

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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 são de cor azul, em forma oval, biconvexos e com as dimensões 20 mm x 10 mm.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### *Tratamento da infeção por VIH-1*

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

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

#### *Profilaxia pré-exposição (PrEP)*

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

### 4.2 Posologia e modo de administração

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da infeção por VIH.

#### Posologia

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

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

Estão disponíveis as formulações em separado de emtricitabina e tenofovir disoproxil 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. Por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento destes mesmos medicamentos.

Se ocorrer a omissão de uma dose de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka no período de 12 horas após a hora em que esta é habitualmente administrada, Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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, deve ser administrado outro comprimido. Se ocorrer vômito 1 hora após a administração de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, não deve ser administrada uma segunda dose.

### Populações especiais

#### *Idosos*

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

#### *Compromisso renal*

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

#### *Adultos com compromisso renal*

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

**Tabela 1: Recomendações posológicas em adultos com compromisso renal**

	<b>Tratamento da infeção por VIH-1</b>	<b>Profilaxia pré-exposição</b>
Compromisso renal ligeiro (ClCr 50-80 ml/min)	Dados limitados de estudos clínicos apoiam a administração uma vez por dia (ver secção 4.4).	Dados limitados de estudos clínicos apoiam a administração uma vez por dia em indivíduos não infetados por VIH-1 com ClCrClCr 60-80 ml/min. A utilização não é recomendada em indivíduos não infetados por VIH-1 com ClCrClCr < 60 ml/min, uma vez que não foi estudado nesta população (ver secções 4.4 e 5.2).
Compromisso renal moderado (ClCr 30-49 ml/min)	A administração de 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).	Não é recomendado para utilização nesta população.
Compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) e doentes sujeitos a hemodiálise	Não está recomendado porque não podem ser obtidas as reduções de dose adequadas com o comprimido de associação de dose fixa.	Não é recomendado para utilização nesta população.

#### *Indivíduos pediátricos com compromisso renal*

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

#### *Compromisso hepático*

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

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de emtricitabina/tenofovir disoproxil em crianças com idade inferior a 12 anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 5.2).

#### Modo de administração

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

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

### **4.3 Contraindicações**

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

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

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

#### *Transmissão do VIH*

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

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

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

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

Nem sempre emtricitabina/tenofovir disoproxil é efetiva na prevenção da aquisição do VIH-1. O tempo até ao início da proteção após iniciar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka é desconhecido.

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka só deve ser utilizado para profilaxia pré-exposição como parte de uma estratégia global para prevenção da infeção por VIH-1, incluindo a utilização de outras medidas de prevenção contra o VIH-1 (por exemplo, uso consistente e correto de preservativo, conhecimento do estatuto serológico para o VIH-1, testes regulares para outras infeções sexualmente transmissíveis).

#### *Risco de resistência com infeção por VIH-1 indetetável*

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

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

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka.

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

#### *Importância da adesão*

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

#### 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).

A segurança e a eficácia de emtricitabina/tenofovir disoproxil para a profilaxia pré-exposição em doentes com infeção por VHB ou VHC não foram estabelecidas.

No caso de terapêutica antiviral concomitante para a hepatite B ou C, por favor consulte também o Resumo das Características do Medicamento destes mesmos medicamentos. Consulte também *Utilização com ledipasvir e sofosbuvir* ou *sofosbuvir e velpatasvir*, 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 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 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 nos doentes com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 5.2).

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

interrupção do tratamento.

### Efeitos renais e ósseos em adultos

#### Efeitos renais

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

#### *Monitorização renal*

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

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

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

Consulte também Coadministração com outros medicamentos, em baixo.

#### *Controlo renal em doentes infetados por VIH-1*

Se o fosfato sérico for  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) ou a depuração da creatinina diminuir para valores  $< 50$  ml/min em qualquer doente tratado com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, 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 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 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 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. A utilização de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka não é aconselhada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina  $< 30$  ml/min) e em doentes sujeitos a hemodiálise, uma vez que não podem ser realizadas as reduções de dose adequadas com o comprimido de associação de dose fixa (ver secções 4.2 e 5.2).

#### *Controlo renal na profilaxia pré-exposição*

Emtricitabina/tenofovir disoproxil não foi estudado em indivíduos não infetados por VIH-1 com depuração da creatinina  $< 60$  ml/min e, por conseguinte, a sua utilização não é recomendada nesta população. Se o fosfato sérico for  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) ou a depuração da creatinina diminuir para valores  $< 60$  ml/min em qualquer indivíduo a receber Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka

como profilaxia pré-exposição, a função renal deve ser reavaliada dentro de uma semana, incluindo a determinação das concentrações de glucose e potássio no sangue e as concentrações de glucose na urina (ver secção 4.8, tubulopatia proximal). Deve considerar-se a interrupção da utilização de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka em indivíduos com diminuição da depuração da creatinina para valores < 60 ml/min ou uma diminuição do fosfato sérico para níveis < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). A interrupção da utilização de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka também deve ser considerada em caso de declínio progressivo da função renal nos casos em que não foi identificada qualquer outra causa.

#### *Efeitos ósseos*

As anomalias ósseas, tais como osteomalacia, que podem manifestar-se como dor óssea persistente ou agravada e que podem contribuir infrequentemente para fraturas, podem ser associadas a tubulopatia renal proximal induzida por tenofovir disoproxil (ver secção 4.8).

O tenofovir disoproxil também pode causar uma diminuição na densidade mineral óssea (DMO).

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

#### *Tratamento da infeção por VIH-1*

Num estudo clínico controlado com a duração de 144 semanas (GS-99-903) 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 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 deste estudo, 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. De modo geral, face às anomalias ósseas associadas a tenofovir disoproxil e às limitações dos dados a longo prazo sobre o impacto de tenofovir disoproxil na saúde óssea e no risco de fraturas, devem considerar-se regimes de tratamento alternativos em doentes com osteoporose que estão em elevado risco de fraturas.

#### *Profilaxia pré-exposição*

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

#### Efeitos renais e ósseos na população pediátrica

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

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

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

#### *Efeitos renais*

No estudo clínico GS--US-104-0352 foram notificadas reações adversas renais consistentes com tubulopatia renal proximal em doentes pediátricos infetados por VIH-1 com idade compreendida entre os 2 e < 12 anos (ver secções 4.8 e 5.1).

#### *Monitorização renal*

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

#### *Controlo renal*

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

#### *Coadministração e risco de toxicidade renal*

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

#### *Compromisso renal*

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

#### *Efeitos ósseos*

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

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

#### Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto que para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

#### Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função



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

### Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados 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 e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

### Infeções oportunistas

Os doentes infetados por VIH-1 em tratamento com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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 deve ser evitada concomitantemente ou pouco tempo após a utilização de medicamentos nefrotóxicos (ver secção 4.5). Caso seja inevitável a utilização concomitante com agentes nefrotóxicos, a função renal deve ser monitorizada semanalmente.

Foram notificados casos de insuficiência renal aguda após o início de doses altas ou múltiplos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em doentes infetados por VIH-1 tratados com tenofovir disoproxil e com fatores de risco para disfunção renal. Se Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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 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 não deve ser administrado concomitantemente com adefovir dipivoxil.

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

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

A segurança de tenofovir disoproxil quando coadministrado com ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e um potenciador farmacocinético não foi estabelecida. Os riscos e benefícios potenciais associados à coadministração devem ser considerados, especialmente em doentes com um maior risco de disfunção renal. Os doentes medicados com ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir concomitantemente com tenofovir disoproxil 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 de tenofovir disoproxil e didanosina não é recomendada (ver secção 4.5).

#### 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 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 nestes indivíduos deve ser efetuada com precaução.

#### Lactose

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### Sódio

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Uma vez que Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka contém emtricitabina e tenofovir disoproxil, as interações que foram identificadas com estes medicamentos individualmente podem ocorrer com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka. 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 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 não deve ser administrado concomitantemente com adefovir dipivoxil.

#### *Didanosina*

A coadministração de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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 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 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 emtricitabina/tenofovir disoproxil ou os seus componente(s) individuais e outros medicamentos**

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 (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>ANTI-INFECIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirais</b>		
<b>Inibidores da protease</b>		

<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 (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 a ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 a ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 a ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 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 <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 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 <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 a ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 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 de didanosina.	Não se recomenda a coadministração de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka e didanosina

<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 (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Didanosina/Emtricitabina	Interação não estudada.	(ver secção 4.4).  O aumento da exposição sistémica de didanosina pode aumentar as reações adversas relacionadas com a didanosina. Raramente, foram notificadas pancreatite e acidose láctica, ocasionalmente fatais. A coadministração de tenofovir disoproxil e didanosina na dose de 400 mg por dia foi associada a uma redução significativa na contagem de células CD4, possivelmente devido a uma interação intracelular aumentando a didanosina fosforilada (isto é, ativa). Uma redução da dosagem de 250 mg de didanosina administrada concomitantemente com tenofovir disoproxil tem sido associada a relatos de elevados índices de falência virológica dentro de várias associações testadas para o tratamento de infeção por VIH 1.
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 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 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.) +	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 a ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68% (↑ 54 a ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118% (↑ 91 a ↑ 150)	O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil,

<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 (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	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) C <sub>min</sub> : ↑ 47% (↑ 38 a ↑ 57)	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).
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>	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ 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> : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 48% (↑ 34 a ↑ 63) Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 a ↑ 59) C <sub>max</sub> : ↑ 64% (↑ 54 a ↑ 74) C <sub>min</sub> : ↑ 59% (↑ 49 a ↑ 70)	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. A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente, se não estiverem disponíveis outras alternativas (ver secção 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 a ↓ 25) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 41 a ↑ 25) C <sub>min</sub> : ↓ 34% (↓ 43 a ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	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

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 (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 a ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 a ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 a ↑ 197)	cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ 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)	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).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	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).

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 (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 a ↑ 71) C <sub>max</sub> : ↑ 61% (↑ 51 a ↑ 72) C <sub>min</sub> : ↑ 115% (↑ 105 a ↑ 126)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 37 a ↑ 49)  Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 a ↑ 164) C <sub>max</sub> : ↑ 55% (↑ 41 a ↑ 71) C <sub>min</sub> : ↑ 301% (↑ 257 a ↑ 350)  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 39% (↑ 20 a ↑ 61)  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 29% (↑ 15 a ↑ 44)  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 55% (↑ 43 a ↑ 68) C <sub>min</sub> : ↑ 39% (↑ 31 a ↑ 48)	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e atazanavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir e de um potenciador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente (ver secção 4.4).</p>
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 a ↓ 20) C <sub>max</sub> : ↓ 38% (↓ 46 a ↓ 29)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 35 a ↓ 11) C <sub>min</sub> : ↔	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e darunavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir e de um potenciador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi</p>



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 (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	<p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: 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: ↑ 39% (↑ 33 a ↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 45 a ↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52% (↑ 45 a ↑ 59)</p>	<p>estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente (ver secção 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 a ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41% (↓ 51 a ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% (↓ 41 a ↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 43 a ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: 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: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% (↑ 27 a ↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e lopinavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir e de um potenciador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente (ver secção 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) +</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Não é recomendado ajuste posológico. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos</p>

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 (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21% (↓ 58 a ↑ 48)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 a ↑ 45) C<sub>max</sub>: ↑ 46% (↑ 39 a ↑ 54) C<sub>min</sub>: ↑ 70% (↑ 61 a ↑ 79)</p>	adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 a ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 a ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 a ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 a ↓ 48)</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: ↑ 81% (↑ 68 a ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 a ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 a ↑ 143)</p>	Espera-se que a administração concomitante de sofosbuvir/velpatasvir e efavirenz diminua as concentrações plasmáticas de velpatasvir. Não se recomenda a coadministração de sofosbuvir/velpatasvir com regimes contendo efavirenz.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:</p>	Não é recomendado ajuste posológico. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir

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 (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	<p>AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 a ↑ 46) C<sub>max</sub>: ↑ 44% (↑ 33 a ↑ 55) C<sub>min</sub>: ↑ 84% (↑ 76 a ↑ 92)</p>	disoproxil, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e darunavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e de um potenciador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente (ver secção 4.4).</p>

<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 (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
	Tenofovir: AUC: ↑ 39% C <sub>max</sub> : ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 47%	
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: 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>		
Norgestimato/Etinilestradiol/ Tenofovir disoproxil	Norgestimato: AUC: ↓ 4% (↓ 32 a ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 27 a ↑ 24) C <sub>min</sub> : NC Etinilestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 a ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13 a ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9 a ↑ 6)	Não é necessário ajuste posológico de 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:	Não é necessário ajuste posológico de tacrolimus.

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 (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	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	
<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.

N/A = não aplicável.

<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.

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

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 1.000 gravidezes expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal associadas à emtricitabina e tenofovir disoproxil. 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 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 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

### *Infeção por VIH-1*

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 em adultos (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.

### *Profilaxia pré-exposição*

Não foram identificadas novas reações adversas à emtricitabina/tenofovir disoproxil em dois estudos aleatorizados controlados por placebo (iPrEx e Partners PrEP), nos quais 2.830 adultos não infetados por VIH-1 receberam emtricitabina/tenofovir disoproxil uma vez por dia como profilaxia pré-exposição. Os doentes foram seguidos durante uma mediana de 71 semanas e 87 semanas, respetivamente. A reação adversa notificada mais frequentemente no grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil no estudo iPrEx foi a cefaleia (1%).

### 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 fraturas) <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 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).

#### *Acidose láctica*

Foram notificados casos de acidose láctica com tenofovir disoproxil em monoterapia ou em associação com outros antirretrovirais. Os doentes com fatores de predisposição, tais como, doença hepática descompensada, ou os doentes a receber medicamentos concomitantes conhecidos por induzir acidose láctica, apresentam maior risco de sofrer acidose láctica grave durante o tratamento com tenofovir disoproxil, incluindo com desfecho fatal.

#### *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 e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

### *Osteonecrose*

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

### População pediátrica

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

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

Foram notificadas diminuições da DMO em doentes pediátricos. Em adolescentes infetados por VIH-1 (com idade compreendida entre os 12 e < 18 anos), os índices Z da DMO observados em indivíduos tratados com tenofovir disoproxil foram inferiores aos observados em indivíduos tratados com placebo. Em crianças infetadas por VIH-1 (com idade compreendida entre os 2 e os 15 anos), os índices Z da DMO observados em indivíduos que mudaram para tenofovir disoproxil foram inferiores aos observados em indivíduos que permaneceram no seu regime contendo estavudina ou zidovudina (ver secções 4.4 e 5.1).

No estudo GS-US-104-0352, 89 doentes pediátricos infetados por VIH-1 com uma mediana de idade de 7 anos (intervalo de 2 a 15 anos) foram expostos ao tenofovir disoproxil durante uma mediana de 331 semanas. Oito dos 89 doentes (9,0%) descontinuaram o medicamento do estudo devido a acontecimentos adversos renais. Cinco indivíduos (5,6%) desenvolveram resultados laboratoriais clinicamente consistentes com tubulopatia renal proximal, 4 dos quais descontinuaram a terapêutica com tenofovir disoproxil. Sete doentes tinham valores da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada entre 70 e 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Entre estes, 3 doentes apresentaram uma diminuição clinicamente significativa da TFG estimada durante o tratamento, que melhorou após a descontinuação do tenofovir disoproxil.

### 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 adulto com compromisso renal a receber Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2). A utilização de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka não é recomendada em indivíduos com idade inferior a 18 anos de idade com compromisso renal (ver secções 4.2 e 4.4).



#### *Doentes coinfectados por VIH/VHB ou VHC*

O perfil das reações adversas de emtricitabina e tenofovir disoproxil 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 a sinérgicos em estudos de associação com inibidores da protease, e com análogos nucleosídeos e não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa do VIH.

## Resistência

### *In vitro*

Foi observada resistência *in vitro* e em alguns doentes infetados por VIH-1 devido ao desenvolvimento da mutação M184V/I associada à emtricitabina ou da mutação K65R associada ao tenofovir.

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

### *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 do 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.

### *Profilaxia pré-exposição in vivo*

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

No estudo clínico Partners PrEP, não foram detetadas variantes do VIH-1 que expressassem a K65R, K70E, M184V ou M184I no momento da seroconversão entre indivíduos que ficaram infetados por VIH-1 durante o estudo. Em 2 dos 14 indivíduos que apresentavam infeção aguda por VIH no momento da inclusão no estudo, foi detetada a mutação K65R em 1 dos 5 indivíduos no grupo de tenofovir disoproxil 245 mg e a mutação M184V (associada a resistência à emtricitabina) em 1 dos 3 indivíduos no grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil.

## Dados clínicos

### *Tratamento da infeção por VIH-1*

Num estudo clínico aberto aleatorizado (GS-01-934), doentes adultos sem terapêutica antirretroviral prévia infetados por VIH-1 receberam ou um regime de emtricitabina, tenofovir disoproxil 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<sub>10</sub> cópias/ml) e contagem de células CD4 (233 e 241 células/mm<sup>3</sup>) semelhantes. O objetivo de eficácia primário para este estudo foi o alcance e manutenção de concentrações confirmadas de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml ao longo das 48 semanas. Análises secundárias de eficácia ao longo das 144 semanas incluíram a proporção de doentes com concentrações de ARN VIH-1 < 400 ou < 50 cópias/ml e alterações dos valores iniciais na contagem de células CD4.

Os dados do objetivo primário às 48 semanas revelaram que a associação de emtricitabina, tenofovir disoproxil 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 infeção por VIH-1**

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

### Profilaxia pré-exposição

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

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

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

URAI = sexo anal recetivo desprotegido

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

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

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

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

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

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

Coorte	Fármaco detetado	Fármaco não detetado	Redução do risco relativo (IC 95% bilateral) <sup>a</sup>
--------	---------------------	-------------------------	--

Indivíduos positivos para VIH	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Indivíduos negativos para VIH do grupo controle	63 (44%)	81 (56%)	—

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

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

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

	Placebo (n = 1584)	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 1584)	Emtricitabina/tenofovir disoproxil (n = 1579)
<b>Idade (anos), mediana (Q1, Q3)</b>	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Sexo, N (%)</b>			
Masculino	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Feminino	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Características-chave do casal, N (%) ou mediana (Q1, Q3)</b>			
Casado com o parceiro do estudo	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Número de anos a viver com o parceiro do estudo	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Número de anos com conhecimento do estado discordante	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

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

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

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

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

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

Quantificação do medicamento do estudo	Número com deteção de tenofovir/Total de amostras (%)	Estimativa de risco para proteção contra o VIH-1: Deteção versus sem deteção de Tenofovir
--	---	---

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

<sup>a</sup> ‘Caso’ = seroconversão para o VIH; ‘Coorte’ = 100 indivíduos selecionados aleatoriamente de cada um dos grupos de tenofovir disoproxil 245 mg e emtricitabina/tenofovir disoproxil. Só foram avaliadas as amostras de Caso ou Coorte de indivíduos aleatorizados para tenofovir disoproxil 245 mg ou emtricitabina/tenofovir disoproxil para determinação dos níveis detetáveis de tenofovir no plasma.

<sup>b</sup> Os participantes do subestudo foram sujeitos a monitorização de adesão ativa, por exemplo: visitas ao domicílio sem aviso prévio e contagem do número de comprimidos, bem como aconselhamento para melhorar a adesão ao medicamento do estudo.

### População pediátrica

A segurança e a eficácia de emtricitabina/tenofovir em crianças com idade inferior a 12 anos de idade não foram estabelecidas.

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

Não existem estudos clínicos realizados com emtricitabina/tenofovir diproxil na população pediátrica com infeção VIH-1.

A eficácia e a segurança clínica de emtricitabina/tenofovir diproxil foram estabelecidas a partir de estudos realizados com emtricitabina e tenofovir disoproxil quando administrados como agentes únicos.

#### *Estudos com emtricitabina*

Em lactentes e crianças com idade superior a 4 meses, a maioria dos doentes tratados com emtricitabina atingiu ou manteve a supressão completa de ARN VIH-1 plasmático ao longo de 48 semanas (89% atingiu  $\leq 400$  cópias/ml e 77% atingiu  $\leq 50$  cópias/ml).

#### *Estudos com tenofovir disoproxil*

No estudo GS-US-104-0321, 87 doentes infetados por VIH-1, previamente tratados, com idade compreendida entre os 12 e < 18 anos, foram tratados com tenofovir disoproxil (n = 45) ou placebo (n = 42) em associação com uma terapêutica base otimizada (TBO) durante 48 semanas. Devido às limitações do estudo, não se demonstrou um benefício do tenofovir disoproxil em relação ao placebo com base nos níveis plasmáticos de ARN VIH-1 na semana 24. Contudo, é de prever um benefício para a população adolescente com base na extrapolação dos dados em adultos e os dados farmacocinéticos comparativos (ver secção 5.2).

Em doentes que receberam tratamento com tenofovir disoproxil ou placebo, o índice Z médio da DMO ao nível da coluna lombar foi de -1,004 e de -0,809 e o índice Z médio da DMO do corpo inteiro foi respetivamente de -0,866 e de -0,584 em relação aos valores basais. As alterações médias na semana 48 (fim da fase com dupla ocultação) do índice Z médio da DMO ao nível da coluna lombar foram de -0,215 e de -0,165 e o índice Z médio da DMO do corpo inteiro foram de -0,254 e de -0,179, respetivamente, nos grupos do tenofovir disoproxil e placebo. A proporção média do aumento da DMO foi inferior no grupo do tenofovir disoproxil em comparação com o grupo do placebo. Na

semana 48, seis adolescentes do grupo do tenofovir disoproxil e um adolescente do grupo do placebo apresentaram uma diminuição significativa da DMO ao nível da coluna lombar (definida como uma diminuição > 4%). Nos 28 doentes que receberam tratamento com tenofovir disoproxil durante 96 semanas, os índices Z da DMO diminuíram em -0,341 na coluna lombar e em -0,458 no corpo inteiro.

No estudo GS-US-104-0352, 97 doentes previamente tratados, com idade compreendida entre os 2 e < 12 anos e com supressão virológica estável em regimes contendo estavudina ou zidovudina, foram aleatorizados para substituir a estavudina ou a zidovudina por tenofovir disoproxil (n = 48) ou para continuar com o seu regime original (n = 49) durante 48 semanas. Na semana 48, 83% dos doentes do grupo de tratamento com tenofovir disoproxil e 92% dos doentes do grupo de tratamento com estavudina ou zidovudina apresentaram concentrações de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml. A diferença na proporção de doentes que manteve < 400 cópias/ml na semana 48 foi influenciada principalmente por um número maior de descontinuações no grupo de tratamento com tenofovir disoproxil. Quando se excluíram os dados em falta, 91% dos doentes do grupo de tratamento com tenofovir disoproxil e 94% dos doentes do grupo de tratamento com estavudina ou zidovudina tinham concentrações de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml na semana 48.

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

No estudo GS-US-104-0352, 8 de um total de 89 doentes pediátricos (9,0%) expostos ao tenofovir disoproxil descontinuaram o medicamento do estudo devido a acontecimentos adversos renais. Cinco indivíduos (5,6%) desenvolveram resultados laboratoriais clinicamente consistentes com tubulopatia renal proximal, 4 dos quais descontinuaram a terapêutica com tenofovir disoproxil (exposição mediana a tenofovir disoproxil de 331 semanas).

#### *Profilaxia pré-exposição na população pediátrica*

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

## **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 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 (administrado como tenofovir disoproxil) em idosos (com idade superior a 65 anos).

### Sexo

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

### Etnia

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes relacionadas com a etnia para a emtricitabina. A farmacocinética de tenofovir (administrado como tenofovir disoproxil)



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.

Espera-se que a farmacocinética da emtricitabina e do tenofovir (administrado como tenofovir disoproxil) seja idêntica em adolescentes infetados e não infetados por VIH-1, com base em exposições semelhantes à emtricitabina e tenofovir verificadas em adolescentes e adultos infetados por VIH-1, e em adultos infetados e não infetados por VIH-1.

### Compromisso renal

Estão disponíveis dados farmacocinéticos limitados para a emtricitabina e para o tenofovir após a administração concomitante das formulações separadas ou na forma de emtricitabina/tenofovir 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  $C_{\text{min}}$ , 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.

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

### Compromisso hepático

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

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### *Emtricitabina*

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

#### *Tenofovir disoproxil*

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 infetados em exposições muito elevadas após administração subcutânea ( $\geq 40$  vezes a exposição em doentes). As descobertas dos estudos realizados em ratos e em macacos indicam que houve uma diminuição na absorção intestinal de fosfato relacionada com a substância com potencial redução secundária na DMO.

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

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

Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não demonstraram efeitos nos parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou nos parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir disoproxil 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 FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Amido pré-gelificado  
Croscarmelose 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**

3 anos.

Validade após primeira abertura do frasco: 2 meses.

### **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, 84 comprimidos revestidos por película e 28 x 1 comprimido revestido por película.

#### *Frasco de PEAD*

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças e anti-adulteração 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*

EU/1/16/1151/001 - 28 comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1151/003 - 84 comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1151/005 – 28 x 1 comprimido revestido por película

### *Frasco*

EU/1/16/1151/002 - 30 comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1151/004 - 90 (3x30) comprimidos revestidos por película

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

Data da primeira autorização: 8 de dezembro de 2016.

Data da última renovação: 15 de setembro de 2021.

## **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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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 autorização no mercado (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 espera possam vir a prescrever/utilizar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka quer em doentes adolescentes para o tratamento da infeção por VIH-1 quer em adultos e adolescentes para a PrEP 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 infecção pelo VIH em doentes pediátricos
- Brochura educacional para os médicos prescritores sobre a PrEP intitulada “Informação de segurança importante para os médicos prescritores sobre a profilaxia pré-exposição (PrEP) com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka”
- Lista de verificação para os médicos prescritores sobre a PrEP
- Brochura educacional para os indivíduos em risco sobre a PrEP intitulada “Informação importante sobre Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka para reduzir o risco de contrair a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)”
- Cartão lembrete sobre a PrEP

### **Brochura educacional sobre o compromisso renal em casos de infecção pelo VIH em doentes pediátricos**

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

- Que é recomendada uma abordagem multidisciplinar para o controlo de doentes pediátricos
- Que existe um risco acrescido de doença renal em doentes infetados pelo VIH associado a medicamentos contendo tenofovir disoproxil, como por exemplo Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka
- Que a utilização de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka não é recomendada em doentes pediátricos com compromisso renal
- Que a utilização de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka deve ser evitada com a utilização concomitante ou recente de medicamentos nefrotóxicos. Se Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka for utilizado com medicamentos nefrotóxicos, a função renal deve ser monitorizada regularmente, de acordo com o esquema recomendado
- Que os doentes pediátricos devem ser submetidos a uma avaliação da função renal basal antes de iniciarem a terapêutica com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka
- A importância da monitorização regular da função renal durante a terapêutica com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka
- Esquema recomendado de monitorização da função renal tendo em consideração a presença ou ausência de fatores de risco adicionais de compromisso renal
- Que se for confirmado que o fosfato sérico é  $< 3,0$  mg/dl (0,96 mmol/l) em qualquer doente pediátrico a receber tenofovir disoproxil, a função renal deve ser reavaliada dentro de uma semana. Se se detetar ou suspeitar de anomalias renais, deve recorrer-se a consulta com um nefrologista para se considerar a interrupção do tratamento com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka.
- Que Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka pode causar uma diminuição da DMO e que são incertos os efeitos das alterações na DMO associados ao Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka sobre a saúde óssea a longo prazo e sobre o risco futuro de fraturas em doentes pediátricos
- Que se se detetar ou suspeitar de anomalias ósseas em doentes pediátricos, deve recorrer-se a consulta com um endocrinologista e/ou nefrologista

### **Brochura educacional para os médicos prescritores sobre a PrEP:**

- Chamada de atenção para as informações chave de segurança referentes à utilização de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka para a PrEP em adultos e adolescentes
- Chamada de atenção para os fatores que ajudam a identificar os indivíduos que apresentam um risco elevado de contraírem o VIH-1
- Chamada de atenção sobre o risco de desenvolver VIH-1 com resistência aos fármacos em indivíduos infetados por VIH-1 não diagnosticados
- Disponibilização de informação de segurança relativa à adesão, testes para determinação do estatuto serológico para o VIH, estado dos rins, dos ossos e VHB.

**Lista de verificação para os médicos prescritores sobre a PrEP:**

- Chamada de atenção para a avaliação/aconselhamento na consulta inicial e nas de seguimento.

**Brochura educacional para os indivíduos em risco sobre a PrEP (a ser entregue pelo profissional de saúde):**

- Chamada de atenção sobre o que os indivíduos devem saber antes e durante o tratamento com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka para reduzir o risco de contraírem a infeção por VIH
- Chamada de atenção sobre a importância da adesão rigorosa ao regime posológico recomendado
- Disponibilização de informação sobre como tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka
- Disponibilização de informação sobre os possíveis efeitos indesejáveis
- Disponibilização de informação sobre como conservar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka

**Cartão lembrete para os indivíduos em risco sobre a PrEP (a ser entregue pelo profissional de saúde):**

- Chamada de atenção para a adesão ao esquema posológico
- Chamada de atenção para a comparência nas consultas médicas programadas.



**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 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

28 x 1 comprimido revestido 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: 2 meses.

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/1/16/1151/001

84 comprimidos revestidos por película: EU/1/16/1151/003

28 x 1 comprimido revestido por película: EU/1/16/1151/005

*para frasco:*

30 comprimidos revestidos por película: EU/1/16/1151/002

90 (3x30) comprimidos revestidos por película: EU/1/16/1151/004

## **13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

## **15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

## **16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

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

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 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 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**

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: 2 meses.  
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 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

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

**Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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 (NRTIs) 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 é utilizado para tratar a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana 1 (VIH-1) em adultos.**
- **É também utilizado para tratar a infeção pelo VIH em adolescentes com idade compreendida entre os 12 e < 18 anos que pesam, pelo menos, 35 kg, e que foram previamente tratados com outros medicamentos para o VIH que já não são eficazes ou que causaram efeitos indesejáveis.**
  - Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka deve ser sempre utilizado em associação com outros medicamentos para tratar a infeção por VIH.
  - Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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 pode desenvolver, na mesma, infeções ou outras doenças associadas com a infeção por VIH.

- **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka também é utilizado para reduzir o risco de contrair a infeção por VIH-1 em adultos e adolescentes com idade compreendida entre os 12 e < 18 anos que pesam, pelo menos 35 kg, quando tomado diariamente, juntamente com práticas de sexo seguro:**

Consulte a lista de precauções a tomar contra a infeção por VIH na secção 2.

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

**Não tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka para tratar o VIH ou para reduzir o risco de contrair o VIH se tem alergia** à emtricitabina, ao tenofovir, ao tenofovir disoproxil, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

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

**Antes de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka para reduzir o risco de contrair a infeção por VIH:**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka apenas pode ajudar a reduzir o risco de contrair a infeção por VIH **antes** de estar infetado.

- **Tem de ser negativo para o VIH antes de começar a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka para reduzir o risco de contrair a infeção por VIH.** Tem de realizar uma análise para garantir que ainda não está infetado pelo VIH. Não tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka para reduzir o risco de infeção sem que tenha a confirmação de que é negativo para o VIH. As pessoas que já estão infetadas pelo VIH têm de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka em combinação com outros medicamentos.

- **Muitos testes para o VIH podem não detetar uma infeção recente.** Se tiver sintomas parecidos com os de uma gripe, tal pode significar que foi recentemente infetado por VIH. Os seguintes sinais podem ser sinais de infeção por VIH:

- cansaço
- febre
- dores musculares ou nas articulações
- cefaleias
- vómitos ou diarreia
- erupção cutânea
- suores noturnos
- gânglios linfáticos aumentados no pescoço ou na virilha

→ **Informe o seu médico se sentir qualquer sintoma parecido com os da gripe** – quer seja no mês antes de começar a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka ou em qualquer altura enquanto estiver a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka.

### Advertências e precauções

**Enquanto tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka para reduzir o risco de contrair a infeção por VIH:**

- Tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka todos os dias **para reduzir o risco e não apenas quando achar que esteve em risco de contrair a infeção por VIH.** Não falhe nenhuma dose nem deixe de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka. As doses em falta podem aumentar o risco de contrair a infeção por VIH.

- Realize testes para o VIH regularmente.

- Se achar que foi infetado pelo VIH informe imediatamente o seu médico. O médico poderá querer realizar mais exames para ter a certeza que ainda é negativo para o VIH.

- **Tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka por si só pode não impedir que contraia o VIH.**

- Pratique sempre sexo seguro. Use preservativos para reduzir o contacto com sémen,

- fluidos vaginais ou sangue.
- Não partilhe artigos pessoais que possam ter sangue ou fluidos corporais, como escovas de dentes e lâminas de barbear.
- Não partilhe nem reutilize agulhas ou outros utensílios de injeção ou de medicamentos.
- Realize testes para outras infeções transmitidas sexualmente como a sífilis e a gonorreia. Estas infeções podem facilitar a infeção por VIH.

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

### **Enquanto tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka para tratar o VIH ou para reduzir o risco de contrair VIH:**

- **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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. Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka não deve ser administrado a adolescentes com alterações preexistentes ao nível dos rins. Se tiver alterações ao nível dos rins, o seu médico pode aconselhá-lo a deixar de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka ou, se já estiver infetado por VIH, a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka menos frequentemente. Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka não é recomendado se tiver doença renal grave ou se está em diálise.
- Podem também ocorrer **problemas ósseos** (manifestados como dor óssea persistente ou agravada e que, por vezes, resulta em fraturas), devido a lesão nas células tubulares do rim (ver secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*). Informe o seu médico se tiver dores ósseas ou fraturas.

Tenofovir disoproxil também pode causar a perda de massa óssea. A perda óssea mais pronunciada foi observada em estudos clínicos quando os doentes foram tratados para o VIH com tenofovir disoproxil e um inibidor da protease potenciado.

De modo geral, os efeitos de tenofovir disoproxil na saúde óssea a longo prazo e o risco de fraturas em doentes adultos e pediátricos são incertos.

Informe o seu médico se souber que sofre de osteoporose. Os doentes com osteoporose têm um risco mais elevado de fraturas.

- **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. Se tiver o VHB, existe um risco elevado de ter problemas hepáticos quando deixar de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, quer esteja ou não infetado pelo VIH. É importante que não pare de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka sem falar com o seu médico: ver secção 3, *Não pare de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka*.
- **Se tem mais de 65 anos, fale com o seu médico.** Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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 contém lactose).

### **Crianças e adolescentes**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka não é para ser utilizado em crianças com menos de 12 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka**

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

**Tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para tratar a infeção por hepatite C.

**Tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka com outros medicamentos que contêm didanosina (para o tratamento da infeção por VIH):** Tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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 com alimentos e bebidas**

- Sempre que possível, Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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.**

Se tomou Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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 indesejáveis.

- **Não deverá amamentar durante o tratamento com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka.** Isto deve-se ao facto 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 pode causar tonturas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, **não conduza** e não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

### Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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

- **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 para tratar a infeção por VIH é:**

- **Adultos:** um comprimido por dia, sempre que possível com alimentos.
- **Adolescentes com idade compreendida entre os 12 e < 18 anos que pesam, pelo menos, 35 kg:** um comprimido por dia, sempre que possível com alimentos.

**A dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka para reduzir o risco de contrair VIH é:**

- **Adultos:** um comprimido por dia, sempre que possível com alimentos.
- **Adolescentes com idade compreendida entre os 12 e < 18 anos que pesam, pelo menos, 35 kg:** um comprimido por dia, sempre que possível 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.
- **Se estiver a ser tratado para a infeção por VIH** o seu médico irá receitar-lhe Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka com outros medicamentos antirretrovirais. Por favor, consulte o folheto informativo dos outros medicamentos antirretrovirais para orientação sobre o modo como tomar esses medicamentos.
- **Se estiver a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka para reduzir o risco de contrair o VIH,** tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka todos os dias e não apenas

quando achar que esteve em risco de contrair a infecção por VIH.

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 do que deveria**

Se acidentalmente tomar mais do que a dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, 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**

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

- **Caso se aperceba até 12 horas** após a hora em que habitualmente toma Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, 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, 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**, tome outro comprimido. Não terá de tomar outro comprimido se tiver vomitado mais de 1 hora após a toma de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka.

### **Não pare de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka**

- **Se estiver a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka para o tratamento da infecção por VIH**, deixar de tomar os comprimidos pode reduzir a eficácia da terapêutica anti-VIH recomendada pelo seu médico.
- **Se estiver a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka para reduzir o risco de contrair o VIH**, não deixe de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka nem falhe nenhuma dose. Interromper o uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, ou falhar doses, pode aumentar o risco de contrair a infecção por VIH.

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

- **Se tiver hepatite B**, é particularmente importante não parar o tratamento com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 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 indesejáveis possíveis**

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

### **Efeitos indesejáveis 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 (vômitos)
  - dor de estômago

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

- **Quaisquer sinais de inflamação ou infecção.** