### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### DESCRIÇÃO

Os comprimidos de **TRUVADA**<sup>®</sup> são comprimidos com uma combinação de dose fixa contendo entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila. EMTRIVA é o nome comercial da entricitabina, um análogo nucleosídeo sintético da citidina. O fumarato de tenofovir desoproxila (tenofovir DF) é convertido, *in vivo* em tenofovir, um fosfonato do nucleosídeo acíclico (nucleotídeo) análogo da adenosina 5'-monofosfato. Ambos, a entricitabina e o tenofovir possuem atividade inibitória contra a transcriptase reversa do HIV-1.

**Entricitabina:** O nome químico da entricitabina é 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. Entricitabina é o (-) enantiômero de um análogo -tio da citidina, cujo diferencial dos outros análogos da citidina reside em possuir fluorina na posição 5.

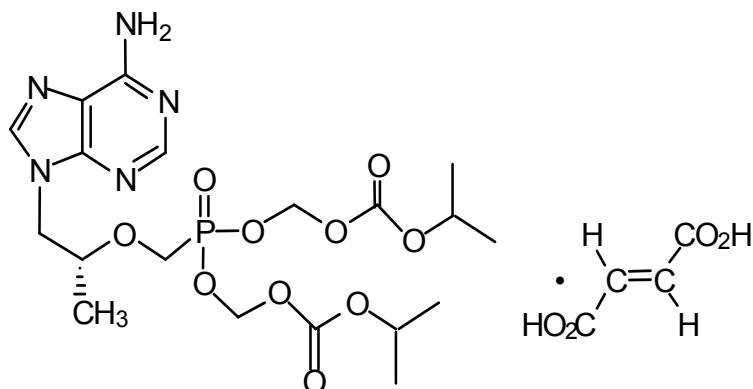
Sua fórmula molecular é C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S e o peso molecular é 247,24. Possui a seguinte fórmula estrutural:



Entricitabina é um pó cristalino branco ou esbranquiçado, com solubilidade aquosa de aproximadamente 112 mg/ml, a 25 °C. O coeficiente de partição (log p) da entricitabina é -0,43 e o pKa é 2,65.

**Fumarato de tenofovir desoproxila:** é o sal do ácido fumárico do éster de bis-isopropoxicarboniloximetil do tenofovir.

O nome químico do fumarato de tenofovir desoproxila é fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[isopropoxi-carbonil)oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1). Sua fórmula molecular é C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>P • C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> e o peso molecular é 635,52. Possui a seguinte fórmula estrutural:



Fumarato de tenofovir desoproxila é um pó cristalino branco ou esbranquiçado, com solubilidade aquosa de aproximadamente 13,4 mg/ml, a 25 °C. O coeficiente de partição (log p) do tenofovir desoproxila é 1,25 e o pKa é 3,75. Salvo indicação em contrário, todas as dosagens são expressas em termos de fumarato de tenofovir desoproxila.

## MICROBIOLOGIA

**Mecanismo de ação:** Os comprimidos de **TRUVADA®** contêm uma combinação de dose fixa contendo os medicamentos antivirais, entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila.

**Entricitabina:** é um análogo nucleosídeo sintético da citidina, é fosforilado por enzimas celulares para formar entricitabina 5'-trifosfato. Entricitabina 5'-trifosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 competindo com o substrato natural desoxicitidina 5'-trifosfato e pela incorporação da nascente viral causa a terminação da cadeia do ADN. A entricitabina 5'-trifosfato é um fraco inibidor das polimerases  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  do ADN dos mamíferos e da polimerase  $\gamma$  do ADN mitocondrial.

**Fumarato de tenofovir desoproxila:** é um diéster fosfonato do nucleosídeo acíclico análogo da adenosina monofosfato. O fumarato de tenofovir desoproxila requer uma hidrólise inicial do diéster para conversão em tenofovir, e fosforilações subseqüentes por enzimas celulares para formar tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 competindo com o substrato natural desoxiadenosina 5'-trifosfato e, após incorporação no DNA, causa a terminação da cadeia do DNA. O tenofovir difosfato é um fraco inibidor das polimerases do DNA dos mamíferos  $\alpha$ ,  $\beta$ , e da polimerase do DNA mitocondrial  $\gamma$ .

### Atividade antiviral

**Entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila:** Em estudos da combinação avaliando a atividade antiviral em cultura de células da entricitabina e do tenofovir juntos, foram observados efeitos antivirais sinergísticos.

**Entricitabina:** Avaliou-se a atividade antiviral em culturas de células do tenofovir contra diversas cepas de HIV-1 em linhagens celulares linfoblastoides, em células MAGI-CCR5 e em células de sangue periférico. Os valores da concentração efetiva 50% (DE<sub>50</sub>) para a entricitabina ficam dentro da faixa de 0,0013–0,64  $\mu$ M (0,0003–0,158  $\mu$ g/ml). Nos estudos de combinação medicamentosa da entricitabina inibidores nucleosídeos TR (abacavir, lamivudina, stavudina, zalcitabina, zidovudina), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina), e inibidores da protease (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), foram observados efeitos antivirais aditivos e sinérgicos. A entricitabina demonstra atividade antiviral na cultura celular contra os subtipos A, B, C, D, E, F, e G do HIV-1 com valores DE<sub>50</sub>

variando entre 0,007–0,075  $\mu\text{M}$ ), e demonstra atividade específica contra HIV-2 (com uma  $\text{DE}_{50}$  de 0,007–1,5  $\mu\text{M}$ ).

*Fumarato de tenofovir desoproxila:* Avaliou-se a atividade antiviral em culturas de células do tenofovir contra diversas cepas de HIV-1 em linhagens celulares linfoblastoides, em monócitos/macrófagos e em linfócitos de sangue periférico. Os valores  $\text{EC}_{50}$  do tenofovir situaram-se no intervalo de 0,04–8,5  $\mu\text{M}$ . Em estudos de associação farmacológica do tenofovir com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina), e inibidores da protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), observaram-se efeitos aditivos e sinérgicos. Tenofovir demonstrou atividade antiviral na cultura celular contra os subtipos A, B, C, D, E, F, e G do HIV-1 (Valores  $\text{DE}_{50}$  variando entre 0,5–2,2  $\mu\text{M}$ ) e demonstrou atividade específica contra o HIV-2 (Valores  $\text{DE}_{50}$  variando entre 1,6  $\mu\text{M}$  a 5,5  $\mu\text{M}$ ).

### **Resistência**

*Entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila:* Foram selecionadas cepas de culturas de células HIV-1 com susceptibilidade reduzida à combinação de entricitabina e tenofovir. Análises genotípicas destes isolados identificaram as substituições de aminoácidos M184V/I e/ou K65R na TR viral.

Em um estudo clínico com pacientes não tratados previamente [*Estudo 934, vide Resultados de eficácia*], uma análise de resistência foi realizada em isolados do HIV-1 de todos os pacientes com falha virológica confirmada com ARN do HIV-1 >400 cópias/ml na 144<sup>a</sup> semana ou descontinuação precoce. O desenvolvimento de substituições associadas à resistência ao efiravenz ocorreu mais freqüentemente e foram similares entre os dois braços de tratamento. A substituição de aminoácido M184V, associada à resistência a EMTRIVA e lamivudina, foi observada em 2/19 dos isolados de pacientes analisados no grupo EMTRIVA + VIREAD e em 10/29 dos isolados de pacientes analisados no grupo recebendo zidovudina/lamivudina. Durante 48 semanas do Estudo 934, nenhum paciente desenvolveu uma mutação K65R detectável no seu HIV-1 conforme observado através de análises genotípicas padrão.

*Entricitabina:* Isolados do HIV-1 resistentes à entricitabina foram selecionados em cultura de células e in vivo. Análises genotípicas destes isolados mostraram que a susceptibilidade reduzida à entricitabina estava associada com uma substituição no gene da TR do HIV-1 no códon 184 que resultou na substituição de aminoácido da metionina por valina ou isoleucina (M184V/I).

*Fumarato de tenofovir desoproxila:* Foram selecionadas cepas de culturas de células HIV-1 com susceptibilidade reduzida ao tenofovir. Esses vírus expressavam uma substituição K65R na transcriptase reversa e evidenciaram uma susceptibilidade 2–4 vezes menor ao tenofovir.

Em pacientes não tratados previamente, isolados de 8/47 (17%) pacientes analisados desenvolveram a substituição K65R no braço VIREAD durante as 144 semanas; 7 durante as primeiras 48 semanas de tratamento e 1 na 96<sup>a</sup> semana. Em pacientes previamente tratados, 14/304 (5%) isolados de pacientes que falharam com o VIREAD durante a 96<sup>a</sup> semana mostraram >1,4 vezes (média 2,7) susceptibilidade reduzida ao tenofovir. Análise genotípica dos isolados resistentes mostrou uma substituição no gene da TR do HIV-1 resultando na substituição do aminoácido K65R.

### **Resistência cruzada**

*Entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila:* Foi reconhecida a existência de resistência cruzada com alguns inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs). As substituições

M184V/I e/ou K65R selecionadas na cultura de células pela combinação da entricitabina e tenofovir também são observadas em alguns isolados de HIV-1 de sujeitos que falharam o tratamento com o tenofovir em combinação com a lamivudina ou a entricitabina, e com o abacavir ou a didanosina. Assim, a resistência cruzada entre estes medicamentos pode ocorrer em pacientes cujos vírus possuem informações para uma ou ambas destas substituições de aminoácidos.

*Entricitabina:* Isolados resistentes à entricitabina (M184V/I) tiveram resistência cruzada à lamivudina e zalcitabina mas mantiveram a susceptibilidade à didanosina, stavudina, tenofovir, zidovudina e NNRTIs (delavirdina, efavirenz, e nevirapina). Isolados do HIV-1 com a substituição K65R, selecionada *in vivo* pelo abacavir, didanosina, tenofovir, e zalcitabina, demonstrou susceptibilidade reduzida à inibição pela entricitabina. Vírus que albergam substituições conferindo susceptibilidade reduzida à stavudina e zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), ou didanosina (L74V) permaneceram sensíveis à entricitabina. HIV-1 contendo a substituição K103N associada com a resistência aos NNRTIs foi suscetível à entricitabina.

*Fumarato de tenofovir desoproxila:* Os isolados de HIV-1 de pacientes (N=20) cujo HIV-1 expressava uma média de 3 substituições de aminoácidos associadas à zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) mostraram uma diminuição de 3,1 vezes na susceptibilidade ao tenofovir. O HIV-1 com resistência a múltiplos nucleosídeos com a substituição de dupla inserção T69S na transcriptase reversa mostrou susceptibilidade reduzida ao tenofovir.

## FARMACOLOGIA CLÍNICA

### Farmacocinética

**TRUVADA®:** Um comprimido **TRUVADA®** é bioequivalente a uma cápsula de EMTRIVA (200 mg) mais um comprimido de VIREAD (300 mg) após a administração de dose única a sujeitos saudáveis em jejum (N=39).

*Entricitabina:* As propriedades farmacocinéticas da entricitabina estão resumidas na Tabela 1. Após a administração oral de EMTRIVA, a entricitabina é absorvida rapidamente com picos de concentração no plasma 1–2 horas após a dose. A ligação de proteína *in vitro* da entricitabina com o plasma humano é <4% e independente da concentração na faixa de 0,02 a 200 µg/ml. Após a administração de entricitabina radiomarcada, cerca de 86% é recuperado na urina e 13% é recuperado como metabólitos. Os metabólitos de entricitabina incluem diastereômeros 3'-sulfóxido e seus conjugados de ácido glucurônico. A entricitabina é excretada essencialmente pelo rim, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após uma dose oral única de EMTRIVA, a meia-vida média da entricitabina é de, aproximadamente, 10 horas.

*Fumarato de tenofovir desoproxila:* As propriedades farmacocinéticas do fumarato de tenofovir desoproxila estão resumidas na Tabela 2. Após a administração oral de VIREAD, a concentração máxima no soro do tenofovir é obtida em  $1,0 \pm 0,4$  horas. A ligação de proteína *in vitro* do tenofovir com o plasma humano é <0,7% e independente da concentração na faixa de 0,01–25 µg/ml. Aproximadamente 70–80% da dose intravenosa de tenofovir é recuperada na urina como medicamento inalterado. O tenofovir é excretado essencialmente pelo rim, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após a administração oral da dose única do VIREAD, a meia-vida da eliminação terminal do tenofovir é de aproximadamente 17 horas.

**Tabela 2 Parâmetros farmacocinéticos da dose única de entricitabina e tenofovir em adultos<sup>a</sup>**

	Entricitabina	Tenofovir
Biodisponibilidade oral em jejum <sup>b</sup> (%)	92 (83,1–106,4)	25 (NC–45,0)
Meia-vida da eliminação terminal <sup>b</sup> (hr)	10 (7,4–18,0)	17 (12,0–25,7)
$C_{\text{máx}}^{\text{c}}$ (μg/ml)	$1,8 \pm 0,72^{\text{d}}$	$0,30 \pm 0,09$
AUC <sup>c</sup> (μg·hr/ml)	$10,0 \pm 3,12^{\text{d}}$	$2,29 \pm 0,69$
CL/F <sup>c</sup> (ml/min)	$302 \pm 94$	$1043 \pm 115$
CL <sub>renal</sub> <sup>c</sup> (ml/min)	$213 \pm 89$	$243 \pm 33$

a. NC = Não calculado

b. Média (faixa)

c. Média ( $\pm$  DP)

d. Dados apresentados como valores em estado de equilíbrio.

### ***Efeitos dos alimentos na absorção oral***

**TRUVADA®** pode ser administrado com ou sem uma refeição. A administração de **TRUVADA®** após uma refeição hipercalórica (784 kcal; 49 gramas de gordura) ou uma refeição leve (373 kcal; 8 gramas de gordura) retardou o tempo de tenofovir  $C_{\text{máx}}$  em, aproximadamente, 0,75 horas. Os aumentos médios em tenofovir AUC e  $C_{\text{máx}}$  foram de, aproximadamente, 35% e 15%, respectivamente, quando administrado com uma refeição hipercalórica ou leve, comparado à administração em jejum. Em estudos de segurança e eficácia anteriores, VIREAD (tenofovir) foi administrado às refeições. Exposições sistêmicas à entricitabina (AUC e  $C_{\text{máx}}$ ) não foram afetadas quando **TRUVADA®** foi administrado com uma refeição hipercalórica ou leve.

### ***Populações especiais***

#### Etnia

**Entricitabina:** Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas após a administração de EMTRIVA vinculadas à etnia.

