

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Emtricitabina + Tenofovir Farnoz 200 mg + 245 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de emtricitabina e 245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 171 mg de lactose mono-hidratada.

Cada comprimido revestido por película contém 15,8 mg (0,687 mmol) de sódio, sob a forma de croscarmelose sódica.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, de cor azul, em forma de cápsula, gravados com "H" de um dos lados e com "E44" no outro lado.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da infeção por VIH-1:

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz é indicado em terapêutica de associação de antirretrovirais para o tratamento de adultos infetados por VIH-1 (ver secção 5.1).

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz também é indicado para o tratamento de adolescentes infetados por VIH-1, com resistência aos NRTIs ou toxicidades que impossibilitem o uso de agentes de primeira linha (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Profilaxia pré-exposição (PrEP):

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz é indicado em associação com práticas de sexo seguro como profilaxia pré-exposição para reduzir o risco de aquisição da infeção por VIH-1 por via sexual em adultos e adolescentes de elevado risco (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da infeção por VIH.

##### Posologia

Tratamento da infeção por VIH em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, que pesam, pelo menos, 35 kg: Um comprimido, uma vez por dia.

Prevenção da infeção por VIH em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, que pesam, pelo menos, 35 kg: Um comprimido, uma vez por dia.

Estão disponíveis as formulações em separado de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato para o tratamento da infeção por VIH-1 se for necessário descontinuar ou modificar a dose de um dos componentes de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz. Por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento destes mesmos medicamentos.

Se ocorrer a omissão de uma dose de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz no período de 12 horas após a hora em que esta é habitualmente administrada, Emtricitabina +

Tenofovir Farmoz deve ser administrado logo que for possível e o esquema de administração habitual deve ser retomado. Se ocorrer a omissão de uma dose de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz e tiverem decorrido mais de 12 horas e estiver quase na hora de ser administrada a próxima dose, a dose omitida não deve ser administrada e o esquema de administração habitual deve ser retomado.

Se ocorrer vômito no espaço de 1 hora após a administração de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz, deve ser administrado outro comprimido. Se ocorrer vômito 1 hora após a administração de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz, não deve ser administrada uma segunda dose.

#### Populações especiais

Idosos: Não é necessário um ajuste posológico (ver secção 5.2).

Compromisso renal: A emtricitabina e o tenofovir são eliminados por excreção renal e, nos indivíduos com disfunção renal, a exposição à emtricitabina e ao tenofovir está aumentada (ver secções 4.4 e 5.2).

#### Adultos com compromisso renal:

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz só deve ser utilizado em indivíduos com depuração da creatinina (ClCr) <80 ml/min se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais. Ver Tabela 1.

Tabela 1: Recomendações posológicas em adultos com compromisso renal

	Tratamento da infeção por VIH-1	Profilaxia pré-exposição
--	---------------------------------	--------------------------

Compromisso renal ligeiro (ClCr 50-80 ml/min)	Dados limitados de estudos clínicos apoiam a administração uma vez por dia (ver secção 4.4).	Dados limitados de estudos clínicos apoiam a administração uma vez por dia em indivíduos não infetados por VIH-1 com ClCr 60-80 ml/min. A utilização não é recomendada em indivíduos não infetados por VIH-1 com ClCr < 60 ml/min, uma vez que não foi estudado nesta população (ver secções 4.4 e 5.2).
Compromisso renal moderado (ClCr 30-49 ml/min)	A administração em intervalos de 48 horas é recomendada, com base em dados de modelos farmacocinéticos de dose única para a emtricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato em indivíduos não infetados por VIH com graus variáveis de compromisso renal (ver secção 4.4).	Não recomendado para utilização nesta população.
Compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) e doentes sujeitos a hemodiálise	Não está recomendado porque não podem ser obtidas as reduções de dose adequadas com o comprimido de associação de dose fixa.	Não recomendado para utilização nesta população.

Indivíduos pediátricos com compromisso renal:

A utilização não é recomendada em indivíduos com idade inferior a 18 anos e com compromisso renal (ver secção 4.4).

Compromisso hepático: Não é necessário um ajuste posológico nos doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica:

A segurança e eficácia de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz em crianças com idade inferior a 12 anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 5.2).

Modo de administração

Administração por via oral. Emtricitabina + Tenofovir Farmoz deve ser administrado

preferencialmente com alimentos.

O comprimido revestido por película pode ser desintegrado em, aproximadamente, 100 ml de água, sumo de laranja ou sumo de uva e administrado imediatamente.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização como profilaxia pré-exposição em indivíduos com estatuto serológico para o VIH-1 desconhecido ou positivo.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Transmissão do VIH

Embora uma supressão virológica efetiva com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Devem ser tomadas precauções para prevenir a transmissão do VIH por indivíduos infetados de acordo com as orientações nacionais.

##### Doentes infetados por VIH-1 com mutações

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz deve ser evitado em doentes previamente tratados com antirretrovirais que apresentem estirpes do VIH-1 com a mutação K65R (ver secção 5.1).

##### Estratégia global para prevenção da infeção por VIH-1

Nem sempre Emtricitabina + Tenofovir Farmoz é efetivo na prevenção da aquisição do VIH-1. O tempo até ao início da proteção após iniciar Emtricitabina + Tenofovir Farmoz é desconhecido.

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz só deve ser utilizado para profilaxia pré-exposição como parte de uma estratégia global para prevenção da infeção por VIH-1, incluindo a

utilização de outras medidas de prevenção contra o VIH-1 (por exemplo, uso consistente e correto de preservativo, conhecimento do estatuto serológico para o VIH-1, testes regulares para outras infeções sexualmente transmissíveis).

Risco de resistência com infeção por VIH-1 indetetável:

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz só deve ser utilizado para redução do risco de aquisição do VIH-1 em indivíduos cujo estatuto serológico para o VIH seja negativo (ver secção 4.3). O estatuto serológico negativo para o VIH do indivíduo deve ser reconfirmado a intervalos regulares (por exemplo, pelo menos, a cada 3 meses), utilizando um teste combinado de antígeno/anticorpo enquanto decorrer a administração de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz como profilaxia pré-exposição.

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz por si só não constitui um regime completo para o tratamento da infeção por VIH-1, tendo ocorrido a emergência de mutações de resistência para o VIH-1 em indivíduos com infeção por VIH-1 indetetável que estavam apenas sob tratamento com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz.

Na presença de sintomatologia clínica consistente com infeção viral aguda e se suspeitar de exposição recente (< 1 mês) ao VIH-1, a utilização de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz deve ser adiada, pelo menos, um mês e deve voltar a confirmar-se o estatuto serológico para o VIH-1 antes de se iniciar Emtricitabina + Tenofovir Farmoz como profilaxia pré-exposição.

Importância da adesão:

A efetividade de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz na redução do risco de aquisição do VIH-1 está fortemente correlacionada com a adesão, tal como demonstrado pelos níveis mensuráveis do fármaco no sangue (ver secção 5.1). Os indivíduos não infetados por VIH-1 devem ser aconselhados, em intervalos frequentes, a cumprir rigorosamente o esquema posológico diário recomendado de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz.

Doentes infetados pelo vírus da hepatite B ou C

Os doentes infetados por VIH-1 com hepatite crónica B ou C em tratamento com terapêutica antirretroviral têm um risco acrescido de sofrerem reações adversas

hepáticas graves e potencialmente fatais. Os médicos deverão consultar as normas orientadoras atuais para o tratamento do VIH para a gestão da infeção por VIH em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B (VHB) ou pelo vírus da hepatite C (VHC).

A segurança e a eficácia de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz para a profilaxia pré-exposição em doentes com infeção por VHB ou VHC não foram estabelecidas.

No caso de terapêutica antiviral concomitante para a hepatite B ou C, por favor consulte também o Resumo das Características do Medicamento destes mesmos medicamentos. Consulte também Utilização com ledispavir e sofosbuvir ou sofosbuvir e velpatasvir, em baixo.

O tenofovir (disoproxil fumarato) está indicado para o tratamento da infeção por VHB e a emtricitabina demonstrou atividade contra o VHB em estudos farmacodinâmicos, mas a segurança e eficácia de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz não foram especificamente estabelecidas em doentes com infeção crónica por VHB.

A descontinuação do tratamento com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz em doentes infetados por VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Os doentes infetados por VHB que descontinuaram o tratamento com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz devem ser cuidadosamente monitorizados, com acompanhamento clínico e laboratorial durante, pelo menos, vários meses após a paragem do tratamento. Se apropriado, pode justificar-se o recomeço do tratamento da hepatite B. Em doentes com doença hepática avançada ou cirrose, a descontinuação do tratamento não é recomendada, uma vez que a exacerbação da hepatite após o tratamento pode dar origem a descompensação hepática.

#### Doença hepática

A segurança e a eficácia de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz não foram estabelecidas em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes. A farmacocinética de tenofovir foi estudada em doentes com compromisso hepático, não sendo necessário ajuste posológico. A farmacocinética da emtricitabina não foi estudada em doentes com compromisso hepático. Uma vez que o metabolismo hepático da emtricitabina é mínimo

e sendo esta eliminada por via renal, é improvável que seja necessário um ajuste da posologia de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz nos doentes com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 5.2).

Os doentes infetados por VIH-1 com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa, têm uma frequência aumentada de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada (TARC) e devem ser monitorizados de acordo com a prática clínica. Se nestes doentes existir evidência de agravamento da doença hepática, tem que ser considerada a descontinuação ou interrupção do tratamento.

Efeitos renais e ósseos em adultos

Efeitos renais

A emtricitabina e o tenofovir são eliminados principalmente pelos rins por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Têm sido notificados casos de insuficiência renal, compromisso renal, creatinina elevada, hipofosfatemia e tubulopatia proximal (incluindo síndrome de Fanconi) com a utilização de tenofovir disoproxil fumarato (ver secção 4.8).

Monitorização renal

Antes de iniciar Emtricitabina + Tenofovir Farmoz para o tratamento da infeção por VIH-1 ou como profilaxia pré-exposição, recomenda-se que a depuração da creatinina seja calculada em todos os indivíduos.

Nos indivíduos sem fatores de risco para a doença renal, recomenda-se que a função renal (depuração da creatinina e fosfato sérico) seja monitorizada após duas a quatro semanas de uso, após três meses de uso e depois, em intervalos de três a seis meses.

Nos indivíduos em risco de doença renal, é necessária uma monitorização mais frequente da função renal.

Consulte também Coadministração com outros medicamentos, em baixo.

Controlo renal em doentes infetados por VIH-1:

Se o fosfato sérico for  $< 1,5$  mg/dl ( $0,48$  mmol/l) ou a depuração da creatinina diminuir para valores  $< 50$  ml/min em qualquer doente tratado com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz, a função renal deve ser reavaliada dentro de uma semana, incluindo a determinação das concentrações de glucose e potássio no sangue e da glucose na urina (ver secção 4.8, tubulopatia proximal). Deve considerar-se a interrupção do tratamento com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz em doentes com diminuição da depuração da creatinina para valores  $< 50$  ml/min ou uma diminuição do fosfato sérico para níveis  $< 1,0$  mg/dl ( $0,32$  mmol/l). A interrupção do tratamento com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz também deve ser considerada em caso de declínio progressivo da função renal nos casos em que não foi identificada qualquer outra causa.

