

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 (equivalente a 300,7 mg de tenofovir disoproxil succinato ou 136 mg de tenofovir).

### Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimido).

Os comprimidos revestidos por película de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. são de cor azul, em forma oval, biconvexos e com as dimensões 20 mm x 10 mm.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

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

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da infeção por VIH.

#### Posologia

*Adultos:* Um comprimido, uma vez por dia.

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

Se ocorrer a omissão de uma dose de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. no período de 12 horas após a hora em que esta é habitualmente administrada, Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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/aenofovir disoproxil Krka 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 disoproxil Krka d.d., deve ser administrado outro comprimido. Se ocorrer vômito 1 hora após a administração de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., 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). Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 indivíduos com compromisso renal**

	<b>Tratamento da infeção por VIH-1</b>
Compromisso renal ligeiro (ClCr 50-80 ml/min)	Dados limitados de estudos clínicos apoiam a administração uma vez por dia de emtricitabina/tenofovir disoproxil (ver secção 4.4).
Compromisso renal moderado (ClCr 30-49 ml/min)	A administração de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. em intervalos de 48 horas é recomendada, com base em dados de modelos farmacocinéticos de dose única para a emtricitabina e o tenofovir disoproxil em indivíduos não infetados por VIH com graus variáveis de compromisso renal (ver secção 4.4).
Compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) e doentes sujeitos a hemodiálise	Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. não está recomendado porque não podem ser obtidas as reduções de dose adequadas com o comprimido de associação de dose fixa.

*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 disoproxil em crianças com idade inferior a 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas (ver secção 5.2).

#### Modo de administração

Administração por via oral. Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. deve ser administrado preferencialmente com alimentos.

Os comprimidos de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. podem ser desintegrados em, aproximadamente, 100 ml de água, sumo de laranja ou sumo de uva e administrados imediatamente.

### **4.3 Contraindicações**

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

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Geral

*Transmissão do VIH:* Embora uma supressão virológica efectiva 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 de acordo com as orientações nacionais.

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

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

#### 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 coinfetados pelo vírus da hepatite B (VHB) ou pelo vírus da hepatite C (VHC).

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*, em baixo.

O tenofovir (disoproxil) 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 disoproxil não foram especificamente estabelecidas em doentes com infeção crónica por VHB.

A descontinuação do tratamento com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. em doentes infetados por VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Os doentes infetados por VHB que descontinuarem o tratamento com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 disoproxil 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 disoproxil Krka d.d. 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

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 (ver secção 4.8).

Antes de iniciar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. para o tratamento da infeção por VIH-1, 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.

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 disoproxil Krka d.d., 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 disoproxil Krka d.d. 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 disoproxil Krka d.d. 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 disoproxil 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 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 disoproxil Krka d.d. 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 disoproxil Krka d.d.. A utilização de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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).

#### 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.

Num estudo clínico controlado com a duração de 144 semanas que comparou o tenofovir disoproxil 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. 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 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.

#### 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 por VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da 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), 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 disoproxil Krka d.d. 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 disoproxil Krka d.d. deve ser evitada concomitantemente ou pouco tempo após a utilização de medicamentos nefrotóxicos (ver secção 4.5). Caso seja inevitável a utilização concomitante de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. e 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 e com fatores de risco para disfunção renal. Se Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 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 com um inibidor da protease potenciado deve ser cuidadosamente avaliada. Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos que contêm emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida ou outros análogos da citidina, como a lamivudina (ver secção 4.5). Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. não deve ser administrado concomitantemente com adefovir dipivoxil.

#### *Utilização com ledipasvir e sofosbuvir*

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

A segurança de tenofovir disoproxil quando coadministrado com ledipasvir/sofosbuvir 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 concomitantemente com tenofovir disoproxil e um inibidor da protease do VIH potenciado devem ser monitorizados para deteção de reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil.

#### *Coadministração de tenofovir disoproxil 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 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 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 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 disoproxil Krka d.d. seja administrado com um terceiro análogo nucleosídeo.

#### Idosos

Emtricitabina/tenofovir disoproxil 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 disoproxil Krka d.d. nestes indivíduos deve ser efetuada com precaução.

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contém lactose mono-hidratada. Portanto, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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

Uma vez que Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contém emtricitabina e tenofovir disoproxil, as interações que foram identificadas com estes medicamentos individualmente podem ocorrer com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. 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 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 com outros medicamentos, é baixo.