**Fumarato de tenofovir desoproxila:** Com exceção dos caucasianos, os números dos grupos raciais e étnicos foram insuficientes para uma determinação adequada de potenciais diferenças farmacocinéticas entre essas populações após a administração de VIREAD.

#### Sexo

**Entricitabina e Fumarato de tenofovir desoproxila:** A farmacocinética do tenofovir e da entricitabina é idêntica nos sexos masculino e feminino.

#### Pacientes pediátricos e geriátricos

Não foram realizados estudos farmacocinéticos do tenofovir em pacientes pediátricos (<18 anos). A farmacocinética da entricitabina e do tenofovir não foram completamente avaliadas em idosos (>65 anos).

#### Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética do tenofovir e da entricitabina é alterada em pacientes com insuficiência renal (vide Advertências (7.3)). Em pacientes com clearance de creatinina <50 ml/min,  $C_{\text{máx}}$ , e

$AUC_{0-\infty}$  da entricitabina e tenofovir aumentaram. Recomenda-se que o intervalo de dosagem do **TRUVADA®** seja modificado em pacientes com clearance de creatinina 30–49 ml/min. TRUVADA não deve ser administrado a pacientes com clearance de creatinina <30 ml/min e em pacientes com doença renal terminal que requer diálise [vide *Posologia e administração*].

#### Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética do tenofovir após dose de 300 mg de VIREAD foi estudada em pacientes não infectados pelo HIV com insuficiência hepática de moderada a grave. Não houve alteração substancial na farmacocinética do tenofovir em pacientes com insuficiência hepática comparado com pacientes normais. A farmacocinética do TRUVADA ou da entricitabina não foi estabelecida em pacientes com insuficiência hepática; contudo, a entricitabina não é metabolizada significativamente pelas enzimas hepáticas, pelo que o impacto da insuficiência hepática deve ser limitado.

#### **Avaliação das interações medicamentosas**

O estado de equilíbrio farmacocinético da entricitabina e do tenofovir não foram afetados quando a entricitabina e o fumarato de tenofovir desoproxila foram administrados juntos *versus* cada medicamento dosado em separado.

Estudos de interação medicamentosa *in vitro* e de farmacocinética clínica mostraram que o potencial para interações mediadas pelo CYP envolvendo a entricitabina e o tenofovir com outros medicamentos é baixo.

Não foram observadas interações medicamentosas significativas entre a entricitabina e famciclovir, indinavir, stavudina, fumarato de tenofovir desoproxila e zidovudina (vide Tabelas 3 e 4). De forma semelhante, não foram observadas interações medicamentosas significativas entre o fumarato de tenofovir desoproxila e abacavir, efavirenz, entricitabina, entecavir, indinavir, lamivudina, lopinavir/ritonavir, metadona, nelfinavir, contraceptivos orais, ribavirina, saquinavir/ritonavir, e tacrolimus em estudos realizados em voluntários saudáveis (vide Tabelas 5 e 6).

**Tabela 3** **Interações medicamentosas: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos da entricitabina na presença do fármaco co-administrado<sup>a</sup>**

Fármaco co-administrado	Dose do fármaco co-administrado (mg)	Dose de entricitabina (mg)	N	% Alteração nos parâmetros farmacocinéticos da entricitabina <sup>b</sup> (90% CI)		
				$C_{\text{máx}}$	AUC	$C_{\text{mín}}$
Tenofovir DF	300 uma vez ao dia $\times$ 7 dias	200 uma vez ao dia $\times$ 7 dias	17	$\Leftrightarrow$	$\Leftrightarrow$	$\uparrow$ 20 ( $\uparrow$ 12 a $\uparrow$ 29)
Zidovudina	300 duas vezes ao dia $\times$ 7 dias	200 uma vez ao dia $\times$ 7 dias	27	$\Leftrightarrow$	$\Leftrightarrow$	$\Leftrightarrow$
Indinavir	800 $\times$ 1	200 $\times$ 1	12	$\Leftrightarrow$	$\Leftrightarrow$	NA
Famciclovir	500 $\times$ 1	200 $\times$ 1	12	$\Leftrightarrow$	$\Leftrightarrow$	NA
Stavudina	40 $\times$ 1	200 $\times$ 1	6	$\Leftrightarrow$	$\Leftrightarrow$	NA

- a. Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis.  
 b. ↑ = Aumento; ↓ = Redução; ⇔ = Sem efeito; NA = Não aplicável

**Tabela 4** **Interações medicamentosas: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos do fármaco co-administrado na presença da entricitabina<sup>a</sup>**

Fármaco co-administrado	Dose do fármaco co-administrado (mg)	Dose de entricitabina (mg)	N	% de alteração dos parâmetros farmacocinéticos do medicamento co-administrado <sup>b</sup> (IC 90% )		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Tenofovir DF	300 uma vez ao dia × 7 dias	200 uma vez ao dia × 7 dias	17	↔	↔	↔
Zidovudina	300 duas vezes ao dia × 7 dias	200 uma vez ao dia × 7 dias	27	↑ 17 (↑ 0 a ↑ 38)	↑ 13 (↑ 5 a ↑ 20)	↔
Indinavir	800 × 1	200 × 1	12	↔	↔	NA
Famciclovir	500 × 1	200 × 1	12	↔	↔	NA
Stavudina	40 × 1	200 × 1	6	↔	↔	NA

a. Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis.

b. ↑ = Aumento; ↓ = Redução; ⇔ = Sem efeito; NA = Não aplicável

**Tabela 5** **Interações medicamentosas: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos do tenofovir<sup>a</sup> na presença do fármaco co-administrado**

Fármaco co-administrado	Dose do fármaco co-administrado (mg)	N	% de alteração dos parâmetros farmacocinéticos do tenofovir <sup>b</sup> (90% IC)		
			C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Abacavir	300 dose única	8	↔	↔	NC
Atazanavir <sup>c</sup>	400 uma vez ao dia × 14 dias	33	↑ 14 (↑ 8 a ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 a ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 a ↑ 30)
Didanosina (revestimento entérico)	400 dose única	25	↔	↔	↔
Didanosina (Formulação tamponada)	250 ou 400 uma vez ao dia × 7 dias	14	↔	↔	↔
Efavirenz	600 uma vez ao dia × 14 dias	29	↔	↔	↔
Entricitabina	200 uma vez ao dia × 7 dias	17	↔	↔	↔
Entecavir	1 mg uma vez ao dia x 10 dias	28	↔	↔	↔
Indinavir	800 três vezes ao dia × 7 dias	13	↑ 14 (↓ 3 a ↑ 33)	↔	↔
lamivudina	150 duas vezes ao dia × 7 dias	15	↔	↔	↔
Lopinavir/Ritonavir	400/100 duas vezes ao dia × 14 dias	24	↔	↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66)
Nelfinavir	1250 duas vezes ao dia × 14 dias	29	↔	↔	↔
Saquinavir/Ritonavir	1000/100 duas vezes ao dia × 14 dias	35	↔	↔	↑ 23 (↑ 16 a ↑ 30)
Tacrolimus	0,05 mg/kg duas vezes ao dia x 7 dias	21	↑ 13 (↑ 1 a ↑ 27)	↔	↔

a. Os pacientes receberam VIREAD 300 mg uma vez ao dia

b. Aumento = ↑; Redução= ↓; Sem efeito = ↔; NC = Não calculado

c. Reyataz - Informação de bula

**Tabela 6** **Interações medicamentosas: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos para medicamento co-administrado na presença de tenofovir**

Fármaco co-administrado	Dose do fármaco co-administrado (mg)	N	% de alteração dos parâmetros farmacocinéticos do medicamento co-administrado <sup>a</sup> (90% IC)		
			C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Abacavir	300 dose única	8	↑12 (↓ 1 a ↑ 26)	↔	NA
Atazanavir <sup>b</sup>	400 uma vez ao dia × 14 dias	34	↓21 (↓ 27 a ↓ 14)	↓25 (↓ 30 a ↓ 19)	↓40 (↓ 48 a ↓ 32)
Atazanavir <sup>b</sup>	Atazanavir/Ritonavir 300/100 uma vez ao dia × 42 dias	10	↓28 (↓ 50 a ↑ 5)	↓25 <sup>c</sup> (↓ 42 a ↓ 3)	↓23 <sup>c</sup> (↓ 46 a ↑ 10)
Efavirenz	600 uma vez ao dia × 14 dias	30	↔	↔	↔
Entricitabina	200 uma vez ao dia × 7 dias	17	↔	↔	↑20 (↑ 12 a ↑ 29)
Indinavir	800 três vezes ao dia × 7 dias	12	↓11 (↓ 30 a ↑ 12)	↔	↔
Entecavir	1 mg uma vez ao dia × 10 dias	28	↔	↑ 13 (↑ 11 a ↑ 15)	↔
Iamivudina	150 duas vezes ao dia × 7 dias	15	↓24 (↓ 34 a ↓ 12)	↔	↔
Lopinavir Ritonavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 duas vezes ao dia × 14 dias	24	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
Metadona <sup>d</sup>	40-110 uma vez ao dia × 14 dias <sup>e</sup>	13	↔	↔	↔
Nelfinavir Metabólito M8	1250 duas vezes ao dia × 14 dias	29	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
Contraceptivos orais <sup>f</sup>	Etinil Estradiol/ Norgestimat (Ortho-Tricyclen) uma vez ao dia × 7 dias	20	↔	↔	↔
Ribavirina	600 dose única	22	↔	↔	NA

Saquinavir	Saquinavir/Ritonavir 1000/100 duas vezes ao dia $\times$ 14 dias	32	$\uparrow 22$ ( $\uparrow 6$ a $\uparrow 41$ )	$\uparrow 29^g$ ( $\uparrow 12$ a $\uparrow 48$ )	$\uparrow 47^g$ ( $\uparrow 23$ a $\uparrow 76$ )
Ritonavir			$\Leftrightarrow$	$\Leftrightarrow$	$\uparrow 23$ ( $\uparrow 3$ a $\uparrow 46$ )
Tacrolimus	0,05 mg/kg duas vezes ao dia $\times$ 7 dias	21	$\Leftrightarrow$	$\Leftrightarrow$	$\Leftrightarrow$

- a. Aumento =  $\uparrow$ ; Redução =  $\downarrow$ ; Sem efeito =  $\Leftrightarrow$ ; NA = Não aplicável
- b. Reyataz - Informação de bula
- c. Em pacientes infectados por HIV, a adição de tenofovir DF a 300 mg de atazanavir mais 100 mg de ritonavir resultou em valores AUC e  $C_{\min}$  de atazanavir que foram 2,3 e 4 vezes maiores que os respectivos valores observados para 400 mg de atazanavir administrados isoladamente.
- d. Exposições a metadona R-(ativa), S- e total foram equivalentes quando administrada isoladamente ou com VIREAD.
- e. Sujeitos foram mantidos com suas doses individuais de metadona estável. Nenhuma alteração farmacodinâmica (toxicidade a opiáceos ou sinais ou sintomas de retirada) foi relatada.
- f. Exposições a etinil estradiol e 17-deacetil norgestimato (metabólito farmacologicamente ativo) foram equivalentes quando administrados isoladamente ou com VIREAD.
- g. Não era esperado que aumentos em AUC e  $C_{\min}$  fossem clinicamente relevantes; portanto, nenhum ajuste de dose foi requerido quando tenofovir DF e saquinavir reforçado com ritonavir foram co-administrados.

Após múltiplas doses para pacientes HIV negativos recebendo tanto terapia prolongada com metadona ou contraceptivos orais, ou doses únicas de ribavirina, a farmacocinética em estado estável do tenofovir foi similar àquela observada em estudos prévios, indicando não haver interações medicamentosas clinicamente significantes entre estes agentes e VIREAD.

A co-administração do fumarato de tenofovir desoproxila com a didanosina resulta em alterações na farmacocinética da didanosina que podem possuir significância clínica. A Tabela 6 resume os efeitos do fumarato de tenofovir desoproxila na farmacocinética da didanosina. Dosagem concomitante do fumarato de tenofovir desoproxila com comprimidos tamponados ou cápsulas com revestimento entérico de didanosina aumentam  $C_{\max}$  e AUC da didanosina. A administração concomitante de fumarato de tenofovir desoproxila com cápsulas de 250 mg de didanosina com revestimento entérico fez com que as exposições sistêmicas à didanosina fossem semelhantes às observadas com as cápsulas de 400 mg com revestimento entérico sozinhas, em jejum. O mecanismo desta interação é desconhecido. Vide *Interações medicamentosas* sobre o uso de didanosina com VIREAD.

**Tabela 7      Interações medicamentosas: Parâmetros farmacocinéticos da didanosina na presença de VIREAD**

Didanosina <sup>a</sup> Dose (mg)/Método de administração <sup>a</sup>	VIREAD - Método de administração <sup>a</sup>	N	% de Diferença (IC 90%) versus didanosina 400 mg isoladamente, jejum <sup>b</sup>	
			C <sub>máx</sub>	AUC
<b>Comprimidos tamponados</b>				
400 uma vez ao dia <sup>c</sup> x 7 dias	Jejum, 1 hora após didanosina	14	↑ 28 (↑ 11 a ↑ 48)	↑ 44 (↑ 31 a ↑ 59)
<b>Cápsulas com revestimento entérico</b>				
400 dose única, jejum	Com uma refeição, 2 horas após didanosina	26	↑ 48 (↑ 25 a ↑ 76)	↑ 48 (↑ 31 a ↑ 67)
400 dose única, com uma refeição	Simultaneamente com a didanosina	26	↑ 64 (↑ 41 a ↑ 89)	↑ 60 (↑ 44 a ↑ 79)
250 dose única, jejum	Com uma refeição, 2 horas após didanosina	28	↓ 10 (↓ 22 a ↑ 3)	↔
250 dose única, jejum	Simultaneamente com a didanosina	28	↔	↑ 14 (0 a ↑ 31)
250 dose única, com uma refeição	Simultaneamente com a didanosina	28	↓ 29 (↓ 39 a ↓ 18)	↓ 11 (↓ 23 a ↑ 2)

- a. A administração do medicamento com um alimento foi feita com uma refeição leve (~ 373 kcal, 20% de gorduras)  
b. Aumento = ↑; Redução = ↓; Sem efeito = ↔  
c. Inclui 4 indivíduos que pesavam <60 kg recebendo 250 mg de ddl

#### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

**TRUVADA<sup>®</sup>** é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose

Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatadas com o uso de análogos de nucleosídeos, incluindo VIREAD, um componente do **TRUVADA<sup>®</sup>**, em combinação com outros anti-retrovirais. A maioria dos casos ocorreu com mulheres. Obesidade e exposição prolongada a nucleosídeos podem ser fatores de risco. Cuidados devem ser tomados quando se administram análogos de nucleosídeos a qualquer paciente com fator de risco conhecido para doença hepática; entretanto têm sido relatados casos em pacientes sem fatores de risco conhecidos. O tratamento com VIREAD deve ser suspenso em qualquer paciente que desenvolver sinais clínicos ou laboratoriais de acidose láctica ou hepatotoxicidade pronunciada (que pode incluir hepatomegalia com esteatose mesmo na ausência de elevações acentuadas de transaminases).

## **Pacientes co-infectados pelo HIV-1 e VHB**

Recomenda-se que todos os pacientes infectados pelo HIV-1 sejam testados para o vírus da Hepatite B (VHB) antes de iniciarem a terapia anti-retroviral. **TRUVADA®** não está aprovado para o tratamento da infecção crônica pelo VHB e a segurança e eficácia do **TRUVADA®** não foram estabelecidas em pacientes co-infectados pelo VHB e pelo HIV-1. Foram relatadas exacerbações graves e agudas em pacientes co-infectados pelo HIV-1 e o VHB que interromperam o uso de **TRUVADA®**. Em alguns pacientes infectados pelo VHB e tratados com EMTRIVA, as exacerbações da Hepatite B foram associadas com descompensação e insuficiência hepática. Pacientes co-infectados pelo VHB e pelo HIV-1 devem ser cuidadosamente monitorados, tanto clínica quanto laboratorialmente, por vários meses após interromperem o tratamento com **TRUVADA®**. Sendo necessário, deve-se iniciar terapia contra a hepatite B. Em pacientes com doença hepática ou cirrose em estágio avançado, não se recomenda a interrupção da terapia contra a hepatite B, uma vez que a exacerbação da hepatite pós-tratamento pode levar a descompensação hepática.

## **Nova incidência ou agravamento de insuficiência renal**

A entricitabina e o tenofovir são eliminados principalmente pelo rim. Insuficiência renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda e Síndrome de Fanconi (lesão tubular renal com hipofosfatemia grave) foram relatados em associação com o uso de VIREAD [*vide Reações adversas ao medicamento*].

Recomenda-se o cálculo do clearance de creatinina em todos os pacientes antes do início do tratamento e, quando clinicamente adequado, durante o tratamento com **TRUVADA®**. Deve ser realizado o monitoramento rotineiro do cálculo de clearance de creatinina e fósforo sérico em pacientes em risco de insuficiência renal, incluindo os que sofreram previamente reações renais ao tomar HEP SERA (adefovir dipivoxil).

Recomenda-se o ajuste do intervalo de dosagem do **TRUVADA®** e o constante monitoramento da função renal em todos os pacientes cujo clearance de creatinina seja 30–49 ml/min [*vide Posologia*]. Não estão disponíveis dados de segurança ou eficácia para pacientes com disfunção renal que recebem **TRUVADA®** segundo estas diretrizes de dosagem. Sendo assim, o benefício potencial do tratamento com **TRUVADA®** deve ser avaliado contra o risco potencial de toxicidade renal. **TRUVADA®** não deve ser administrado a pacientes com clearance de creatinina <30 ml/min ou pacientes que necessitam de hemodiálise.

Deve-se evitar o uso de **TRUVADA®** em concomitância ou com uso recente de produtos nefrotóxicos.

## **Co-administração com outros produtos**

Os comprimidos de **TRUVADA®** contêm uma combinação de dose fixa contendo entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila. **TRUVADA®** não deve ser co-administrado com ATRIPLA, EMTRIVA, ou VIREAD. Devido às similaridades entre a entricitabina e a lamivudina, **TRUVADA®** não deve ser co-administrado com outros medicamentos contendo lamivudina, incluindo Combivir (lamivudina/zidovudina), Epivir ou Epivir-HBV (lamivudina), Epzicom (sulfato de abacavir/lamivudina), ou Trizivir (sulfato de abacavir/lamivudina/zidovudina).

O **TRUVADA®** não deve ser usado com HEP SERA (adefovir dipivoxil).

## **Diminuições na densidade mineral óssea**

O monitoramento da densidade mineral óssea deve ser considerado para pacientes infectados pelo HIV-1 que têm uma história de fratura óssea patológica ou que estejam em risco de desenvolver osteopenia. Apesar de a suplementação de cálcio e de vitamina D não ter sido

estudada, esta suplementação deve ser benéfica para todos os pacientes. Se houver suspeita de anormalidades ósseas, uma consulta adequada deve ser feita.

**Fumarato de tenofovir desoproxila:** Em um estudo do tratamento de pacientes não tratados previamente com 144 semanas, foram registrados diminuições na densidade mineral óssea na coluna lombar e quadris nos dois braços do estudo. Na 144<sup>a</sup> semana, ocorreu uma maior diminuição da percentagem média a partir da linha basal na DMO da coluna lombar em pacientes tomando VIREAD + lamivudina + efavirenz comparado com pacientes recebendo stavudina + lamivudina + efavirenz. Alterações na DMO nos quadris foram similares entre os dois grupos de tratamento. Nos dois grupos, a maioria dos casos de redução na DMO ocorreu nas primeiras 24–48 semanas do estudo e esta redução foi mantida durante as 144 semanas. Vinte e oito por cento dos pacientes tratados com VIREAD versus 21% dos pacientes comparados perderam pelo menos 5% da DMO na coluna lombar ou 7% da DMO nos quadris. Fraturas clinicamente relevantes (excluindo dedos das mãos e dos pés) foram reportados em 4 pacientes no grupo do VIREAD e em 6 pacientes no grupo de comparação. O fumarato de tenofovir desoproxila foi associado com aumentos significativos nos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo (fosfatase alcalina óssea - específica sérica, osteocalcina sérica, telopeptídeo-C sérico e telopeptídeo-N urinário), sugerindo aumento do turnover ósseo. Os níveis séricos do hormônio paratireoidiano e níveis da vitamina D 125 também estavam mais elevados no grupo de pacientes recebendo VIREAD. Os efeitos das alterações na DMO e dos marcadores bioquímicos associados ao uso do VIREAD em longo prazo na integridade óssea e do risco de fraturas são desconhecidos. Para mais informações, consulte as informações de bula do VIREAD.

Casos de osteomalacia (associada com tubolopatia proximal renal e que podem contribuir para fraturas) foram relacionados ao uso do VIREAD [vide, *Reações adversas a medicamentos*].

### **Redistribuição de gorduras**

Redistribuição/Acúmulo de gorduras no corpo, incluindo obesidade central, aumento da gordura dorso-cervical (corcova de búfalo), emagrecimento periférico, emagrecimento facial, aumento do volume das mamas e “aparência cushingóide” têm sido observado em pacientes submetidos à terapia anti-retroviral. O mecanismo e as consequências em longo prazo destes eventos são ainda desconhecidos. Uma relação causal não foi estabelecida.

### **Síndrome da reconstituição imune**

A síndrome da reconstituição imune tem sido reportada em pacientes tratados com terapia anti-retroviral combinada, incluindo **TRUVADA®**. Durante a fase inicial da terapia anti-retroviral combinada, pacientes cujo sistema imune responde podem desenvolver uma resposta inflamatória às infecções oportunistas residuais ou indolentes [como infecção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* ou tuberculose], a qual pode necessitar avaliação e tratamento.

### **Falha virológica precoce**

Estudos clínicos em pacientes infectados com o HIV demonstraram que determinados regimes contendo somente três inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs) são geralmente menos eficazes do que regimes de medicamentos triplos contendo dois NRTIs em combinação com um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa ou um inibidor da protease do HIV-1. Foram registrados, em particular, falha virológica e taxas elevadas de substituições de resistências. Portanto, regimes nucleosídeos triplos devem ser adotados com cautela. Pacientes seguindo uma terapia com um regime com somente nucleosídeos triplos devem ser monitorados cuidadosamente e uma modificação no tratamento deve ser analisada.

**“Este medicamento contém LACTOSE”**

## **TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA**

### **Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade.**

**Entricitabina:** Nos estudos de carcinogenicidade a longo prazo da entricitabina, não foram encontrados aumentos na incidência de tumores relacionados ao medicamento em camundongos sob doses de até 750 mg/kg/dia (26 vezes o equivalente à exposição sistêmica humana à dose terapêutica de 200 mg/dia) ou em ratos sob doses de até 600 mg/kg/dia (31vezes o equivalente à exposição sistêmica humana à dose terapêutica).

A entricitabina não foi genotóxica no ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames), na indução de linfoma nos ratos ou no teste do micronúcleo em camundongos.

A entricitabina não afetou a fertilidade dos ratos machos em aproximadamente 140 vezes ou em camundongos machos e fêmeas em exposições (AUC) aproximadamente 60 vezes mais elevadas do que em humanos, tendo em conta a dose diária recomendada de 200 mg. A fertilidade na ninhada de camundongos expostos diariamente antes do nascimento (*in utero*) até a maturidade sexual sob exposições diárias (AUC) de, aproximadamente, 60 vezes mais elevadas do que em humanos, tendo em conta a dose diária recomendada de 200 mg, foi normal.

**Fumarato de tenofovir desoproxila:** Estudos de longo prazo em ratos e camundongos para avaliação da carcinogenicidade oral do fumarato de tenofovir desoproxila foram feitos sob exposições de aproximadamente 16 vezes (camundongos) e 5 vezes (ratos) em relação aos níveis observados em humanos na dose terapêutica para a infecção pelo HIV-1. Na dose mais alta em camundongos fêmea, adenomas hepáticos aumentaram quando submetidos à exposição 16 vezes à em humanos. Em ratos, o estudo foi negativo para achados carcinogênicos sob exposições de até 5 vezes às observadas em humanos na dose terapêutica.

O fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se mutagênico no ensaio do linfoma, em camundongos, *in vitro* e negativo num teste de mutagenicidade bacteriana *in vitro* (teste de Ames). Num ensaio *in vivo* de micronúcleos, o fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se negativo quando administrado a camundongos machos.

Não se registraram efeitos sobre a fertilidade, comportamento de acasalamento ou desenvolvimento embrionário precoce, após a administração do fumarato de tenofovir desoproxila a ratos machos numa dose equivalente a 10 vezes a dose humana baseada em comparações de superfícies corpóreas, por 28 dias pré-acasalamento e para ratos fêmeas por 15 dias pré-acasalamento até o dia 7 de gestação. Observou-se, contudo, uma alteração do ciclo do cio nas fêmeas.

### **Toxicologia e/ou farmacologia animal**

O tenofovir e o fumarato de tenofovir desoproxila administrados em estudos de toxicologia em ratos, cães e macacos, causou toxicidade óssea, quando expostos (baseados nas AUCs), a níveis maiores ou iguais a 6 vezes que os observados em humanos. Em macacos, a toxicidade óssea foi diagnosticada como oesteomalacia. A oesteomalacia observada em macacos pareceu ser reversível com a redução da dose ou interrupção do uso do tenofovir. Em ratos e cães, a toxicidade óssea se manifestou com uma redução da densidade mineral. O(s) mecanismo(s) da toxicidade óssea subjacente é (são) desconhecido(s).

Evidências de toxicidade renal foram observadas em 4 espécies animais. Elevação da creatinina sérica, uréia, glicosúria, proteinúria, fosfatúria e/ou calciúria e redução do fosfato sérico foram observados em graus variados nesses animais. Essas toxicidades foram observadas quando expostos (baseado nas AUCs) a concentrações de 2 a 20 vezes maiores que as observadas em humanos. A relação entre as anormalidades renais, particularmente a fosfatúria e a toxicidade óssea não é conhecida.

## **Gravidez**

### *Categoria B na Gravidez*

*Entricitabina:* A incidência de variações e deformações fetais não aumentou nas análises de toxicidade embriofetal da entricitabina em camundongos com exposições (AUC) aproximadamente 60 vezes mais elevadas e em coelhos aproximadamente 120 vezes mais elevada do que em exposições humanas da dose diária recomendada.

*Fumarato de tenofovir desoproxila:* Foram efetuados estudos sobre a função reprodutora em ratos e coelhos, com doses 14 a 19 vezes a dose humana, com base em comparações da superfície corpórea, os quais não revelaram qualquer evidência de alterações na fertilidade ou danos para o feto atribuíveis ao tenofovir.

Não existem, porém, estudos bem controlados e adequados em mulheres grávidas. Dado que os estudos de reprodução animal nem sempre permitem prever a resposta humana, o **TRUVADA®** somente deve ser utilizado durante a gravidez se claramente necessário.

*Antiretroviral Pregnancy Registry:* Profissionais de saúde são encorajados a registrar as pacientes que engravidarem no seguinte site na Internet: [www.kendle.com/registries/](http://www.kendle.com/registries/).

***“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica”.***

**Amamentação: como regra geral, recomenda-se que as mães infectadas pelo HIV-1 não amamentem os filhos, a fim de evitar o risco de transmissão materno infantil do HIV-1.** Estudos realizados em ratos demonstraram que o tenofovir é excretado no leite. Ignora-se se o tenofovir é excretado no leite humano. Ignora-se se o tenofovir é excretado no leite humano. Face ao potencial risco de transmissão do HIV-1 e à possibilidade de reações adversas graves no lactente, **as mães devem ser aconselhadas a não amamentarem, caso estejam sendo medicadas com TRUVADA.**

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### **Uso em pediatria**

**TRUVADA®** não é recomendado para pacientes abaixo de 18 anos de idade porque é um comprimido de dose combinada fixa contendo um componente, VIREAD, para o qual não foram estabelecidas a segurança e a eficácia neste grupo etário.

### **Uso em geriatria**

Os estudos clínicos de EMTRIVA ou VIREAD não incluíram um número suficiente de indivíduos com mais de 65 anos para determinar se a sua resposta é diferente da dos indivíduos mais

jovens. Regra geral, a dose deve ser cuidadosamente selecionada para pacientes idosos, tendo em vista a maior freqüência de redução da função hepática, renal ou cardíaca e a existência de doenças concomitantes ou outra terapêutica.

### **Pacientes com insuficiência renal**

Recomenda-se que o intervalo de dosagem do **TRUVADA®** seja modificado em pacientes com clearance de creatinina 30–49 ml/min. **TRUVADA®** não deve ser administrado a pacientes com clearance de creatinina <30 ml/min e em pacientes com doença renal terminal que requerem diálise [vide *Posologia e administração*].

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi conduzido usando os comprimidos de **TRUVADA**. Foram conduzidos estudos de interações medicamentosas sobre a entricitabina e o fumarato de tenofovir desoproxila, os componentes do **TRUVADA®**. Esta seção descreve interações medicamentosas clinicamente relevantes observadas com a entricitabina e o fumarato de tenofovir desoproxila [vide *Características farmacológicas*].

### **Didanosina**

A administração concomitante de **TRUVADA** com didanosina deve ser feita com cautela. Os pacientes que receberem esta associação devem ser monitorados de perto para as reações adversas relacionadas à didanosina. A didanosina deve ser interrompida nos pacientes que apresentarem reações adversas relacionadas à didanosina.

Quando o fumarato de tenofovir desoproxila foi administrado com a didanosina, a  $C_{\text{máx}}$  e a AUC da didanosina administrada como formulação tamponada ou com revestimento entérico aumentaram significativamente [vide *Características farmacológica*]. O mecanismo desta interação é desconhecido. Concentrações mais elevadas de didanosina poderiam potencializar reações adversas associadas à didanosina, incluindo pancreatite e neuropatia. Supressão das contagens de células  $CD4^+$  foi observada em pacientes recebendo tenofovir DF com didanosina em uma dose diária de 400 mg.

Em adultos que pesam >60 kg, a dose de didanosina deve ser reduzida para 250 mg quando administrada concomitantemente com **TRUVADA®**. Não há dados disponíveis que apóiem um ajuste na dose de didanosina para pacientes que pesem menos de 60kg. Quando **TRUVADA®** for co-administrado com Videx com revestimento entérico, deve-se estar em jejum ou ingerir uma refeição leve (<400 kcal, 20% de gordura). Deve-se manter o jejum quando houver co-administração de **TRUVADA®** com didanosina tamponada.

### **Atazanavir**

O atazanavir tem demonstrado aumentar as concentrações do tenofovir [vide *Características farmacológicas*]. O mecanismo desta interação é desconhecido. Pacientes recebendo atazanavir e **TRUVADA®** devem ser monitorados para as reações adversas relacionadas ao **TRUVADA®**. O **TRUVADA®** deve ser interrompido nos pacientes que apresentarem reações adversas relacionadas ao **TRUVADA®**.

O tenofovir diminui a AUC e a  $C_{\text{mín}}$  do atazanavir [vide *Características farmacológicas*]. Quando co-administrado com **TRUVADA®**, é recomendado que o atazanavir 300 mg seja associado ao ritonavir 100 mg. Atazanavir não deve ser administrado sem o ritonavir quando co-administrado com **TRUVADA®**.

## **Lopinavir/Ritonavir**

O lopinavir/ritonavir tem demonstrado aumentar as concentrações do tenofovir [vide *Características farmacológicas*]. O mecanismo desta interação é desconhecido. Pacientes recebendo lopinavir/ritonavir e **TRUVADA®** devem ser monitorados para as reações adversas relacionadas ao **TRUVADA®**. O **TRUVADA®** deve ser interrompido nos pacientes que apresentarem reações adversas relacionadas ao **TRUVADA®**.

## **Medicamentos que afetam a função renal**

A entricitabina e o tenofovir são primariamente excretados pelos rins através da filtração glomerular e por secreção tubular ativa [vide *Características farmacológicas*]. Não foram observadas interações intermedicamentosas devidas à competição pela excreção renal; contudo, a co-administração do **TRUVADA®** com medicamentos que são eliminadas por secreção tubular ativa pode elevar as concentrações de entricitabina, tenofovir e/ou da droga co-administrada. Alguns exemplos incluem, mas não estão limitados a: aciclovir, adefovir dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir e valganciclovir. Medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações de entricitabina e/ou tenofovir.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

- Armazenar abaixo de 30°C.
- Administrar apenas a partir da embalagem original
- Não use caso o selo de proteção da embalagem esteja violado ou faltante.

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Dose recomendada**

A dose de **TRUVADA®** é de um comprimido (contendo 200 mg de entricitabina e 300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila) uma vez ao dia por via oral, com ou sem refeições.

### **Ajuste da dose para insuficiência renal**

Aumentos significativos na exposição ao medicamento ocorreram quando EMTRIVA ou VIREAD foram administrados a pacientes com insuficiência renal moderada a grave [vide *EMTRIVA ou VIREAD Bula*]. Portanto, o intervalo de dosagem do **TRUVADA®** deve ser ajustado em pacientes com clearance de creatinina basal 30–49 ml/min seguindo as recomendações na Tabela 8. Estas recomendações de intervalos na dosagem baseiam-se na modelagem dos dados farmacocinéticos da dose única em indivíduos não infectados pelo HIV. A segurança e a eficácia destas recomendações de ajuste de intervalo entre as doses ainda não foram avaliadas clinicamente, em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, portanto, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser cuidadosamente monitorados nestes pacientes [vide *Advertências*].

Não é necessário ajustar a dose para pacientes com suave insuficiência renal (clearance de creatinina 50–80 ml/min). Deve ser realizado o monitoramento rotineiro do clearance de creatinina e fósforo sérico em pacientes com risco de insuficiência renal [vide *Advertências*].

**Tabela 8 Ajuste na posologia para pacientes com alterações no clearance de creatinina**

	Clearance de creatinina (ml/min) <sup>a</sup>		
	≥50	30–49	<30 (Incluindo pacientes que necessitam hemodiálise)
Intervalo de dosagem recomendado	A cada 24 horas	A cada 48 horas	<b>TRUVADA®</b> não deve ser administrado.

a. Cálculo baseado no peso corpóreo ideal (magro)

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são discutidas em outras seções da rotulação:

- Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose [vide Precauções].
- Exacerbações graves e agudas da hepatite B [vide Precauções].
- Nova incidência ou agravamento de insuficiência renal [vide Precauções].
- Redução na densidade mineral óssea [vide Precauções].
- Síndrome da reconstituição imune [vide Precauções].

### Reações adversas da experiência de testes clínicos

Uma vez que os testes clínicos são conduzidos em condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos testes clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos testes clínicos de outro medicamento, e podem não refletir as taxas observadas na prática.

As reações adversas mais comuns (incidência  $\geq 10\%$ , qualquer gravidade) ocorrendo no Estudo 934, um estudo clínico ativo controlado sobre efavirenz, entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, incluem diarréia, náusea, fadiga, cefaléia, vertigens, depressão, insônia, pesadelos e erupção cutânea. Ver também a Tabela 9 para a freqüência de reações adversas emergentes relacionadas ao tratamento (Graus 2–4) ocorrendo em  $\geq 5\%$  dos pacientes tratados com efavirenz, entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila neste estudo.

Descoloração na pele, manifestada por hiperpigmentação nas palmas das mãos e/ou solas dos pés, foi geralmente leve e assintomática. Desconhecem-se o mecanismo e o significado clínico.

*Estudo 934 - Reações adversas emergentes do tratamento:* No Estudo 934, 511 pacientes não tratados previamente com anti-retrovirais receberam VIREAD + EMTRIVA administrados em combinação com efavirenz (N=257) ou zidovudina/lamivudina administradas em combinação com efavirenz (N=254). As reações adversas observadas neste estudo foram geralmente consistentes com aquelas observadas em outros estudos em pacientes já tratados previamente ou não tratados previamente recebendo VIREAD e/ou EMTRIVA (Tabela 9).

**Tabela 9 Reações adversas emergentes relacionadas no tratamento <sup>a</sup> (Graus 2–4) relatados em ≥5% em qualquer grupo de tratamento no Estudo 934 (0–144 semanas)**

	FTC + TDF + EFV <sup>b</sup>	AZT/3TC + EFV
	N=257	N=254
Distúrbio gastrintestinal		
Diarréia	9%	5%
Náusea	9%	7%
Vômitos	2%	5%
Distúrbios gerais e condição do local de administração		
Fadiga	9%	8%
Infecções e infestações		
Sinusite	8%	4%
Infecções do trato respiratório superior	8%	5%
Nasofaringite	5%	3%
Distúrbios do sistema nervoso		
Cefaléia	6%	5%
Tonturas	8%	7%
Distúrbios psiquiátricos		
Depressão	9%	7%
Insônia	5%	7%
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo		
Ocorrência de erupção cutânea <sup>c</sup>	7%	9%

- a. As freqüências de reações adversas são baseadas em todos os eventos adversos emergentes relacionados ao tratamento, independentemente da relação ao medicamento do estudo.
- b. Nas semanas 96 a 144 do estudo, os pacientes receberam **TRUVADA**® com efavirenz em vez de VIREAD + EMTRIVA com efavirenz.
- c. Ocorrência de erupção cutânea inclui erupção cutânea, dermatite esfoliativa, dermatite generalizada, exantema macular, maculopapular, prurítico e vesicular.

*Anormalidades laboratoriais:* Anormalidades laboratoriais observadas neste estudo foram geralmente consistentes com aquelas observadas em outros estudos sobre o VIREAD e/ou o EMTRIVA (Tabela 10).

**Tabela 10 Anormalidades laboratoriais significativas relatadas em ≥1% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento no Estudo 934 (0-144 semanas)**

	FTC + TDF + EFV <sup>a</sup>	AZT/3TC + EFV
	N=257	N=254
Qualquer alteração laboratorial de grau ≥ 3	30%	26%
Colesterol em jejum (>240 mg/dl)	22%	24%
Creatina quinase (M: >990 U/l) (F: >845 U/l)	9%	7%
Amilase sérica (>175 U/l)	8%	4%
Fosfatase alcalina (>550 U/l)	1%	0%
AST (M: >180 U/l) (F: >170 U/l)	3%	3%
ALT (M: >215 U/l) (F: >170 U/l)	2%	3%
Hemoglobina (<8,0 mg/dl)	0%	4%
Hiperglycemia (>250 mg/dl)	2%	1%
Hematúria (>75 hemácias / campo)	3%	2%
Glicosúria (≥3+)	<1%	1%
Neutrófilos (<750/mm <sup>3</sup> )	3%	5%
Triglicerídeos em jejum (>750 mg/dl)	4%	2%

a. Nas semanas 96 a 144 do estudo, os pacientes receberam **TRUVADA®** com efavirenz em vez de VIREAD + EMTRIVA com efavirenz.

Para além dos eventos descritos acima sobre o Estudo 934, outras reações adversas que ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes recebendo EMTRIVA ou VIREAD com outros agentes anti-retrovirais em testes clínicos incluem ansiedade, artralgia, aumento de tosse, dispepsia, febre, mialgia, dor, dor abdominal, dor nas costas, parestesia, neuropatia periférica (incluindo neurite periférica e neuropatia), pneumonia e rinite.

Para além das anormalidades laboratoriais descritas acima sobre o estudo 934, graus 3/4, aumentos na bilirrubina (>2,5 x ULN), amilase pancreática (>2,0 x ULN), glicose sérica (<40 ou >250 mg/dl), e lipase sérica (>2,0 x ULN) ocorreram em até 3% dos pacientes tratados com EMTRIVA ou VIREAD e outros agentes anti-retrovirais em testes clínicos.

### Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a utilização pós-aprovação do VIREAD. Nenhuma reação adversa adicional foi identificada durante a utilização pós-aprovação do EMTRIVA. Uma vez que as reações pós-comercialização são informadas

voluntariamente a partir de uma população de números desconhecidos, nem sempre é possível estimar a sua freqüência com confiança ou estabelecer uma relação causal à exposição ao medicamento.

*Distúrbios no sistema imune*

reação alérgica (incluindo angioedema)

*Distúrbios metabólicos e nutricionais*

acidose láctica, hipocalemia, hipofosfatemia

*Desordens, respiratórias, torácicas e mediastinais*

dispnéia

*Distúrbios gastrointestinais*

pancreatite, amilase aumentada, dor abdominal

*Distúrbios hepatobiliares*

esteatose hepática, hepatite, aumento das enzimas hepáticas (mais comumente AST, ALT gama GT)

*Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo*

erupção cutânea

*Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo*

rabdomiólise, osteomalacia (manifestada como ostealgia, o que pode contribuir para fraturas), fraqueza muscular, miopatia

*Distúrbios renais e urinários*

falência renal aguda, falência renal, necrose tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatia proximal, nefrite intersticial (incluindo casos agudos), diabetes insipidus nefrogênico, insuficiência renal, elevação de creatinina, proteinúria e poliúria

*Distúrbios gerais e condição do local de administração*

astenia

Podem ocorrer as seguintes reações adversas, relacionadas sob os itens sistêmicos acima, como consequência da tubulopatia proximal: rabdomiólise, osteomalacia, hipocalemia, fraqueza muscular, miopatia e hipofosfatemia.

## 10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, o paciente deve ser monitorado para detecção de toxicidade, devendo ser instituída terapêutica de suporte, se necessário.

**Entricitabina:** Os dados clínicos disponíveis da utilização de doses superiores à dose terapêutica de EMTRIVA são limitados. Em um estudo de farmacologia clínica, foram administradas doses únicas de entricitabina 1200 mg a 11 pacientes. Não foram relatadas reações adversas graves.

O tratamento por hemodiálise remove aproximadamente 30% da dose de entricitabina em um período de diálise de 3 horas, começando dentro de 1,5 horas da dosagem de entricitabina (taxa de fluxo sanguíneo de 400 ml/min e uma taxa de fluxo do dialisato de 600 ml/min). Ignorar-se se a entricitabina pode ser removida por diálise peritoneal.

**Fumarato de tenofovir desoproxila:** Os dados clínicos disponíveis da utilização de doses superiores à dose terapêutica de VIREAD 300 mg são limitados. Em um estudo, 600 mg de fumarato de tenofovir desoproxila foram administrados oralmente a 8 pacientes por 28 dias, e

não foram relatadas reações adversas graves. Desconhecem-se os efeitos de doses mais elevadas.

O tenofovir é eficientemente removido por hemodiálise, com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Depois de uma dose única de 300 mg de VIREAD, uma sessão de hemodiálise de quatro horas removeu aproximadamente 10% da dose administrada de tenofovir.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**  
**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

**Lote, data de fabricação e data de validade:** vide rótulo

Reg. M.S. 1.2576.0021.001-6

Farm. Resp.: Dr. Ademir Tesser - CRF-SP n.º 14.570

**Fabricado para Gilead Sciences, Inc.**

Foster City, CA, 94404, EUA.

Produzido por Nycomed Oranienburg, Alemanha.

**Importado por United Medical Ltda.**

Av. dos Imarés, 401 CEP 04085-000 São Paulo, SP, Brasil.

CNPJ n.º 68.949.239/0001-46 Tel.: (11) 5090-7233.

[www.unitedmedical.com.br](http://www.unitedmedical.com.br)

**SAC. 0800-770-5180**

VIREAD, EMTRIVA, HEP SERA e TRUVADA são marcas registradas da Gilead Sciences, Inc. ATRIPLA é uma marca comercial da Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. Todas as demais marcas comerciais mencionadas neste material são propriedade de seus respectivos proprietários.

© 2009, Gilead Sciences, Inc. Todos os direitos reservados.