A segurança renal com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz foi apenas estudada de forma muito limitada em doentes infetados por VIH-1 com função renal comprometida (depuração da creatinina  $< 80$  ml/min). São recomendados ajustes no intervalo posológico para doentes infetados por VIH-1 com depuração da creatinina entre 30 e 49 ml/min (ver secção 4.2). Dados limitados de estudos clínicos sugerem que um intervalo posológico prolongado não é ideal e pode resultar em toxicidade aumentada e possível resposta inadequada. Além disso, num pequeno estudo clínico, um subgrupo de doentes com depuração da creatinina entre 50 e 60 ml/min tratado com tenofovir disoproxil fumarato em associação com emtricitabina a cada 24 horas apresentou uma exposição ao tenofovir 2 a 4 vezes superior e um agravamento da função renal (ver secção 5.2). Por conseguinte, é necessário fazer uma cuidadosa avaliação do risco-benefício quando se administra Emtricitabina + Tenofovir Farmoz em doentes com depuração da creatinina  $< 60$  ml/min e a função renal deve ser cuidadosamente monitorizada. Adicionalmente, a resposta clínica ao tratamento deve ser cuidadosamente monitorizada nos doentes que estejam sob tratamento com um intervalo posológico prolongado de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz. A utilização de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz não é aconselhada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina  $< 30$  ml/min) e em doentes sujeitos a hemodiálise, uma vez que não podem ser realizadas as reduções de dose adequadas com o comprimido de associação de dose fixa (ver secções 4.2 e 5.2).

Controlo renal na profilaxia pré-exposição

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz não foi estudado em indivíduos não infetados por VIH-1 com depuração da creatinina < 60 ml/min e, por conseguinte, a sua utilização não é recomendada nesta população. Se o fosfato sérico for < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou a depuração da creatinina diminuir para valores < 60 ml/min em qualquer indivíduo a receber Emtricitabina + Tenofovir Farmoz como profilaxia pré-exposição, a função renal deve ser reavaliada dentro de uma semana, incluindo a determinação das concentrações de glucose e potássio no sangue e as concentrações de glucose na urina (ver secção 4.8, tubulopatia proximal). Deve considerar-se a interrupção da utilização de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz em indivíduos com diminuição da depuração da creatinina para valores < 60 ml/min ou uma diminuição do fosfato sérico para níveis < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). A interrupção da utilização de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz também deve ser considerada em caso de declínio progressivo da função renal nos casos em que não foi identificada qualquer outra causa.

#### Efeitos ósseos:

As anomalias ósseas (contribuindo infrequentemente para fraturas) podem ser associadas a tubulopatia renal proximal (ver secção 4.8). Se se suspeitar de anomalias ósseas deve recorrer-se a consulta apropriada.

Tenofovir disoproxil pode causar uma diminuição da DMO Os efeitos das alterações na DMO associados ao tenofovir disoproxil sobre a saúde óssea a longo prazo e sobre o risco futuro de fraturas são incertos (ver secção 5.1).

#### Tratamento da infeção por VIH-1:

Num estudo clínico controlado com a duração de 144 semanas que comparou o tenofovir disoproxil fumarato com estavudina em associação com a lamivudina e efavirenz em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia, observaram-se pequenas diminuições na densidade mineral óssea (DMO) a nível da anca e da coluna em ambos os grupos de tratamento. Às 144 semanas, as diminuições na DMO a nível da coluna e as alterações nos biomarcadores ósseos desde o início foram significativamente maiores no grupo de tratamento com tenofovir disoproxil fumarato. Neste grupo, as diminuições na DMO a nível da anca foram significativamente maiores até às 96 semanas. Contudo, durante as 144 semanas, não houve um risco aumentado de fraturas ou evidência de alterações ósseas clinicamente relevantes.

Noutros estudos (prospetivo e transversal), as diminuições mais pronunciadas da DMO foram observadas em doentes tratados com tenofovir disoproxil fumarato como parte de um regime contendo um inibidor da protease potenciado. Devem considerar-se regimes de tratamento alternativos em doentes com osteoporose que estão em elevado risco de fraturas.

#### Profilaxia pré-exposição

Nos estudos clínicos em indivíduos não infetados por VIH-1, observaram-se pequenas diminuições na DMO. Num estudo realizado em 498 homens, as alterações médias na DMO desde o início até à semana 24 variaram entre -0,4% a -1,0% ao nível da anca, coluna, colo do fémur e trocânter em homens que receberam diariamente profilaxia com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz (n = 247) em comparação com placebo (n = 251).

#### Efeitos renais e ósseos na população pediátrica

Existem incertezas associadas aos efeitos renais e ósseos a longo prazo do tenofovir disoproxil fumarato durante o tratamento da infeção por VIH-1 na população pediátrica. Não existem dados sobre os efeitos renais e ósseos a longo prazo de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz quando usado para profilaxia pré-exposição em adolescentes não infetados (ver secção 5.1). Além disso, a reversibilidade da toxicidade renal após a cessação do tenofovir disoproxil fumarato para o tratamento da infeção por VIH-1 ou após a cessação de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz para a profilaxia pré-exposição não pode ser completamente verificada.

Recomenda-se uma abordagem multidisciplinar para ponderar o equilíbrio benefício/risco da utilização de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz para o tratamento da infeção por VIH-1 ou para profilaxia pré-exposição, decidir acerca da monitorização apropriada durante o tratamento (incluindo a decisão de suspender o tratamento) e considerar a necessidade de suplementação caso a caso.

Ao usar Emtricitabina + Tenofovir Farmoz para profilaxia pré-exposição, é necessário reavaliar os indivíduos em cada consulta para verificar se continuam a apresentar elevado risco de infeção por VIH-1. O risco de infeção por VIH-1 deve ser equilibrado face aos potenciais efeitos renais e ósseos da utilização a longo prazo de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz.

#### Efeitos renais:

No estudo clínico GS--US-104-0352 foram notificadas reações adversas renais consistentes com tubulopatia renal proximal em doentes pediátricos infetados por VIH-1

com idade compreendida entre os 2 e < 12 anos (ver secções 4.8 e 5.1).

#### Monitorização renal

A função renal (depuração da creatinina e fosfato sérico) deve ser avaliada antes de iniciar a administração de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz para o tratamento da infeção por VIH-1 ou para profilaxia pré-exposição, e deve ser monitorizada durante a utilização como nos adultos (ver acima).

#### Controlo renal

Se for confirmado que o fosfato sérico é < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) em qualquer doente pediátrico a receber Emtricitabina + Tenofovir Farmoz, a função renal deve ser reavaliada dentro de uma semana, incluindo os níveis sanguíneos de glucose e potássio e as concentrações de glucose na urina (ver secção 4.8, tubulopatia proximal). Se se suspeitar de anomalias renais, ou caso estas sejam detetadas, deve recorrer-se a consulta com um nefrologista para se considerar a interrupção da utilização de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz. A interrupção da utilização de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz também deve ser considerada em caso de declínio progressivo da função renal nos casos em que não foi identificada qualquer outra causa.

#### Coadministração e risco de toxicidade renal

Aplicam-se as mesmas recomendações que nos adultos (ver Coadministração com outros medicamentos, em baixo).

#### Compromisso renal

A utilização de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz não é recomendada em indivíduos com idade inferior a 18 anos de idade com compromisso renal (ver secção 4.2). Emtricitabina + Tenofovir Farmoz não deve ser iniciado em doentes pediátricos com compromisso renal e deve ser descontinuado em doentes pediátricos que desenvolvam compromisso renal durante a utilização de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz.

#### Efeitos ósseos

As anomalias ósseas, tais como osteomalacia que podem manifestar-se como dor óssea persistente ou agravada e que podem contribuir infrequentemente para fraturas,

podem ser associadas a tubulopatia renal proximal induzida por tenofovir disoproxil (ver secção 4.8).

O tenofovir disoproxil também pode causar uma diminuição na densidade mineral óssea (DMO). Em doentes infetados pelo VIH, num estudo clínico controlado com a duração de 144 semanas (GS-99-903) que comparou o tenofovir disoproxil com estavudina em associação a lamivudina e a efavirenz em doentes adultos sem terapêutica antirretroviral prévia, observaram-se pequenas diminuições na DMO a nível da anca e da coluna em ambos os grupos de tratamento. Às 144 semanas, as diminuições na DMO a nível da coluna e as alterações nos biomarcadores ósseos desde os valores basais foram significativamente maiores no grupo de tratamento com tenofovir disoproxil. Neste grupo, as diminuições na DMO a nível da anca foram significativamente maiores até às 96 semanas. Contudo, durante as 144 semanas deste estudo, não houve um risco aumentado de fraturas ou evidência de anomalias ósseas clinicamente relevantes.

Noutros estudos (prospetivo e transversal), as diminuições mais pronunciadas da DMO foram observadas em doentes tratados com tenofovir disoproxil como parte de um regime contendo um inibidor da protease potenciado. De modo geral, face às anomalias ósseas associadas a tenofovir disoproxil e às limitações dos dados a longo-prazo sobre o impacto de tenofovir disoproxil na saúde óssea e no risco de fraturas, devem considerar-se regimes de tratamento alternativos em doentes com osteoporose que estão em elevado risco de fraturas.

Se se suspeitar de anomalias ósseas, ou caso sejam detetadas, deve recorrer-se a consulta apropriada.

Se se detetar ou suspeitar de anomalias ósseas durante a utilização de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz em algum doente pediátrico, deve recorrer-se a consulta com um endocrinologista e/ou nefrologista.

#### Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto que para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a

monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

#### Disfunção mitocondrial após exposição in utero

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos in utero e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos foram com frequência transitórios. Foram notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se presentemente se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta in utero a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresentem sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais para utilizar a terapêutica antirretroviral em mulheres grávidas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

#### Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o

início do tratamento.

#### Infeções oportunistas

Os doentes infetados por VIH-1 em tratamento com Emtricitabina + Tenofovir Farnoz ou qualquer outra terapêutica antirretroviral podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH e, por conseguinte, devem permanecer sob observação clínica cuidadosa de médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças associadas ao VIH.

#### Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

#### Coadministração com outros medicamentos

A utilização de Emtricitabina + Tenofovir Farnoz deve ser evitada concomitantemente ou pouco tempo após a utilização de medicamentos nefrotóxicos (ver secção 4.5). Caso seja inevitável a utilização concomitante com agentes nefrotóxicos, a função renal deve ser monitorizada semanalmente.