#### Utilização concomitante não recomendada

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

*Didanosina:* A coadministração de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 disoproxil Krka d.d. 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 disoproxil Krka d.d. 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 disoproxil 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 os componentes individuais de emtricitabina/tenofovir disoproxil e outros medicamentos**

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>ANTI-INFECIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirais</b>		
<b>Inibidores da protease</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 a ↓ 3) $C_{max}$ : ↓ 28% (↓ 50 a ↑ 5) $C_{min}$ : ↓ 26% (↓ 46 a ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% $C_{max}$ : ↑ 34% $C_{min}$ : ↑ 29%	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	Interação não estudada.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% $C_{min}$ : ↑ 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.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 a ↑ 38) $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 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.	
<b>NRTIs</b>		
Didanosina/Tenofovir disoproxil	A coadministração de tenofovir disoproxil 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. A coadministração de tenofovir disoproxil 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 tem sido associada a notificações de taxas elevadas de falência virológica com as	Não se recomenda a coadministração de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. e didanosina (ver secção 4.4).



<b>Medicamento por áreas terapêuticas</b>	<b>Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)</b>	<b>Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
	várias associações testadas para o tratamento da infeção por VIH-1.	
Didanosina/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Lamivudina/Tenofovir disoproxil	Lamivudina: AUC: ↓ 3% (↓ 8% a ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 a ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 a ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 a ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Lamivudina e Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. não devem ser administrados concomitantemente (ver secção 4.4).
Efavirenz/Tenofovir disoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 a ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 a ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 a ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 a ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	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	Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 a ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13 a ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 a ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 a ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	Adefovir dipivoxil e Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. não devem ser administrados concomitantemente (ver secção 4.4).
<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 (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 a ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68% (↑ 54 a ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118% (↑ 91 a ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 34 a ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63% (↑ 45 a ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45% (↑ 27 a ↑ 64) Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47% (↑ 37 a ↑ 58)	O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e atazanavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de ledipasvir/sofosbuvir e de um potenciador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida. A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente, se não estiverem disponíveis outras alternativas (ver secção 4.4).

<b>Medicamento por áreas terapêuticas</b>	<b>Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)</b>	<b>Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
	C <sub>min</sub> : ↑ 47% (↑ 38 a ↑ 57)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 a ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 a ↓ 25) GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34 a ↑ 63)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 a ↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64% (↑ 54 a ↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59% (↑ 49 a ↑ 70)</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e darunavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil 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>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 a ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 a ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 a ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 a ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 a ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 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, 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 (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔</p>	<p>Não é recomendado ajuste posológico. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças</p>

<b>Medicamento por áreas terapêuticas</b>	<b>Efeitos sobre os níveis dos fármacos</b> <b>Alteração média em percentagem da AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)</b>	<b>Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
	C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 a ↑ 50) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91% (↑ 74 a ↑ 110)	renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 a ↑ 10) GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 a ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% (↑ 8 a ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Não é necessário ajuste posológico.
Ribavirina/Tenofovir disoproxil	Ribavirina: AUC: ↑ 26% (↑ 20 a ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 11 a ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Não é necessário ajuste posológico da ribavirina.
<b>Agentes antivirais contra o vírus herpes</b>		
Famciclovir/Emtricitabina	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 a ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 22 a ↑ 11) C <sub>min</sub> : NC Emtricitabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 a ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 20 a ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Não é necessário ajuste posológico de famciclovir.
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifampicina/Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 a ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16% (↓ 22 a ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15% (↓ 12 a ↓ 9)	Não é necessário ajuste posológico.
<b>CONTRACETIVOS ORAIS</b>		
Norgestinato/Etinilestradiol/ Tenofovir disoproxil	Norgestinato: AUC: ↓ 4% (↓ 32 a ↑ 34)	Não é necessário ajuste posológico de

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 27 a ↑ 24) C <sub>min</sub> : NC Ethinilestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 a ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13 a ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9 a ↑ 6)	norgestimato/etinilestradiol.
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/Emtricitabina	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 a ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↓ 3 a ↑ 9) C <sub>min</sub> : NC Emtricitabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 a ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17 a ↓ 5) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 a ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	Não é necessário ajuste posológico de tacrolimus.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona/Tenofovir disoproxil	Metadona: AUC: ↑ 5% (↓ 2 a ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 a ↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	Não é necessário ajuste posológico de metadona.

NC = Não calculado.

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

<sup>2</sup> O metabolito circulante predominante do sofosbuvir.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300-1.000 gravidezes expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal associadas à emtricitabina e tenofovir disoproxil. Os estudos da emtricitabina e do tenofovir disoproxil em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Por este motivo, a utilização de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. pode ser considerada durante a gravidez, se necessário.

##### Amamentação

A emtricitabina e o tenofovir são excretados no leite humano. Existe informação insuficiente sobre os efeitos da emtricitabina e do tenofovir em recém-nascidos/lactentes. Por este motivo, Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. não deve ser utilizado durante a amamentação. Como regra geral, recomenda-se que as mulheres 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 disoproxil em humanos. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos de emtricitabina ou tenofovir disoproxil 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.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

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

##### Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas consideradas no mínimo, como possivelmente relacionadas com o tratamento com tenofovir disoproxil e emtricitabina, 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 a tenofovir disoproxil e emtricitabina baseado em estudo clínico e experiência pós-comercialização**

Frequência	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>		
Frequentes:	neutropenia	
Pouco frequentes:	anemia <sup>2</sup>	
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>		
Frequentes:	reação alérgica	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>		
Muito frequentes:		hipofosfatemia <sup>1</sup>
Frequentes:	hiperglicemia, hipertrigliceridemia	
Pouco frequentes:		hipocaliemia <sup>1</sup>
Raros:		acidose láctica
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>		
Frequentes:	insónia, sonhos anormais	
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>		
Muito frequentes:	cefaleias	tonturas
Frequentes:	tonturas	cefaleias
<i>Doenças gastrointestinais:</i>		
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
<i>Afeções hepatobiliares:</i>		
Frequentes:	elevação da aspartato aminotransferase sérica (AST) e/ou da alanina aminotransferase (ALT), hiperbilirrubinemia	elevação das transaminases
Raros:		esteatose hepática, hepatite
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>		
Muito frequentes:		erupção cutânea

<b>Frequência</b>	<b>Emtricitabina</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
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
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>		
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>
<i>Doenças renais e urinárias:</i>		
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
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>		
Muito frequentes:		astenia
Frequentes:	dor, astenia	

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

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

<sup>3</sup> 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. 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 nos estudos clínicos controlados aleatorizados e no programa de acesso alargado (n=7.319).

#### Descrição de reações adversas selecionadas

**Compromisso renal:** Como Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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. Contudo, em alguns doentes infetados por VIH-1, as diminuições da depuração da creatinina não se resolveram completamente apesar da interrupção do tenofovir disoproxil. 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 (ver secção 4.4).

**Interação com didanosina:** A administração concomitante de tenofovir disoproxil 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 por VIH com deficiência imunológica grave à data de início da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves), 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

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. não é recomendado nesta população (ver secção 4.2).

#### Outras populações especiais

*Indivíduos com compromisso renal:* Como o tenofovir disoproxil pode causar toxicidade renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da função renal em qualquer indivíduo com compromisso renal tratado com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

*Doentes coinfectados por VIH/VHB ou VHC:* O perfil das reações adversas de emtricitabina e tenofovir disoproxil 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 sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### **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: Antivirais para uso sistémico; antivirais para o tratamento de infeções por VIH, associações. Código ATC: J05AR03

#### Mecanismo de ação

A emtricitabina é um análogo nucleosídeo da citidina. O tenofovir disoproxil 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 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. 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 com 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.

*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/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 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/efavirenz e no vírus de 21/29 (72%) doentes no grupo comparativo.

#### Dados clínicos

Num estudo clínico aberto aleatorizado (GS-01-934), doentes sem terapêutica antirretroviral prévia infetados por VIH-1 receberam ou um regime de emtricitabina, tenofovir disoproxil 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 receberam emtricitabina/tenofovir disoproxil 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  $\log_{10}$  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 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 e efavirenz foram administrados em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia com infecção por VIH-1**

	<b>GS-01-934 Tratamento para 48 semanas</b>		<b>GS-01-934 Tratamento para 144 semanas</b>	
	Emtricitabina+ tenofovir disoproxil+efavirenz	Lamivudina+ zidovudina+efavirenz	Emtricitabina+ tenofovir disoproxil+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	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Diferença (IC 95%)	32 (9 a 55)		41 (4 a 79)	

\* Doentes a receber emtricitabina, tenofovir disoproxil e efavirenz receberam emtricitabina/tenofovir disoproxil 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, 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 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).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de emtricitabina/tenofovir disoproxil em crianças com idade inferior a 18 anos de idade não foram estabelecidas. A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com emtricitabina/tenofovir disoproxil em um ou mais

subgrupos da população pediátrica para o tratamento da infecção por VIH-1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A bioequivalência de um comprimido revestido por película de emtricitabina/tenofovir disoproxil com uma cápsula de 200 mg de emtricitabina e um comprimido revestido por película de 245 mg de tenofovir disoproxil foi estabelecida após a administração de uma dose única em jejum a indivíduos saudáveis. Após administração oral de emtricitabina/tenofovir disoproxil, a emtricitabina e o tenofovir disoproxil são rapidamente absorvidos e o tenofovir disoproxil 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 disoproxil 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  $C_{max}$  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 disoproxil Krka d.d. 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, 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 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 foi estimada em 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 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 não foi especificamente estudada em diferentes grupos étnicos.

### População pediátrica

Não foram realizados estudos de farmacocinética com emtricitabina/tenofovir disoproxil 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 ou 6,5 mg de tenofovir disoproxil 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. Não foram realizados estudos de farmacocinética com tenofovir disoproxil 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.

### 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 disoproxil 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (25%) em indivíduos com a função renal normal, para 20  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (6%), 25  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (23%) e 34  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (6%), em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente. A exposição média ao fármaco (%CV) tenofovir aumentou de 2.185  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (12%) em indivíduos com a função renal normal, para 3.064  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (30%), 6.009  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (42%) e 15.985  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (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 disoproxil resulte numa concentração máxima plasmática mais elevada e menores níveis de  $C_{\min}$ , 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 aumentaram substancialmente durante 72 horas para 53  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (19%) de emtricitabina e, durante 48 horas para 42.857  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (29%) de tenofovir.

Foi realizado um pequeno estudo clínico para avaliar a segurança, atividade antiviral e a farmacocinética do tenofovir disoproxil 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.

### Compromisso hepático

A farmacocinética de emtricitabina/tenofovir disoproxil 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 infectados por VHB foi idêntica à verificada em indivíduos saudáveis e doentes infectados por VIH.

Uma dose única de 245 mg de tenofovir disoproxil foi administrada a indivíduos não infectados 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:* Os estudos não clínicos de farmacologia de segurança com tenofovir disoproxil 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 infectados 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 alterações nos parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou nos parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir disoproxil 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:* 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 FARMACÉUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

*Núcleo do comprimido:*

Amido pré-gelificado

Croscarmellose sódica

Lactose mono-hidratada

Celulose microcristalina

Fumarato sódico de estearilo

Ácido esteárico

*Película de revestimento:*

Hipromelose 5 cP

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol

Laca de alumínio de indigo carmim (E132)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos

Validade após primeira abertura do frasco: 1 mês

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

*Blisters*

Não conservar acima de 30°C.

Conservar no blister de origem para proteger da humidade e da luz.

*Frasco de PEAD*

Não conservar acima de 30°C.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade e da luz.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

*Blisters*

Blisters de OPA/Alu/PE+DES-Alu

Apresentações: 28 e 84 comprimidos revestidos por película.

*Frasco de PEAD*

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno com um exsicante de sílica gel integrado.

Apresentações: 30 comprimidos revestidos por película (1x30) e 90 comprimidos revestidos por película (3x30)

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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

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

*Blisters*

28 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1182/001

84 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1182/003

*Frasco*

30 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1182/002

90 (3x30) comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1182/004

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

Data da primeira autorização: 28 abril 2017

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

#### **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Eslovénia

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

#### **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

#### **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

#### **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve assegurar que todos os médicos que se esperam vir a prescrever/utilizar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. em doentes adultos recebem material educacional destinado a médicos contendo o Resumo das Características do Medicamento e uma brochura educacional adequada, como descrito abaixo:



- Brochura educacional sobre o compromisso renal em casos de infeção pelo VIH

A brochura educacional sobre o compromisso renal em casos de infeção pelo VIH deverá incluir as seguintes mensagens chave:

- Existe um risco acrescido de doença renal em doentes infetados pelo VIH associado a medicamentos contendo tenofovir disoproxil, como Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. só deve ser utilizado em doentes com compromisso renal se os benefícios potenciais forem considerados superiores aos riscos potenciais
- A utilização de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. deve ser evitada com a utilização concomitante ou recente de medicamentos nefrotóxicos. Se Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. for utilizado com medicamentos nefrotóxicos, a função renal deve ser monitorizada regularmente, de acordo com o esquema recomendado
- Os doentes devem ser submetidos a uma avaliação da função renal basal antes de iniciarem a terapêutica com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- A importância da monitorização regular da função renal durante a terapêutica com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Esquema recomendado de monitorização da função renal tendo em consideração a presença ou ausência de fatores de risco adicionais de compromisso renal
- Instruções sobre a utilização da régua de cálculo da depuração da creatinina.

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CAIXA/para blisters e frasco**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg comprimidos revestidos por película

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de emtricitabina e 245 mg de tenofovir disoproxil (equivalente a 300,7 mg de tenofovir disoproxil succinato ou 136 mg de tenofovir).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém lactose mono-hidratada.

Consulte o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

*para blisters:*

28 comprimidos revestidos por película

84 comprimidos revestidos por película

*para frasco:*

30 comprimidos revestidos por película

90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

*para frasco*

Validade após primeira abertura do frasco: 1 mês

Data de abertura:

## **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

*para blisters:*

Não conservar acima de 30°C.

Conservar no blister de origem para proteger da humidade e da luz.

*para frasco:*

Não conservar acima de 30°C.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade e da luz.

## **10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

## **11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

## **12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

*para blister:*

28 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1182/001

84 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1182/003

*para frasco:*

30 comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1182/002

90 (3x30) comprimidos revestidos por película: EU/1/17/1182/004

## **13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

## **14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

## **15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

## **16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER (OPA/Alu/PE+DES-Alu)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg comprimidos revestidos por película

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

KRKA

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg comprimidos revestidos por película

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de emtricitabina e 245 mg de tenofovir disoproxil (equivalente a 300,7 mg de tenofovir disoproxil succinato ou 136 mg de tenofovir).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém lactose mono-hidratada.

Consulte o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

Validade após primeira abertura do frasco: 1 mês

Data de abertura:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade e da luz.



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg comprimidos revestidos por película**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **Neste folheto:**

1. O que é Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
3. Como tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. e para que é utilizado**

**Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contém duas substâncias ativas, *emtricitabina* e *tenofovir disoproxil*.** Estas substâncias ativas são ambas fármacos *antirretrovirais* utilizados para tratar a infeção por VIH. A emtricitabina é um *análogo nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa* e o tenofovir é um *análogo nucleótido inibidor da transcriptase reversa*. No entanto, ambos são geralmente conhecidos como análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa e eles atuam interferindo com a atividade normal de uma enzima (transcriptase reversa) que é fundamental para que o vírus se possa reproduzir.

- **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. é utilizado para tratar a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana 1 (VIH-1)**, em adultos com 18 anos de idade ou mais.
- Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. deve ser sempre utilizado em associação com outros medicamentos para tratar a infeção por VIH.
- Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. pode ser administrado em vez da emtricitabina e do tenofovir disoproxil utilizados nas mesmas doses em separado.

**As pessoas infetadas pelo VIH podem continuar a transmitir o VIH** enquanto tomam este medicamento, apesar do risco ser reduzido com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

**Este medicamento não é uma cura para a infeção por VIH.** Enquanto tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. pode desenvolver, na mesma, infeções ou outras doenças associadas com a infeção por VIH.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

**Não tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se tem alergia** à emtricitabina, ao tenofovir, ao tenofovir disoproxil succinato, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

**→ Caso isto se aplique a si, informe imediatamente o seu médico.**

## Advertências e precauções

### Enquanto tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. para tratar o VIH:

- **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. pode afetar os seus rins.** Antes e durante o tratamento, o seu médico pode pedir-lhe análises ao sangue para medir a função dos seus rins. Informe o seu médico se tiver tido uma doença nos rins ou se as análises tiverem apresentado alterações relativas aos seus rins. Se tiver alterações ao nível dos rins. O seu médico pode aconselhá-lo a deixar de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ou, se já estiver infetado por VIH, a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. menos frequentemente. Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. não é recomendado se tiver doença renal grave ou se está em diálise.

Podem também ocorrer problemas ósseos (por vezes resultando em fraturas) devido a lesão nas células tubulares do rim (ver secção 4, *Efeitos secundários possíveis*).

- **Se tem ou tiver tido uma doença no fígado, incluindo hepatite, fale com o seu médico.** Os doentes infetados por VIH com doença no fígado (incluindo hepatite B ou C crónica) que estejam a ser tratados com medicamentos antirretrovirais, apresentam um risco superior ao normal de sofrerem complicações graves e potencialmente fatais ao nível do fígado. Se tem hepatite B ou C, o seu médico irá considerar exatamente o melhor regime terapêutico para si.
- **Conheça o seu estado da infeção por vírus da hepatite B (VHB)** antes de começar a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Se tiver o VHB, existe um risco elevado de ter problemas hepáticos quando deixar de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., quer esteja ou não infetado pelo VIH. É importante que não pare de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sem falar com o seu médico: ver secção 3, *Não pare de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.*
- **Se tem mais de 65 anos, fale com o seu médico.** Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. não foi estudado em doentes com mais de 65 anos de idade.
- **Se for intolerante à lactose, fale com o seu médico** (ver mais à frente nesta secção, Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contém lactose).

### Crianças e adolescentes

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. não é para ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### Outros medicamentos e Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

**Não tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.** se já estiver a tomar outros medicamentos que contenham os componentes de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabina e tenofovir disoproxil) ou quaisquer outros medicamentos antivirais que contenham tenofovir alafenamida, lamivudina ou adefovir dipivoxil.

**Tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. com outros medicamentos que podem danificar os rins:** é particularmente importante informar o seu médico se estiver a tomar algum destes medicamentos, incluindo

- aminoglicosídeos (para infeções bacterianas)
- anfotericina B (para infeções fúngicas)
- foscarneto (para infeções virais)
- ganciclovir (para infeções virais)
- pentamidina (para infeções)
- vancomicina (para infeções bacterianas)

- interleucina-2 (para tratamento do cancro)
- cidofovir (para infeções virais)
- anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, para aliviar a dor óssea ou a dor muscular)

Se estiver a tomar outro medicamento antiviral para tratar o VIH chamado inibidor da protease, o seu médico pode pedir análises sanguíneas para monitorizar mais de perto a sua função renal.

**Também é importante que informe o seu médico** se estiver a tomar ledipasvir/sofosbuvir para tratar a infeção por hepatite C.

**Tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. com outros medicamentos que contêm didanosina (para o tratamento da infeção por VIH):** Tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. com outros medicamentos antivirais que contêm didanosina pode aumentar os níveis de didanosina no seu sangue e pode reduzir as contagens de células CD4. Foram notificadas, raramente, inflamação do pâncreas e acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue), que ocasionalmente causaram morte, quando foram tomados em conjunto medicamentos contendo tenofovir disoproxil e didanosina. O seu médico irá considerar cuidadosamente se deverá tratá-lo com associações de tenofovir e didanosina.

→ **Informe o seu médico** se estiver a tomar algum destes medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

#### **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. com alimentos e bebidas**

- Sempre que possível, Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. deve ser tomado com alimentos.

#### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- Apesar de existirem dados clínicos limitados sobre a utilização de emtricitabina/tenofovir disoproxil em mulheres grávidas, este não é habitualmente utilizado, a menos que seja absolutamente necessário.
- Se é uma mulher com possibilidade de engravidar durante o tratamento com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., terá que utilizar um método contraceptivo eficaz para evitar engravidar.
- Se engravidar, ou estiver a planejar engravidar, consulte o seu médico acerca dos potenciais benefícios e riscos da terapêutica com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. para si e para a sua criança.

Se tomou Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram NRTIs durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos secundários.

- **Não deverá amamentar durante o tratamento com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d..** Isto deve-se ao fato de que as substâncias ativas deste medicamento são excretadas no leite humano.
- Se é uma mulher infetada por VIH recomenda-se que não amamente para evitar a transmissão do vírus ao bebé através do leite.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. pode causar tonturas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., **não conduza** e não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contém lactose**

**Se é intolerante à lactose ou a outros açúcares, informe o seu médico.** Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contém lactose mono-hidratada. Se se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contém sódio**

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

### **3. Como tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- **Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico.** Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **A dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. é:**

- **Adultos:** um comprimido por dia. Sempre que possível, Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. deve ser tomado com alimentos.

Se tiver dificuldade em engolir, pode desfazer o comprimido com a ajuda de uma colher. Em seguida, dissolva o pó em cerca de 100 ml (meio copo) de água, sumo de laranja ou sumo de uva, e beba imediatamente.

- **Tomar sempre a dose recomendada pelo seu médico.** Isto para ter a certeza que o seu medicamento é totalmente eficaz, e para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência ao tratamento. Não altere a dose a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.
- O seu médico irá receitar-lhe Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. com outros medicamentos antirretrovirais. Por favor, consulte o folheto informativo dos outros medicamentos antirretrovirais para orientação sobre o modo como tomar esses medicamentos.

Fale com o seu médico se tiver mais perguntas sobre como evitar contrair o VIH ou evitar transmitir o VIH às outras pessoas.

### **Se tomar mais Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. do que deveria**

Se acidentalmente tomar mais do que a dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., consulte o seu médico ou aconselhe-se junto do serviço de urgência mais próximo. Mantenha o frasco de comprimidos consigo para que facilmente possa descrever o que tomou.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

É importante que não falhe nenhuma dose de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

- **Caso se aperceba até 12 horas** após a hora em que habitualmente toma Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., tome o comprimido de preferência com alimentos logo que possível. Depois, tome a dose seguinte como normalmente.

- **Caso se aperceba 12 horas ou mais após** a hora a que habitualmente toma Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., não tome a dose que falhou. Aguarde e tome a dose seguinte, de preferência com alimentos, à hora habitual.

**Se vomitar até 1 hora após a toma de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**, tome outro comprimido. Não terá de tomar outro comprimido se tiver vomitado 1 hora após a toma de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

**Se parar de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- Deixar de tomar os comprimidos pode reduzir a eficácia da terapêutica anti-VIH recomendada pelo seu médico.

→ **Não pare de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sem falar com o seu médico.**

- **Se tiver hepatite B**, é particularmente importante não parar o tratamento com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sem previamente consultar o seu médico. Pode necessitar de análises ao sangue durante vários meses após interrupção do tratamento. Em alguns doentes com doença hepática (do fígado) avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada, uma vez que pode levar a um agravamento da sua hepatite e pode ser fatal.

→ **Informe imediatamente o seu médico** se surgirem quaisquer sintomas novos ou pouco habituais após parar o tratamento, particularmente sintomas que associaria à sua hepatite B.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Efeitos secundários graves possíveis:**

- **Acidose láctica** (excesso de ácido láctico no sangue) é um efeito secundário raro, mas potencialmente fatal. A acidose láctica ocorre mais frequentemente em mulheres, particularmente nas que apresentam excesso de peso, e em pessoas com doença do fígado. Os seguintes podem ser sinais de acidose láctica:
  - respiração profunda, rápida
  - sonolência
  - sentir-se enjoado (náuseas), estar enjoado (vómitos)
  - dor de estômago

→ **Caso pense que possa ter acidose láctica, obtenha ajuda médica imediatamente.**

- **Quaisquer sinais de inflamação ou infeção.** Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e antecedentes de infeções oportunistas (infeções que ocorrerem em pessoas com um sistema imunitário fraco), podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infeções prévias logo após iniciar o tratamento contra o VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria na resposta imunitária do corpo, permitindo que o corpo lute contra infeções que possam estar presentes sem sintomas óbvios.
- Também podem ocorrer **doenças autoimunes**, quando o sistema imunitário ataca os tecidos corporais saudáveis, após começar a tomar os medicamentos para tratar a infeção pelo VIH. As

doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses depois do início do tratamento. Esteja atento a quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como:

- fraqueza muscular
- fraqueza a começar nas mãos e nos pés e que progride para o tronco
- palpitações, tremores ou hiperatividade

→ Se observar estes ou quaisquer outros sintomas de inflamação ou infecção, obtenha ajuda médica imediatamente.

#### **Efeitos secundários possíveis:**

##### **Efeitos secundários muito frequentes**

*(podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)*

- diarreia, estar enjoado (vômitos), sentir-se enjoado (náuseas),
- tonturas, dor de cabeça,
- erupção cutânea
- fraqueza

*As análises também podem revelar:*

- diminuição do fosfato no sangue
- elevação da creatina cinase

##### **Efeitos secundários frequentes**

*(podem afetar 1 em 10 pessoas)*

- dor, dor de estômago
- dificuldade em dormir, sonhos anormais
- problemas digestivos que podem resultar em desconforto após as refeições, enfiamento, flatulência
- erupções cutâneas (incluindo manchas vermelhas ou pústulas algumas vezes com bolhas e inchaço da pele), que podem ser reações alérgicas, comichão, alterações na cor da pele incluindo escurecimento da pele em manchas
- outras reações alérgicas, tais como dificuldade em respirar, inchaço do corpo ou sentir-se confuso

*As análises também podem revelar:*

- baixa contagem de glóbulos brancos (uma diminuição dos seus glóbulos brancos pode torná-lo mais sujeito a infecções)
- aumento dos triglicéridos (ácidos gordos), da biliar ou do açúcar no sangue
- alterações no fígado e pâncreas

##### **Efeitos secundários pouco frequentes**

*(podem afetar até 1 em 100 pessoas)*

- dor no abdómen (barriga) causada por inflamação do pâncreas
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta
- anemia (baixa contagem de glóbulos vermelhos)
- perda da força muscular, dor muscular ou fraqueza muscular que podem ocorrer devido a lesão nas células tubulares do rim

*As análises também podem revelar:*

- diminuição do potássio no sangue
- aumento da creatinina no sangue
- alterações na urina

##### **Efeitos secundários raros**

*(podem afetar até 1 em 1.000 doentes)*

- acidose láctica (ver *Efeitos secundários graves possíveis*)
- fígado gordo



- pele ou olhos de cor amarelada, comichão ou dor no abdômen (barriga) causadas por inflamação do fígado
- inflamação do rim, aumento da quantidade de urina e sentir sede, insuficiência renal, lesão nas células tubulares do rim
- perda de resistência dos ossos (com dor nos ossos e por vezes resultando em fraturas)
- dor nas costas causadas por problemas de rins

A lesão nas células tubulares do rim pode estar associada a perda de força muscular, perda de resistência dos ossos (com dor nos ossos e por vezes resultando em fraturas), dor muscular, fraqueza muscular e diminuição do potássio ou fósforo no sangue.

→ **Se observar qualquer um dos efeitos secundários acima indicados ou se algum destes efeitos secundários se agravar, informe o seu médico ou farmacêutico.**

A frequência dos efeitos secundários seguintes é desconhecida.

- **Problemas ósseos.** Alguns doentes tratados com associações de medicamentos antirretrovirais tais como emtricitabina/tenofovir disoproxil podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada pela perda da irrigação de sangue no osso). Tomar este tipo de medicamentos durante um período prolongado, tomar corticosteroides, consumir bebidas alcoólicas, ter um sistema imunológico muito fraco e ter excesso de peso, podem ser alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Sinais de osteonecrose são:
  - Rigidez nas articulações
  - dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro)
  - dificuldade em se movimentar

→ **Se observar qualquer um destes sintomas, informe o seu médico.**

Durante o tratamento para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar exames para determinar estas alterações.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

### *Blisters*

Não conservar acima de 30°C.

Conservar no blister de origem para proteger da humidade e da luz.

### *Frasco*

Não conservar acima de 30°C.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade e da luz.

Validade após primeira abertura do frasco: 1 mês.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

- As substâncias ativas são a *emtricitabina* e o *tenofovir disoproxil*. Cada comprimido contém 200 mg de emtricitabina e 245 mg de tenofovir disoproxil (equivalente a 300,7 mg de tenofovir disoproxil succinato ou 136 mg de tenofovir).
- Os outros componentes são:  
*Núcleo do comprimido*: amido pré-gelificado, croscarmelose sódica, lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, fumarato sódico de estearilo e ácido esteárico.  
*Película de revestimento*: hipromelose 5 cP, dióxido de titânio (E171), macrogol e laca de alumínio de indigo carmim (E132). Ver secção 2 “Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contém lactose”.

### Qual o aspeto de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película (comprimidos) de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. são, de cor azul, em forma oval, biconvexos e com as dimensões 20 mm x 10 mm.

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. está disponível em caixas de 28 e 84 comprimidos revestidos por película em blisters.

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. também está disponível em frascos de 30 comprimidos, com um fecho de polipropileno com um excipiente de sílica gel integrado, que ajuda a proteger os comprimidos. Estão disponíveis as seguintes apresentações: caixas contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

### Fabricante

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

КРКА България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 361 (0) 355 8490

#### Danmark

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### Malta

E. J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.  
Τηλ: +30 (0)210 2832941

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

KRKA Sverige AB  
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.  
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 751 1888

**Este folheto foi revisto pela última vez em:**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.