Foram notificados casos de insuficiência renal aguda após o início de doses altas ou múltiplos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em doentes infetados por VIH-1 tratados com tenofovir disoproxil fumarato e com fatores de risco para disfunção renal. Se Emtricitabina + Tenofovir Farnoz for coadministrado com um AINE, a função renal deve ser devidamente monitorizada.

Foi notificado um risco mais elevado de compromisso renal em doentes infetados por VIH-1 em tratamento com tenofovir disoproxil fumarato em associação com um inibidor da protease potenciado com ritonavir ou cobicistate. Nestes doentes, é necessária a monitorização cuidadosa da função renal (ver secção 4.5). Em doentes infetados por

VIH-1 com fatores de risco renal, a coadministração de tenofovir disoproxil fumarato com um inibidor da protease potenciado deve ser cuidadosamente avaliada.

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos que contêm emtricitabina, tenofovir disoproxil (fumarato), tenofovir alafenamida ou outros análogos da citidina, como a lamivudina (ver secção 4.5).

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz não deve ser administrado concomitantemente com adefovir dipivoxil.

Utilização com ledipasvir e sofosbuvir, sofosbuvir e velpatasvir ou sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir

A coadministração de tenofovir disoproxil fumarato com ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir demonstrou aumentar as concentrações plasmáticas de tenofovir, especialmente quando utilizado em conjunto com um regime contra o VIH contendo tenofovir disoproxil fumarato e um potenciador farmacocinético (ritonavir ou cobicistate).

A segurança de tenofovir disoproxil fumarato quando coadministrado com ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e um potenciador farmacocinético não foi estabelecida. Os riscos e benefícios potenciais associados à coadministração devem ser considerados, especialmente em doentes com um maior risco de disfunção renal. Os doentes medicados com ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir concomitantemente com tenofovir disoproxil fumarato e um inibidor da protease do VIH potenciado devem ser monitorizados para deteção de reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil fumarato.

Coadministração de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina:

A coadministração não é recomendada porque resulta num aumento de 40 a 60% da exposição sistémica à didanosina, o que pode aumentar o risco de reações adversas relacionadas com a didanosina (ver secção 4.5). Raramente, foram notificadas pancreatite e acidose láctica, ocasionalmente fatais. A coadministração de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina numa dose diária de 400 mg tem sido associada a uma

diminuição significativa na contagem de células CD4, possivelmente devido a um aumento da didanosina fosforilada (i.e. ativa) por interação intracelular. A coadministração de uma dose reduzida de 250 mg de didanosina com tenofovir disoproxil fumarato tem sido associada a notificações de taxas elevadas de falência virológica com as várias associações testadas.

#### Terapêutica tripla com análogos nucleosídeos

Tem havido notificações de uma elevada percentagem de falência virológica e de emergência de resistência, numa fase inicial, em doentes infetados por VIH-1, quando o tenofovir disoproxil fumarato foi administrado em associação com lamivudina e abacavir, assim como com lamivudina e didanosina, num regime uma vez por dia. Existe uma grande semelhança estrutural entre a lamivudina e a emtricitabina e semelhanças na farmacocinética e farmacodinâmica destes dois fármacos. Deste modo, podem observar-se os mesmos problemas caso Emtricitabina + Tenofovir Farmoz seja administrado com um terceiro análogo nucleosídeo.

#### Idosos

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz não foi estudado em indivíduos com idade superior a 65 anos. Os indivíduos com mais de 65 anos são mais suscetíveis de apresentar a função renal diminuída, portanto, a administração de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz nestes indivíduos deve ser efetuada com precaução.

#### Excipientes

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz contém lactose mono-hidratada.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz contém sódio.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Uma vez que Emtricitabina + Tenofovir Farmoz contém emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, as interações que foram identificadas com estes medicamentos individualmente podem ocorrer com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz. Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

A farmacocinética no estado estacionário da emtricitabina e tenofovir não foi afetada quando a emtricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato foram administrados em associação comparativamente a cada medicamento administrado isoladamente.

Os estudos de interação farmacocinética in vitro e clínica demonstraram que o potencial para interações mediadas pelo CYP450, envolvendo a emtricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato com outros medicamentos, é baixo.

Utilização concomitante não recomendada

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos que contenham emtricitabina, tenofovir disoproxil (fumarato), tenofovir alafenamida ou outros análogos da citidina, tais como a lamivudina (ver secção 4.4). Emtricitabina + Tenofovir Farmoz não deve ser administrado concomitantemente com adefovir dipivoxil.

Didanosina: A coadministração de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz e didanosina não é recomendada (ver secção 4.4 e a Tabela 2).

Medicamentos eliminados por via renal: Uma vez que a emtricitabina e o tenofovir são excretados principalmente pelos rins, a coadministração de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz com medicamentos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa (ex. cidofovir) poderá aumentar as concentrações séricas da emtricitabina e do tenofovir e/ou dos medicamentos administrados concomitantemente.

A utilização de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz deve ser evitada concomitantemente ou pouco tempo após a utilização de medicamentos nefrotóxicos. Alguns exemplos

destes medicamentos incluem, mas não se limitam a, aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarneto, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir ou interleucina-2 (ver secção 4.4).

#### Outras interações

As interações entre Emtricitabina + Tenofovir Farmoz ou o(s) seu(s) componente(s) individual(ais) e outros medicamentos estão indicadas na Tabela 2 abaixo (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”, duas vezes por dia como “b.i.d.” e uma vez por dia como “q.d.”). Se disponíveis, os intervalos de confiança de 90% são indicados entre parênteses.

Tabela 2: Interações entre Emtricitabina + Tenofovir Farmoz ou o(s) seu(s) componente(s) individual(ais) e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
<b>ANTI-INFECIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirais</b>		
<b>Inibidores da protease</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil fumarato (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 a ↓ 3) Cmax: ↓ 28% (↓ 50 a ↑ 5) Cmin: ↓ 26% (↓ 46 a ↑ 10)	Não é recomendado ajuste posológico. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir, incluindo doenças renais. A função renal deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabina	Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29% Interação não estudada.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofovir disoproxil fumarato (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	Não é recomendado ajuste posológico. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir, incluindo doenças renais. A função renal deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interação não estudada.	

APROVADO EM  
09-06-2022  
INFARMED

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farnoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil fumarato (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 a ↑ 38) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% (↑ 37 a ↑ 66)	Não é recomendado ajuste posológico. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir, incluindo doenças renais. A função renal deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/ Emtricitabina	Interação não estudada.	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
<b>NRTIs</b>		
Didanosina/Tenofovir disoproxil fumarato	<p>A coadministração de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina resulta num aumento de 40-60% da exposição sistémica à didanosina, o que poderá aumentar o risco para reações adversas relacionadas com a didanosina. Raramente, foram notificadas pancreatite e acidose láctica, ocasionalmente fatais.</p> <p>A coadministração de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina numa dose diária de 400 mg tem sido associada a uma diminuição significativa na contagem de células CD4, possivelmente devido a um aumento da didanosina fosforilada (i.e. ativa) por interação intracelular. A coadministração de uma dose reduzida de 250 mg de didanosina com tenofovir disoproxil fumarato tem sido associada a notificações de taxas elevadas de falência virológica com as várias associações testadas para o tratamento da infeção por VIH-1.</p>	Não se recomenda a coadministração de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz e didanosina (ver secção 4.4).
Didanosina/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato	<p>Lamivudina: AUC: ↓ 3% (↓ 8% a ↑ 15) Cmax: ↓ 24% (↓ 44 a ↓ 12) Cmin: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 a ↑ 8) Cmax: ↑ 102% (↓ 96 a ↑ 108) Cmin: NC</p>	Lamivudina e Emtricitabina + Tenofovir Farmoz não devem ser administrados concomitantemente (ver secção 4.4).

Efavirenz/Tenofovir disoproxil fumarato	<p>Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 a ↓ 1) Cmax: ↓ 4% (↓ 9 a ↑ 2) Cmin: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 a ↑ 6) Cmax: ↑ 7% (↓ 6 a ↑ 22) Cmin: NC</p>	Não é necessário um ajuste posológico de efavirenz.
<b>ANTI-INFECIOSOS</b>		
<b>Agentes antivirais contra o vírus da hepatite B (VHB)</b>		
Adefovir dipivoxil/Tenofovir disoproxil fumarato	<p>Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 a ↓ 7) Cmax: ↓ 7% (↓ 13 a ↓ 0) Cmin: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 a ↑ 0) Cmax: ↓ 1% (↓ 7 a ↑ 6) Cmin: NC</p>	Adefovir dipivoxil e Emtricitabina + Tenofovir Farmoz não devem ser administrados concomitantemente (ver secção 4.4).
Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
<b>Agentes antivirais contra o vírus da hepatite C (VHC)</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 a ↑ 121) Cmax: ↑ 68% (↑ 54 a ↑ 84) Cmin: ↑ 118% (↑ 91 a ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42% (↑ 34 a ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 63% (↑ 45 a ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 45% (↑ 27 a ↑ 64)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil fumarato, ledipasvir/sofosbuvir e atazanavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil fumarato, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil fumarato no contexto terapêutico de ledipasvir/sofosbuvir e de um potenciador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente, se não estiverem disponíveis</p>

APROVADO EM  
09-06-2022  
INFARMED

Tenofovir: AUC: ↔  
Cmax: ↑ 47% (↑ 37 a ↑ 58)  
Cmin: ↑ 47% (↑ 38 a ↑ 57)

outras alternativas (ver secção  
4.4).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir:            AUC: ↔            Cmax: ↔            Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuvir:            AUC: ↓ 27% (↓ 35 a ↓ 18)            Cmax: ↓ 37% (↓ 48 a ↓ 25)</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔            Cmax: ↔            Cmin: ↔</p> <p>Darunavir: AUC:↔            Cmax: ↔            Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC:↔            Cmax: ↔            Cmin: ↑ 48% (↑ 34 a ↑ 63)</p> <p>Emtricitabina: AUC:↔            Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir:            AUC: ↑ 50% (↑ 42 a ↑ 59)            Cmax: ↑ 64% (↑ 54 a ↑ 74)            Cmin: ↑ 59% (↑ 49 a ↑ 70)</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil fumarato, ledipasvir/sofosbuvir e darunavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil fumarato, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil fumarato no contexto terapêutico de ledipasvir/sofosbuvir e de um potenciador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente, se não estiverem disponíveis outras alternativas (ver secção 4.4).</p>

APROVADO EM  
09-06-2022  
INFARMED

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p><b>Ledipasvir:</b>            AUC: ↓ 34% (↓ 41 a ↓ 25)            Cmax: ↓ 34% (↓ 41 a ↑ 25)            Cmin: ↓ 34% (↓ 43 a ↑ 24)</p> <p><b>Sofosbuvir:</b>            AUC: ↔            Cmax: ↔            GS-3310072: AUC: ↔            Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p><b>Efavirenz:</b>            AUC: ↔            Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p><b>Emtricitabina:</b>            AUC: ↔            Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p><b>Tenofovir:</b>            AUC: ↑ 98% (↑ 77 a ↑ 123)            Cmax: ↑ 79% (↑ 56 a ↑ 104)            Cmin: ↑ 163% (↑ 137 a ↑ 197)</p>	<p>Não é recomendado ajuste posológico. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil fumarato, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p><b>Ledipasvir:</b> AUC: ↔            Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p><b>Sofosbuvir:</b> AUC: ↔            Cmax: ↔            GS-3310072: AUC: ↔            Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p><b>Emtricitabina:</b>            AUC: ↔            Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p><b>Rilpivirina:</b> AUC: ↔            Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p><b>Tenofovir:</b>            AUC: ↑ 40% (↑ 31 a ↑ 50)            Cmax: ↔</p>	<p>Não é recomendado ajuste posológico. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil fumarato, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).</p>

	Cmin: ↑ 91% (↑ 74 a ↑ 110)	
Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-3310072 AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	Não é recomendado ajuste posológico. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil fumarato, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).

APROVADO EM  
09-06-2022  
INFARMED

Ledipasvir: AUC: ↔  
Cmax: ↔ Cmin: ↔

Dolutegravir AUC: ↔  
Cmax: ↔ Cmin: ↔

Emtricitabina: AUC: ↔  
Cmax: ↔ Cmin: ↔

Tenofovir:  
AUC: ↑ 65% (↑ 59 a ↑ 71)  
Cmax: ↑ 61% (↑ 51 a ↑ 72)  
Cmin: ↑ 115% (↑ 105 a ↑ 126)

APROVADO EM  
09-06-2022  
INFARMED

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farnoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42% (↑ 37 a ↑ 49)	O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil fumarato, sofosbuvir/velpatasvir e atazanavir/ritonavir pode

<p>(200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 a ↑ 164) Cmax: ↑ 55% (↑ 41 a ↑ 71) Cmin: ↑ 301% (↑ 257 a ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 39% (↑ 20 a ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 29% (↑ 15 a ↑ 44) Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 55% (↑ 43 a ↑ 68) Cmin: ↑ 39% (↑ 31 a ↑ 48)</p>	<p>aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil fumarato, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil fumarato no contexto terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir e de um potenciador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente (ver secção 4.4).</p>
-----------------------------	--	--

<p>Medicamento por áreas terapêuticas</p>	<p>Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)</p>	<p>Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farnoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) +            Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) +            Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:            AUC: ↓ 28% (↓ 34 a ↓ 20)            Cmax: ↓ 38% (↓ 46 a ↓ 29)</p> <p>GS-3310072:            AUC: ↔            Cmax: ↔            Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir:            AUC: ↔            Cmax: ↓ 24% (↓ 35 a ↓ 11)            Cmin: ↔</p> <p>Darunavir:            AUC: ↔            Cmax: ↔            Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir:            AUC: ↔            Cmax: ↔            Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina:            AUC: ↔</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil fumarato, sofosbuvir/velpatasvir e darunavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil fumarato, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil fumarato no contexto terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir e de um potenciador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente (ver secção 4.4).</p>

APROVADO EM  
09-06-2022  
INFARMED

Cmax: ↔

Cmin: ↔

Tenofovir:

AUC: ↑ 39% (↑ 33 a ↑ 44)

Cmax: ↑ 55% (↑ 45 a ↑ 66)

Cmin: ↑ 52% (↑ 45 a ↑ 59)

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 a ↓ 22) Cmax: ↓ 41% (↓ 51 a ↓ 29)</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30% (↓ 41 a ↓ 17) Cmin: ↑ 63% (↑ 43 a ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina:</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil fumarato, sofosbuvir/velpatasvir e lopinavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil fumarato, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil fumarato no contexto terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir e de um potenciador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente (ver secção 4.4).</p>

APROVADO EM  
09-06-2022  
INFARMED

	AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 42% (↑ 27 a ↑ 57) Cmin: ↔	
--	--	--

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 21% (↓ 58 a ↑ 48)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 a ↑ 45) Cmax: ↑ 46% (↑ 39 a ↑ 54) Cmin: ↑ 70% (↑ 61 a ↑ 79)</p>	Não é recomendado ajuste posológico. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil fumarato, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% (↑ 14 a ↑ 67) GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 a ↓ 43) Cmax: ↓ 47% (↓ 57 a ↓ 36) Cmin: ↓ 57% (↓ 64 a ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔</p>	Espera-se que a administração concomitante de sofosbuvir/velpatasvir e efavirenz diminua as concentrações plasmáticas de velpatasvir. Não se recomenda a coadministração de sofosbuvir/velpatasvir com regimes contendo efavirenz.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farnoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
	<p>Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 a ↑ 94) Cmax: ↑ 77% (↑ 53 a ↑ 104) Cmin: ↑ 121% (↑ 100 a ↑ 143)</p>	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>Não é recomendado ajuste posológico. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil fumarato, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
	<p>Rilpivirina:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>Cmax: ↔</p> <p>Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir:</p> <p>AUC: ↑ 40% (↑ 34 a ↑ 46)</p> <p>Cmax: ↑ 44% (↑ 33 a ↑ 55)</p> <p>Cmin: ↑ 84% (↑ 76 a ↑ 92)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.)<sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>Cmax: ↓ 30% Cmin: N/A</p> <p>GS-3310072:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>Cmax: ↔</p> <p>Cmin: N/A</p> <p>Velpatasvir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>Cmax: ↔</p> <p>Cmin: ↔</p> <p>Voxilaprevir:</p> <p>AUC: ↑ 143%</p> <p>Cmax: ↑ 72%</p> <p>Cmin: ↑ 300%</p> <p>Darunavir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>Cmax: ↔</p> <p>Cmin: ↓ 34%</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e darunavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e de um potenciador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente (ver secção 4.4).</p>

APROVADO EM  
09-06-2022  
INFARMED

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farnoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
	<p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% Cmax: ↑ 60% Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% Cmax: ↑ 48% Cmin: ↑ 47%</p>	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19% (↓ 40 a ↑ 10)</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% (↓ 30 a ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% (↑ 8 a ↑ 45) Cmin: ↔</p>	Não é necessário ajuste posológico.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farnoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
Ribavirina/Tenofovir disoproxil fumarato	Ribavirina: AUC: ↑ 26% (↑ 20 a ↑ 32) Cmax: ↓ 5% (↓ 11 a ↑ 1) Cmin: NC	Não é necessário ajuste posológico da ribavirina.
<b>Agentes antivirais contra o vírus herpes</b>		
Famciclovir/Emtricitabina	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 a ↓ 1) Cmax: ↓ 7% (↓ 22 a ↑ 11) Cmin: NC Emtricitabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 a ↓ 1) Cmax: ↓ 11% (↓ 20 a ↑ 1) Cmin: NC	Não é necessário ajuste posológico de famciclovir.
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifampicina/Tenofovir disoproxil fumarato	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 a ↓ 8) Cmax: ↓ 16% (↓ 22 a ↓ 10) Cmin: ↓ 15% (↓ 12 a ↓ 9)	Não é necessário ajuste posológico.
<b>CONTRACETIVOS ORAIS</b>		
Norgestimato/Etinilestradiol/Tenofovir disoproxil fumarato	Norgestimato: AUC: ↓ 4% (↓ 32 a ↑ 34) Cmax: ↓ 5% (↓ 27 a ↑ 24) Cmin: NC Etinilestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 a ↑ 0) Cmax: ↓ 6% (↓ 13 a ↑ 0) Cmin: ↓ 2% (↓ 9 a ↑ 6)	Não é necessário ajuste posológico de norgestimato/ etinilestradiol.
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>		
Tacrolímus/Tenofovir disoproxil fumarato/Emtricitabina	Tacrolímus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 a ↑ 11) Cmax: ↑ 3% (↓ 3 a ↑ 9) Cmin: NC Emtricitabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 a ↓ 1) Cmax: ↓ 11% (↓ 17 a ↓ 5) Cmin: NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 a ↑ 13) Cmax: ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 27) Cmin: NC	Não é necessário ajuste posológico de tacrolímus.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, Cmax, Cmin com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 245 mg)
Metadona/Tenofovir disoproxil fumarato	Metadona: AUC: ↑ 5% (↓ 2 a ↑ 13) Cmax: ↑ 5% (↓ 3 a ↑ 14) Cmin: NC	Não é necessário ajuste posológico de metadona.

NC = Não calculado.

1 Dados gerados a partir de uma administração simultânea com ledipasvir/sofosbuvir. A administração escalonada (intervalo de 12 horas) apresentou resultados semelhantes.

2 O metabolito circulante predominante do sofosbuvir.

3 Estudo realizado com 100 mg de voxilaprevir adicionais para se atingir as exposições ao voxileprevir esperadas em doentes infetados pelo VHC.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 1.000 gravidezes expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal associadas à emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato. Os estudos da emtricitabina e do tenofovir disoproxil fumarato em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Por este motivo, a utilização de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz pode ser considerada durante a gravidez, se necessário.

##### Amamentação

De modo geral, se o recém-nascido receber tratamento apropriado para prevenção da hepatite B aquando do nascimento, uma mãe com hepatite B pode amamentar a sua criança.

A emtricitabina e o tenofovir são excretados no leite humano. Tenofovir é excretado no leite humano em níveis muito baixos e a exposição dos lactentes através do leite materno é considerada insignificante. Embora os dados a longo-prazo sejam limitados,

não foram notificadas reações adversas em lactentes. , sendo que as mães infetadas pelo VHB a receber tratamento com tenofovir disoproxil podem amamentar. Como regra geral, recomenda-se que as mães infetadas por VIH não amamentem, em qualquer circunstância, para evitar a transmissão de VIH à criança.

#### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz em humanos. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos de emtricitabina ou tenofovir disoproxil fumarato sobre a fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, os indivíduos devem ser informados que foram descritas tonturas durante o tratamento com emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Infeção por VIH-1: As reações adversas notificadas mais frequentemente, consideradas como possível ou provavelmente relacionadas com a emtricitabina e/ou tenofovir disoproxil fumarato, foram náuseas (12%) e diarreia (7%) num estudo clínico aberto aleatorizado em adultos (GS-01-934, ver secção 5.1). O perfil de segurança de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato neste estudo foi consistente com a experiência anterior com estes fármacos quando cada um foi administrado com outros fármacos antirretrovirais.

Profilaxia pré-exposição: Não foram identificadas novas reações adversas ao Emtricitabina + Tenofovir Farmoz em dois estudos aleatorizados controlados por placebo (iPrEx e Partners PrEP), nos quais 2.830 adultos não infetados por VIH-1 receberam Emtricitabina + Tenofovir Farmoz uma vez por dia como profilaxia pré-exposição. Os doentes foram seguidos durante uma mediana de 71 semanas e 87

semanas, respetivamente. A reação adversa notificada mais frequentemente no grupo de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz no estudo iPrEx foi a cefaleia (1%).

#### Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas consideradas, pelo menos, como possivelmente relacionadas com o tratamento com os componentes de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz, provenientes de estudos clínicos e experiência pós-comercialização em doentes infetados por VIH-1, encontram-se descritas na Tabela 3, abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) ou raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

Tabela 3: Resumo tabulado das reações adversas associadas aos componentes individuais de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz baseado em estudo clínico e experiência pós-comercialização

Frequência	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil fumarato
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático:</b>		
Frequentes:	neutropenia	
Pouco frequentes:	anemia <sup>2</sup>	
<b>Doenças do sistema imunitário:</b>		
Frequentes:	reação alérgica	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição:</b>		
Muito frequentes:		hipofosfatemia <sup>1</sup>
Frequentes:	hiperglicemia, hipertrigliceridemia	
Pouco frequentes:		hipocaliemia <sup>1</sup>
Raros:		acidose láctica
<b>Perturbações do foro psiquiátrico:</b>		
Frequentes:	insónia, sonhos anormais	
<b>Doenças do sistema nervoso:</b>		
Muito frequentes:	cefaleias	tonturas
Frequentes:	tonturas	cefaleias
<b>Doenças gastrointestinais:</b>		
Muito frequentes:	diarreia, náuseas	diarreia, vômitos, náuseas
Frequentes:	elevação da amilase incluindo elevação da amilase pancreática, elevação da lipase sérica, vômitos, dor abdominal, dispepsia	dor abdominal, distensão abdominal, flatulência

Pouco frequentes:		pancreatite
<b>Afeções hepatobiliares:</b>		
Frequentes:	elevação da aspartato aminotransferase sérica (AST) e/ou da alanina aminotransferase (ALT), hiperbilirrubinemia	elevação das transaminases
Raros:		esteatose hepática, hepatite
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</b>		
Muito frequentes:		erupção cutânea
Frequentes:	erupção cutânea vesicular, erupção cutânea pustular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea, prurido, urticária, alterações da pigmentação cutânea (hiperpigmentação) <sup>2</sup>	
Pouco frequentes:	angioedema <sup>3</sup>	
Raros:		angioedema
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</b>		
Muito frequentes:	elevação da creatina cinase	
Pouco frequentes:		rabdomiólise <sup>1</sup> , fraqueza muscular <sup>1</sup>
Raros:		osteomalacia (manifestada como dores ósseas e contribuindo infrequentemente para fracturas) <sup>1,3</sup> , miopatia <sup>1</sup>
<b>Doenças renais e urinárias:</b>		
Pouco frequentes:		elevação da creatinina, proteinúria, tubulopatia renal proximal incluindo síndrome de Fanconi
Raros:		insuficiência renal (aguda e crónica), necrose tubular aguda, nefrite (incluindo nefrite intersticial aguda) <sup>3</sup> , diabetes insípida nefrogénica
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</b>		
Muito frequentes:		astenia
Frequentes:	dor, astenia	

1 Esta reação adversa pode ocorrer como consequência de tubulopatia renal proximal. Não se considera associada de forma causal ao tenofovir disoproxil fumarato na ausência desta condição.

2 Quando a emtricitabina foi administrada a doentes pediátricos, a anemia foi frequente e a alteração da pigmentação cutânea (hiperpigmentação) foi muito frequente.

3 Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização mas não foi observada em estudos clínicos controlados aleatorizados em adultos ou em estudos clínicos em pediatria VIH com a emtricitabina ou em estudos clínicos controlados aleatorizados ou no programa de acesso alargado para o tenofovir disoproxil fumarato. As categorias de frequência foram estimadas a partir de um

cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos à emtricitabina nos estudos clínicos controlados aleatorizados (n = 1.563) ou ao tenofovir disoproxil fumarato nos estudos clínicos controlados aleatorizados e no programa de acesso alargado (n = 7.319).

#### Descrição de reações adversas seleccionadas

Compromisso renal: Como Emtricitabina + Tenofovir Farnoz pode causar lesão renal, é recomendada a monitorização da função renal (ver secção 4.4). Geralmente, a tubulopatia renal proximal resolveu-se ou melhorou após a interrupção de tenofovir disoproxil fumarato. Contudo, em alguns doentes infetados por VIH-1, as diminuições da depuração da creatinina não se resolveram completamente apesar da interrupção do tenofovir disoproxil fumarato. Os doentes em risco de compromisso renal (como por exemplo, os doentes com fatores iniciais de risco renal, doença por VIH avançada ou doentes a receberem medicamentos nefrotóxicos concomitantes) estão em maior risco de ter uma recuperação incompleta da função renal apesar da interrupção do tenofovir disoproxil fumarato (ver secção 4.4).

Interação com didanosina: A administração concomitante de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina não é recomendada pois resulta num aumento de 40-60% da exposição sistémica à didanosina o que poderá aumentar o risco para reações adversas relacionadas com a didanosina (ver secção 4.5). Raramente, foram notificadas pancreatite e acidose láctica, ocasionalmente fatais.

Parâmetros metabólicos: O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

#### Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Osteonecrose: Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

A avaliação das reações adversas relacionadas com a emtricitabina baseia-se na experiência de três estudos pediátricos (n = 169), em que doentes pediátricos infetados por VIH, com idade compreendida entre os 4 meses e os 18 anos, sem terapêutica antirretroviral prévia (n = 123) e com exposição anterior ao tratamento (n = 46) foram tratados com emtricitabina em associação com outros agentes antirretrovirais. Em adição às reações adversas notificadas nos adultos, a anemia (9,5%) e as alterações da pigmentação cutânea (31,8%) ocorreram mais frequentemente nos ensaios clínicos em doentes pediátricos do que em adultos (ver secção 4.8, Resumo tabulado das reações adversas).

A avaliação das reações adversas relacionadas com o tenofovir disoproxil fumarato baseia-se em dois ensaios aleatorizados (estudos GS-US-104-0321 e GS-US-104-0352) em 184 doentes pediátricos infetados por VIH-1 (com idade compreendida entre os 2 e < 18 anos), tratados com tenofovir disoproxil fumarato (n = 93) ou placebo/comparador ativo (n = 91), em associação com outros agentes antirretrovirais, durante 48 semanas (ver secção 5.1). As reações adversas observadas em doentes pediátricos tratados com tenofovir disoproxil fumarato foram consistentes com as que foram observadas nos estudos clínicos de tenofovir disoproxil fumarato em adultos (ver secção 4.8, Resumo tabulado das reações adversas e 5.1).

Foram notificadas diminuições da DMO em doentes pediátricos. Em adolescentes infetados por VIH-1 (com idade compreendida entre os 12 e < 18 anos), os índices Z da DMO observados em indivíduos tratados com tenofovir disoproxil fumarato foram inferiores aos observados em indivíduos tratados com placebo. Em crianças infetadas por VIH-1 (com idade compreendida entre os 2 e os 15 anos), os índices Z da DMO observados em indivíduos que mudaram para tenofovir disoproxil fumarato foram inferiores aos observados em indivíduos que permaneceram no seu regime contendo

estavudina ou zidovudina (ver secções 4.4 e 5.1).

No estudo GS-US-104-0352, 89 doentes pediátricos infetados por VIH-1 com uma mediana de idade de 7 anos (intervalo de 2 a 15 anos) foram expostos ao tenofovir disoproxil fumarato durante uma mediana de 313 semanas. Quatro dos 89 doentes descontinuaram o tratamento devido a reações adversas consistentes com tubulopatia renal proximal. Sete doentes tinham valores da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada entre 70 e 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Entre estes, dois doentes apresentaram uma diminuição clinicamente significativa da TFG estimada durante o tratamento, que melhorou após a descontinuação do tenofovir disoproxil fumarato.

#### Outras populações especiais

Indivíduos com compromisso renal: Como o tenofovir disoproxil fumarato pode causar toxicidade renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da função renal em qualquer adulto com compromisso renal a receber Emtricitabina + Tenofovir Farnoz (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2). A utilização de Emtricitabina + Tenofovir Farnoz não é recomendada em indivíduos com idade inferior a 18 anos de idade com compromisso renal (ver secções 4.2 e 4.4).

Doentes coinfectados por VIH/VHB ou VHC: O perfil das reações adversas de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato num número limitado de doentes infetados por VIH que se encontravam coinfectados por VHB (n = 13) ou VHC (n = 26) no estudo GS-01-934 foi idêntico ao observado em doentes infetados por VIH sem coinfeção. No entanto, tal como seria de esperar nesta população de doentes, as elevações da AST e ALT ocorreram com maior frequência do que na generalidade da população infetada por VIH.

Exacerbações de hepatite após a descontinuação do tratamento: Em doentes infetados por VHB, ocorreram evidências clínicas e laboratoriais de hepatite após a interrupção da terapêutica (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED:

INFARMED, I.P.  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o indivíduo deve ser monitorizado para pesquisa de toxicidade (ver secção 4.8) e, se necessário, deve ser administrada terapêutica de suporte.

A hemodiálise pode remover até 30% da dose de emtricitabina e aproximadamente 10% da dose de tenofovir. Desconhece-se se a emtricitabina ou o tenofovir podem ser eliminados por diálise peritoneal.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.1.3. Medicamentos anti-infecciosos. Antivíricos.  
Antirretrovirais. Análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa (reversa).  
Código ATC: J05AR03

#### Mecanismo de ação

A emtricitabina é um análogo nucleosídeo da citidina. O tenofovir disoproxil fumarato é convertido in vivo em tenofovir, que é um análogo nucleosídeo monofosfatado (nucleótido) do monofosfato de adenosina. Ambos, emtricitabina e tenofovir, têm atividade que é específica para os vírus da imunodeficiência humana (VIH-1 e VIH-2) e

vírus da hepatite B.

A emtricitabina e o tenofovir são fosforilados por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato, respetivamente. Estudos in vitro demonstraram que ambos, emtricitabina e tenofovir, podem ser totalmente fosforilados quando ambos estão presentes nas células. A emtricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato inibem competitivamente a transcriptase reversa do VIH-1, por terminação da cadeia de ADN.

Ambos, a emtricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato são fracos inibidores das ADN polimerases dos mamíferos e não houve evidência de toxicidade mitocondrial, in vitro e in vivo.

#### Atividade antiviral in vitro

Uma atividade antiviral sinérgica foi observada, in vitro, com a associação de emtricitabina e tenofovir. Observaram-se efeitos de aditivos a sinérgicos em estudos de associação com inibidores da protease, e com análogos nucleosídeos e não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa do VIH.

#### Resistência

In vitro: Foi observada resistência in vitro e em alguns doentes infetados por VIH-1 devido ao desenvolvimento da mutação M184V/I associada à emtricitabina ou da mutação K65R associada ao tenofovir. Os vírus com a mutação M184V/I de resistência à emtricitabina apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas mantiveram a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir e zidovudina. A mutação K65R pode também ser selecionada pelo abacavir ou didanosina e resulta numa suscetibilidade reduzida a estes fármacos e à lamivudina, à emtricitabina e ao tenofovir. Em doentes que tenham estirpes de VIH-1 com a mutação K65R deve evitar-se o uso de tenofovir disoproxil fumarato. Além disso, foi selecionada pelo tenofovir uma substituição K70E na transcriptase reversa do VIH-1 que resulta em suscetibilidade reduzida de baixo nível ao abacavir, emtricitabina, lamivudina e ao tenofovir. As estirpes de VIH-1 com 3 ou mais mutações da transcriptase reversa associadas a análogos da timidina (TAMs) que incluíam quer a M41L ou L210W apresentaram suscetibilidade reduzida ao tenofovir

disoproxil fumarato.

Tratamento do VIH-1 in vivo: Num estudo clínico aberto aleatorizado (GS-01-934) em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia, foi efetuada a genotipagem em isolados do VIH-1 plasmático de todos os doentes com ARN VIH > 400 cópias/ml confirmado às semanas 48, 96 ou 144 ou no momento da descontinuação precoce do medicamento em estudo. À semana 144:

- A mutação M184V/I desenvolveu-se em 2/19 (10,5%) dos isolados analisados de doentes no grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz e em 10/29 (34,5%) dos isolados analisados do grupo de lamivudina/zidovudina/efavirenz ( $p < 0,05$ , Teste Exato de Fisher comparando o grupo de emtricitabina+tenofovir disoproxil fumarato ao grupo de lamivudina/zidovudina entre todos os doentes).
- Nenhum vírus analisado continha a mutação K65R ou K70E.
- Desenvolveu-se resistência genotípica ao efavirenz, predominantemente a mutação K103N, no vírus de 13/19 (68%) doentes no grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz e no vírus de 21/29 (72%) doentes no grupo comparativo.

Profilaxia pré-exposição in vivo: Foram analisadas amostras de plasma de indivíduos não infetados por VIH-1 que participaram em 2 estudos clínicos (iPrEX e Partners PrEP) para 4 variantes do VIH-1 que expressavam substituições de aminoácidos (isto é, K65R, K70E, M184V e M184I) que potencialmente conferem resistência ao tenofovir ou à emtricitabina. No estudo clínico iPrEX, não foram detetadas variantes do VIH-1 que expressassem as mutações K65R, K70E, M184V ou M184I no momento da seroconversão nos indivíduos que ficaram infetados por VIH-1 após a inclusão no estudo. Em 3 dos 10 indivíduos que apresentavam infeção aguda por VIH-1 à data da inclusão no estudo, foram detetadas as mutações M184I e M184V no VIH em 2 dos 2 indivíduos no grupo de Emtricitabina + Tenofovir e em 1 dos 8 indivíduos no grupo do placebo.

No estudo clínico Partners PrEP, não foram detetadas variantes do VIH-1 que expressassem a K65R, K70E, M184V ou M184I no momento da seroconversão entre indivíduos que ficaram infetados por VIH-1 durante o estudo. Em 2 dos 14 indivíduos

que apresentavam infeção aguda por VIH no momento da inclusão no estudo, foi detetada a mutação K65R em 1 dos 5 indivíduos no grupo de tenofovir disoproxil 245 mg (fumarato) e a mutação M184V (associada a resistência à emtricitabina) em 1 dos 3 indivíduos no grupo de Emtricitabina + Tenofovir.

#### Dados clínicos

Tratamento da infeção por VIH-1: Num estudo clínico aberto aleatorizado (GS-01-934), doentes adultos sem terapêutica antirretroviral prévia infetados por VIH-1 receberam ou um regime de emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato e efavirenz uma vez ao dia (n = 255) ou uma associação de dose fixa de lamivudina e zidovudina administrada duas vezes ao dia e efavirenz uma vez ao dia (n = 254). Os doentes no grupo de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato receberam Emtricitabina + Tenofovir e efavirenz desde a semana 96 à semana 144. No início do estudo os grupos aleatorizados tinham um valor mediano de ARN VIH-1 plasmático (5,02 e 5,00 log<sub>10</sub> cópias/ml) e contagem de células CD4 (233 e 241 células/mm<sup>3</sup>) semelhantes. O objetivo de eficácia primário para este estudo foi o alcance e manutenção de concentrações confirmadas de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml ao longo das 48 semanas. Análises secundárias de eficácia ao longo das 144 semanas incluíram a proporção de doentes com concentrações de ARN VIH-1 < 400 ou < 50 cópias/ml e alterações dos valores iniciais na contagem de células CD4.

Os dados do objetivo primário às 48 semanas revelaram que a associação de emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato e efavirenz apresentou eficácia antiviral superior quando comparada com a associação fixa de lamivudina e zidovudina com efavirenz como demonstrado na Tabela 4. Os dados do objetivo secundário às 144 semanas estão igualmente apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Dados de eficácia às 48 e 144 semanas do estudo GS-01-934 no qual a emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato e efavirenz foram administrados em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia com infeção por VIH-1

	GS-01-934 Tratamento para 48 semanas	GS-01-934 Tratamento para 144 semanas
--	---	--

	Emtricitabina+ tenofovir disoproxil fumarato+efavirenz	Lamivudina+ zidovudina+ efavirenz	Emtricitabina+ tenofovir disoproxil fumarato+efavirenz*	Lamivudina+ zidovudina+ efavirenz
ARN VIH-1 < 400 cópias/ml (TPRV)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
Valor p	0,002**		0,004**	
% da diferença (IC 95%)	11% (4% a 19%)		13% (4% a 22%)	
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (TPRV)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
Valor p	0,021**		0,082**	
% da diferença (IC 95%)	9% (2% a 17%)		8% (-1% a 17%)	
Mudança média no valor inicial da contagem de células CD4 (células/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
Valor p	0,002a		0,089a	
Diferença (IC 95%)	32 (9 a 55)		41 (4 a 79)	

\* Doentes a receber emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato e efavirenz receberam Emtricitabina + Tenofovir e efavirenz desde a semana 96 à semana 144

\*\* Valor p baseado no teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado para contagem de células CD4 no início do estudo TPRV = Tempo de Perda de Resposta Viroológica  
a: Teste de Van Elteren

Num estudo clínico aleatorizado (M02-418), 190 adultos sem terapêutica antirretroviral prévia receberam terapêutica com emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, uma vez por dia, em associação com lopinavir/ritonavir tomado uma ou duas vezes por dia. Às 48 semanas, 70% e 64% dos doentes apresentaram ARN VIH-1 < 50 cópias/ml com os regimes diários de lopinavir/ritonavir uma e duas vezes por dia, respetivamente. As alterações médias na contagem inicial de células CD4 foram de +185 células/mm<sup>3</sup> e +196 células/mm<sup>3</sup>, respetivamente.

Experiência clínica limitada em doentes coinfectados por VIH e VHB sugere que o tratamento com emtricitabina ou tenofovir disoproxil fumarato em terapêutica de associação de antirretrovirais para controlar a infeção por VIH resulta numa redução de

ADN VHB (redução de 3 log<sub>10</sub> ou redução de 4 a 5 log<sub>10</sub>, respetivamente) (ver secção 4.4).

Profilaxia pré-exposição: O estudo iPrEx (CO-US-104-0288) avaliou Emtricitabina + Tenofovir ou placebo em 2.499 homens não infetados por VIH (ou mulheres transgénero) que mantinham relações sexuais com homens e que eram considerados de elevado risco para a infeção por VIH. Os indivíduos foram seguidos por 4.237 pessoas-ano. As características iniciais estão resumidas na Tabela 5.

**Tabela 5: População do estudo CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	Placebo (n = 1248)	Emtricitabina + Tenofovir (n = 1251)
Idade (anos), Média (DP)	27 (8,5)	27 (8,6)
Raça, N (%)		
Negros/Afro-americanos	97 (8)	117 (9)
Caucasianos	208 (17)	223 (18)
Mistos/Outros	878 (70)	849 (68)
Asiáticos	65 (5)	62 (5)
Etnia hispânica/latina, N (%)	906 (73)	900 (72)
Fatores de risco sexual no rastreio		
Número de parceiros nas 12 semanas anteriores, Média (DP)	18 (43)	18 (35)
URAI nas 12 semanas anteriores, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI com parceiro infetado por VIH (ou estado de infeção desconhecido) nos 6 meses anteriores, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Envolvimento em sexo transacional nos últimos 6 meses, N (%)	510 (41)	517 (41)
Parceiro infetado por VIH nos últimos 6 meses, N (%)	32 (3)	23 (2)
Serorreatividade à sífilis, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Infeção sérica por vírus Herpes Simplex Tipo 2, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Positividade para esterase leucocitária na urina, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = sexo anal recetivo desprotegido

A incidência da seroconversão para o VIH global e no subgrupo que reportou sexo anal recetivo desprotegido é apresentada na Tabela 6. A eficácia esteve fortemente correlacionada com a adesão, tal como avaliado pela deteção dos níveis plasmáticos ou intracelulares do fármaco num estudo de caso- controlo (Tabela 7).

Tabela 6: Eficácia no estudo CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	Emtricitabina + Tenofovir	Valor de p, b
<b>Análise mITT</b>			
Seroconversões/N	83/1217	48/1224	0,002
Redução do risco relativo (IC 95%) <sup>b</sup>	42% (18%, 60%)		
<b>URAI até 12 semanas antes do rastreio, análise mITT</b>			
Seroconversões/N <sup>b</sup>	72/753	34/732	0,0349
Redução do risco relativo (IC 95%)	52% (28%, 68%)		

a Valores de p por meio do teste logrank. O valor de p para URAI refere-se à hipótese nula de que a eficácia era diferente entre estratos do subgrupo (URAI, não URAI).

b Redução do risco relativo calculada por mITT com base na incidência de seroconversão, ou seja, que ocorria após o início até à primeira visita após o tratamento (aproximadamente 1 mês depois da última dispensa do medicamento do estudo).

**Tabela 7: Eficácia e adesão no estudo CO-US-104-0288 (iPrEx, análise de caso-controlo correspondente)**

Coorte	Fármaco detetado	Fármaco não detetado	Redução do risco relativo (IC 95% bilateral) <sup>a</sup>
Indivíduos positivos para VIH	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Indivíduos negativos para VIH do grupo controlo	63 (44%)	81 (56%)	—

a Redução do risco relativo calculada a partir da incidência de seroconversão (após o início) no período de tratamento em dupla ocultação e ao longo do período de seguimento de 8 semanas. Só foram avaliadas amostras de indivíduos aleatorizados para o grupo de Emtricitabina + Tenofovir para determinação dos níveis detetáveis de TDF-DP plasmáticos ou intracelulares.

O estudo clínico Partners PrEP (CO-US-104-0380) avaliou Emtricitabina + Tenofovir, tenofovir disoproxil 245 mg (fumarato) ou placebo em 4.758 indivíduos não infetados por VIH do Quênia ou Uganda que eram casais heterossexuais serodiscordantes. Os indivíduos foram seguidos por 7.830 pessoas-ano. As características iniciais estão resumidas na Tabela 8.

Tabela 8: População do estudo CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1584)	Tenofovir disoproxil 245 mg (fumarato)	Emtricitabina + Tenofovir (n

		(n = 1584)	= 1579)
Idade (anos), mediana (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Sexo, N (%)			
Masculino	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Feminino	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Características-chave do casal, N (%) ou mediana (Q1, Q3)			
Casado com o parceiro do estudo	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Número de anos a viver com o parceiro do estudo	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Número de anos com conhecimento do estado discordante	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

A incidência da seroconversão para o VIH é apresentada na Tabela 9. A taxa de seroconversão para o VIH-1 nos indivíduos do sexo masculino foi de 0,24/100 pessoas-ano de exposição ao Emtricitabina + Tenofovir e a taxa de seroconversão para o VIH-1 nos indivíduos do sexo feminino foi de 0,95/100 pessoas-ano de exposição ao Emtricitabina + Tenofovir. A eficácia esteve fortemente correlacionada com a adesão, tal como determinado pela deteção dos níveis plasmáticos ou intracelulares do fármaco e foi mais elevada entre os participantes do sub-estudo que receberam aconselhamento ativo para a adesão como indicado na Tabela 10.

Tabela 9: Eficácia no estudo CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	Tenofovir disoproxil 245 mg (fumarato)	Emtricitabina + Tenofovir
Seroconversões/Na	52/1578	17/1579	13/1576
Incidência por 100 pessoas-ano (IC 95%)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Redução do risco relativo (IC 95%)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

a Redução do risco relativo calculada para a coorte mITT com base na incidência de seroconversão (após o início). Foram realizadas comparações para os grupos do estudo ativo versus placebo.

Tabela 10: Eficácia e adesão no estudo CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Quantificação do fármaco em estudo	Número com deteção de tenofovir/Total de amostras (%)		Estimativa de risco para proteção contra o VIH-1: Deteção versus sem deteção de Tenofovir	
	Caso	Coorte	Redução do risco relativo (IC 95%)	Valor de p
Grupo FTC/tenofovir disoproxila	3/12 (25%)	375/465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Grupo tenofovir disoproxila	6/17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Sub-estudo de adesão	Participantes do sub-estudo de adesão b		Redução do risco relativo (IC 95%)	Valor de p
	Placebo	Tenofovir disoproxil 245 mg (fumarato)+Emtricitabina + Tenofovir		
Seroconversões/Nb	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

a 'Caso' = seroconversão para o VIH; 'Coorte' = 100 indivíduos selecionados aleatoriamente de cada um dos grupos de tenofovir disoproxil 245 mg (fumarato) e Emtricitabina + Tenofovir. Só foram avaliadas as amostras de Caso ou Coorte de indivíduos aleatorizados para tenofovir disoproxil 245 mg (fumarato) ou Emtricitabina + Tenofovir para determinação dos níveis detetáveis de tenofovir no plasma.

b Os participantes do sub-estudo foram sujeitos a monitorização de adesão ativa, por exemplo: visitas ao domicílio sem aviso prévio e contagem do número de comprimidos, bem como aconselhamento para melhorar a adesão ao fármaco em estudo.

#### População pediátrica

A segurança e a eficácia de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz em crianças com idade inferior a 12 anos de idade não foram estabelecidas.

#### Tratamento da infeção por VIH-1 na população pediátrica

Não existem estudos clínicos realizados com Emtricitabina + Tenofovir Farmoz na população pediátrica com infeção por VIH-1.

A eficácia e a segurança clínica de Emtricitabina + Tenofovir Farmoz foram estabelecidas a partir de estudos realizados com emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato quando administrados como agentes únicos.

#### Estudos com emtricitabina

Em lactentes e crianças com idade superior a 4 meses, a maioria dos doentes tratados com emtricitabina atingiu ou manteve a supressão completa de ARN VIH-1 plasmático

ao longo de 48 semanas (89% atingiu  $\leq 400$  cópias/ml e 77% atingiu  $\leq 50$  cópias/ml).

#### Estudos com tenofovir disoproxil fumarato

No estudo GS-US-104-0321, 87 doentes infetados por VIH-1, previamente tratados, com idade compreendida entre os 12 e < 18 anos, foram tratados com tenofovir disoproxil fumarato (n = 45) ou placebo (n = 42) em associação com uma terapêutica base otimizada (TBO) durante 48 semanas.

Devido às limitações do estudo, não se demonstrou um benefício do tenofovir disoproxil fumarato em relação ao placebo com base nos níveis plasmáticos de ARN VIH-1 na semana 24. Contudo, é de prever um benefício para a população adolescente com base na extrapolação dos dados em adultos e os dados farmacocinéticos comparativos (ver secção 5.2).

Em doentes que receberam tratamento com tenofovir disoproxil fumarato ou placebo, o índice Z médio da DMO ao nível da coluna lombar foi de -1,004 e de -0,809 e o índice Z médio da DMO do corpo inteiro foi respetivamente de -0,866 e de -0,584 em relação aos valores basais. As alterações médias na semana 48 (fim da fase com dupla ocultação) do índice Z médio da DMO ao nível da coluna lombar foram de -0,215 e de -0,165 e o índice Z médio da DMO do corpo inteiro foram de -0,254 e de -0,179, respetivamente, nos grupos do tenofovir disoproxil fumarato e placebo. A proporção média do aumento da DMO foi inferior no grupo do tenofovir disoproxil fumarato em comparação com o grupo do placebo. Na semana 48, seis adolescentes do grupo do tenofovir disoproxil fumarato e um adolescente do grupo do placebo apresentaram uma diminuição significativa da DMO ao nível da coluna lombar (definida como uma diminuição > 4%). Nos 28 doentes que receberam tratamento com tenofovir disoproxil fumarato durante 96 semanas, os índices Z da DMO diminuíram em -0,341 na coluna lombar e em -0,458 no corpo inteiro.

No estudo GS-US-104-0352, 97 doentes previamente tratados, com idade compreendida entre os 2 e < 12 anos e com supressão virológica estável em regimes contendo estavudina ou zidovudina, foram aleatorizados para substituir a estavudina ou a zidovudina por tenofovir disoproxil fumarato (n = 48) ou para continuar com o seu regime original (n = 49) durante 48 semanas. Na semana 48, 83% dos doentes do

grupo de tratamento com tenofovir disoproxil fumarato e 92% dos doentes do grupo de tratamento com estavudina ou zidovudina apresentaram concentrações de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml. A diferença na proporção de doentes que manteve < 400 cópias/ml na semana 48 foi influenciada principalmente por um número maior de descontinuações no grupo de tratamento com tenofovir disoproxil fumarato. Quando se excluíram os dados em falta, 91% dos doentes do grupo de tratamento com tenofovir disoproxil fumarato e 94% dos doentes do grupo de tratamento com estavudina ou zidovudina tinham concentrações de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml na semana 48.

Foram notificadas diminuições da DMO em doentes pediátricos. Em doentes que receberam tratamento com tenofovir disoproxil fumarato ou com estavudina ou com zidovudina, o índice Z médio da DMO ao nível da coluna lombar foi respetivamente de -1,034 e de -0,498 e o índice Z médio da DMO do corpo inteiro foi respetivamente de -0,471 e de -0,386, em relação aos valores basais. As alterações médias na semana 48 (fim da fase de aleatorização) do índice Z médio da DMO ao nível da coluna lombar foram de 0,032 e de 0,087 e o índice Z médio da DMO do corpo inteiro foram de -0,184 e -0,027, respetivamente nos grupos do tenofovir disoproxil fumarato e da estavudina ou zidovudina. A proporção média do aumento ósseo na coluna lombar na semana 48 foi semelhante no grupo de tratamento do tenofovir disoproxil fumarato e no grupo de tratamento da estavudina ou zidovudina. O aumento ósseo do corpo inteiro foi inferior no grupo de tratamento do tenofovir disoproxil fumarato em comparação com o grupo de tratamento da estavudina ou zidovudina. Um indivíduo tratado com tenofovir disoproxil fumarato e nenhum indivíduo tratado com estavudina ou zidovudina apresentou uma diminuição significativa da DMO ao nível da coluna lombar (> 4%) na semana 48. Nos 64 doentes que foram tratados com tenofovir disoproxil fumarato durante 96 semanas, os índices Z da DMO diminuíram em -0,012 na coluna lombar e em -0,338 no corpo inteiro. Os índices Z da DMO não foram ajustados em relação à altura e peso.

No estudo GS-US-104-0352, 4 de um total de 89 doentes pediátricos expostos ao tenofovir disoproxil fumarato descontinuaram o tratamento devido a reações adversas consistentes com tubulopatia renal proximal (exposição mediana a tenofovir disoproxil fumarato de 104 semanas).

#### Profilaxia pré-exposição na população pediátrica

Espera-se que a eficácia e a segurança de Emtricitabina + Tenofovir na profilaxia pré-exposição em adolescentes que aderem à dose diária sejam semelhantes às dos adultos com o mesmo nível de adesão. Os potenciais efeitos renais e ósseos da utilização a longo prazo de Emtricitabina + Tenofovir para profilaxia pré-exposição em adolescentes são desconhecidos (ver secção 4.4).

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

A bioequivalência de um comprimido revestido por película de Emtricitabina + Tenofovir com uma cápsula de 200 mg de emtricitabina e um comprimido revestido por película de 245 mg de tenofovir disoproxil fumarato foi estabelecida após a administração de uma dose única em jejum a indivíduos saudáveis. Após administração oral de Emtricitabina + Tenofovir, a indivíduos saudáveis, a emtricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato são rapidamente absorvidos e o tenofovir disoproxil fumarato é convertido em tenofovir.

As concentrações séricas máximas de emtricitabina e de tenofovir são observadas dentro de 0,5 a 3,0 horas após a administração em jejum. A administração de Emtricitabina + Tenofovir com os alimentos resultou num acréscimo de aproximadamente três quartos de hora para atingir a concentração máxima de tenofovir e com aumentos da AUC do tenofovir e C<sub>max</sub> de aproximadamente 35% e 15%, respetivamente, quando administrado com uma refeição rica em lípidos ou com uma refeição ligeira, comparativamente à administração em jejum. Recomenda-se que Emtricitabina + Tenofovir seja tomado preferencialmente com alimentos, de modo a otimizar a absorção do tenofovir.

##### Distribuição

Após a administração intravenosa o volume de distribuição foi aproximadamente de 1,4 l/kg e

800 ml/kg para a emtricitabina e tenofovir, respetivamente. Após administração oral de emtricitabina ou tenofovir disoproxil fumarato, a emtricitabina e o tenofovir são

largamente distribuídos no organismo. In vitro, a ligação da emtricitabina às proteínas plasmáticas foi < 4% e independente da concentração dentro do intervalo 0,02 a 200 µg/ml. In vitro, a ligação do tenofovir às proteínas plasmáticas ou às proteínas séricas foi inferior a 0,7 e 7,2%, respetivamente, acima do intervalo de concentração de tenofovir 0,01 a 25 µg/ml.

#### Biotransformação

O metabolismo da emtricitabina é limitado. A biotransformação da emtricitabina inclui a oxidação da metade tiol para formar os diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente 9% da dose) e a conjugação com o ácido glucorónico para formar o 2'-O-glucoronido (aproximadamente 4% da dose). Os estudos in vitro determinaram que nem o tenofovir disoproxil fumarato nem o tenofovir são substratos para as enzimas do CYP450. Nem a emtricitabina nem o tenofovir inibiram in vitro o metabolismo de fármacos mediado por qualquer uma das principais isoformas humanas do CYP450 envolvidas na biotransformação de fármacos. A emtricitabina também não inibiu a uridina-5'-difosfato glucoroniltransferase, a enzima responsável pela glucoronidação.

#### Eliminação

A emtricitabina é excretada principalmente pelos rins, sendo que aproximadamente 86% da dose foi recuperada na urina e aproximadamente 14% nas fezes. Treze por cento da dose de emtricitabina foi recuperada na urina na forma de três metabolitos. A depuração sistémica da emtricitabina foi, em média, 307 ml/min. O tempo de semivida de eliminação da emtricitabina, após administração oral, é de, aproximadamente, 10 horas.

O tenofovir é excretado principalmente pelo rim, por filtração e também pelo sistema de transporte tubular ativo sendo aproximadamente 70-80% da dose excretada na forma inalterada na urina após a administração intravenosa. A depuração aparente do tenofovir, em média, foi de aproximadamente 307 ml/min. A depuração renal foi estimada como sendo aproximadamente 210 ml/min, a qual excede a taxa de filtração glomerular. Isto indica que a secreção tubular ativa é uma parte importante da eliminação do tenofovir. Após a administração oral, o tempo de semivida de eliminação do tenofovir é de, aproximadamente, 12 a 18 horas.

#### Idosos

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos com emtricitabina ou tenofovir (administrado como tenofovir disoproxil fumarato) em idosos (com idade superior a 65 anos).

#### Sexo

A farmacocinética da emtricitabina e do tenofovir é idêntica em doentes do sexo masculino e feminino.

#### Etnia

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes relacionadas com a etnia para a emtricitabina. A farmacocinética de tenofovir (administrado como tenofovir disoproxil fumarato) não foi especificamente estudada em diferentes grupos étnicos.

#### População pediátrica

Não foram realizados estudos de farmacocinética com Emtricitabina + Tenofovir em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade). A farmacocinética no estado estacionário do tenofovir foi avaliada em 8 doentes adolescentes infetados por VIH-1 (com idades compreendidas entre os 12 e < 18 anos) com um peso corporal  $\geq 35$  kg e em 23 crianças infetadas por VIH-1 com idades compreendidas entre os 2 e < 12 anos. A exposição ao tenofovir atingida nestes doentes pediátricos que receberam doses orais diárias de tenofovir disoproxil 245 mg (fumarato) ou 6,5 mg de tenofovir disoproxil (fumarato) por kg de peso corporal até uma dose máxima de 245 mg foi semelhante às exposições atingidas nos adultos que receberam doses únicas diárias de tenofovir disoproxil 245 mg (fumarato). Não foram realizados estudos de farmacocinética com tenofovir disoproxil (fumarato) em crianças com menos de 2 anos de idade. De um modo geral, a farmacocinética da emtricitabina em lactentes, crianças e adolescentes (com idades compreendidas entre os 4 meses e os 18 anos) é idêntica à verificada em adultos.

Espera-se que a farmacocinética da emtricitabina e do tenofovir (administrado como tenofovir

disoproxil fumarato) seja idêntica em adolescentes infetados e não infetados por VIH-1, com base em exposições semelhantes à emtricitabina e tenofovir verificadas em adolescentes e adultos infetados por VIH-1, e em adultos infetados e não infetados por VIH-1.

#### Compromisso renal

Estão disponíveis dados farmacocinéticos limitados para a emtricitabina e para o tenofovir após a administração concomitante das formulações separadas ou na forma de Emtricitabina + Tenofovir Farnoz em doentes com compromisso renal. Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados principalmente após a administração de doses únicas de 200 mg de emtricitabina ou 245 mg de tenofovir disoproxil a indivíduos não infetados por VIH com graus variáveis de compromisso renal. O grau de compromisso renal foi definido de acordo com os níveis basais de depuração da creatinina (ClCr) (função renal normal quando a ClCr > 80 ml/min; compromisso renal ligeiro se ClCr = 50-79 ml/min; compromisso renal moderado se ClCr = 30-49 ml/min e compromisso renal grave se ClCr = 10-29 ml/min).

A exposição média ao fármaco (%CV) emtricitabina aumentou de 12 µg•h/ml (25%) em indivíduos com a função renal normal, para 20 µg•h/ml (6%), 25 µg•h/ml (23%) e 34 µg•h/ml (6%), em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente. A exposição média ao fármaco (%CV) tenofovir aumentou de 2.185 ng•h/ml (12%) em indivíduos com a função renal normal, para 3.064 ng•h/ml (30%), 6.009 ng•h/ml (42%) e 15.985 ng•h/ml (45%), em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente.

Nos doentes infetados por VIH-1 com compromisso renal moderado, espera-se que o aumento do intervalo entre doses de Emtricitabina + Tenofovir Farnoz resulte numa concentração máxima plasmática mais elevada e menores níveis de C<sub>min</sub>, em comparação com doentes com função renal normal. Em indivíduos com doença renal em fase terminal (End Stage Renal Disease - ESRD) necessitando de hemodiálise, a exposição aos fármacos entre diálise aumentou substancialmente durante 72 horas para 53 µg•h/ml (19%) de emtricitabina e, durante 48 horas para 42.857 ng•h/ml (29%) de tenofovir.

Foi realizado um pequeno estudo clínico para avaliar a segurança, atividade antiviral e a farmacocinética do tenofovir disoproxil fumarato em associação com emtricitabina em doentes infetados por VIH com compromisso renal. Um subgrupo de doentes com níveis basais de depuração da creatinina entre 50 e 60 ml/min, com uma administração diária, apresentou um aumento de 2-4 vezes na exposição ao tenofovir e um agravamento da função renal.

A farmacocinética da emtricitabina e do tenofovir (administrado como tenofovir disoproxil fumarato) em doentes pediátricos com compromisso renal não foi estudada. Não existem dados disponíveis para que sejam feitas recomendações posológicas (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Compromisso hepático

A farmacocinética de Emtricitabina + Tenofovir não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático.

A farmacocinética da emtricitabina não foi estudada em indivíduos não infetados por VHB com diferentes graus de insuficiência hepática. De um modo geral, a farmacocinética da emtricitabina em indivíduos infetados por VHB foi idêntica à verificada em indivíduos saudáveis e doentes infetados por VIH.

Uma dose única de 245 mg de tenofovir disoproxil foi administrada a indivíduos não infetados por VIH com diferentes graus de compromisso hepático definidos de acordo com a classificação Child-Pugh-Turcotte (CPT). A farmacocinética do tenofovir não foi substancialmente alterada nos indivíduos com compromisso hepático sugerindo que não é necessário um ajuste da posologia nestes indivíduos. Os valores médios (%CV) da  $C_{max}$  e  $AUC_{0-\infty}$  do tenofovir foram 223 ng/ml (34,8%) e 2.050 ng•h/ml (50,8%), respetivamente, em indivíduos normais comparativamente com 289 ng/ml (46,0%) e 2.310 ng•h/ml (43,5%) em indivíduos com compromisso hepático moderado, 305 ng/ml (24,8%) e 2.740 ng•h/ml (44,0%) em indivíduos com compromisso hepático grave.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Emtricitabina: Os dados não clínicos com a emtricitabina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Tenofovir disoproxil fumarato: Os estudos não clínicos de farmacologia de segurança com tenofovir disoproxil fumarato não revelam riscos especiais para o ser humano. Os estudos de toxicidade de dose repetida em ratos, cães e macacos sujeitos a níveis de exposição superiores ou análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, incluem toxicidade renal e óssea e uma diminuição na concentração sérica de fosfato. A toxicidade óssea foi diagnosticada como osteomalacia (macacos) e redução da DMO (ratos e cães). A toxicidade óssea em ratos e cães adultos jovens ocorreu em exposições  $\geq 5$  vezes a exposição em doentes pediátricos ou adultos; a toxicidade óssea ocorreu em macacos jovens infetados em exposições muito elevadas após administração subcutânea ( $\geq 40$  vezes a exposição em doentes). As descobertas dos estudos realizados em ratos e em macacos indicam que houve uma diminuição na absorção intestinal de fosfato relacionada com a substância com potencial redução secundária na DMO.

Os estudos de genotoxicidade revelaram resultados positivos no ensaio de célula de linfoma de ratinhos in vitro, resultados equívocos numa das estirpes usadas no teste de Ames e resultados fracamente positivos num teste de UDS em hepatócitos primários do rato. Contudo, os resultados foram negativos num ensaio de micronúcleo de medula óssea do ratinho in vivo.

Os estudos de carcinogenicidade por via oral em ratos e ratinhos apenas revelaram uma baixa incidência de tumores duodenais numa dose extremamente alta em ratinhos. Estes tumores não são, provavelmente, relevantes para os humanos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não demonstraram efeitos nos parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou nos parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir disoproxil fumarato reduziu o índice de viabilidade e o peso das crias num estudo de toxicidade peri- e pós-natal a doses tóxicas para o animal materno.

Associação de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato: Os estudos de genotoxicidade e de toxicidade de dose repetida com um mês ou menos efetuados com a associação destes dois componentes não revelaram nenhuma exacerbação dos efeitos toxicológicos, em comparação com os estudos dos componentes separados.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Croscarmelose sódica

Lactose mono-hidratada

Estearato de magnésio

Celulose microcristalina

Amido pré-gelificado

Película de revestimento:

Hipromelose

Lactose mono-hidratada

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina

Laca de alumínio indigotina (E132)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz 200 mg + 245 mg comprimidos revestidos por película em blister:

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Emtricitabina + Tenofovir Farmoz 200 mg + 245 mg comprimidos revestidos por película em frasco:

Após abertura os comprimidos deverão ser utilizados no prazo de 60 dias.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens com blisters de Alu-Alu contendo 30 e 90 comprimidos revestidos por película.

Embalagens com 1 frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) contendo 30 comprimidos revestidos por película e embalagens contendo 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, n.º 2, Abrunheira  
2710-089, Sintra  
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE  
INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO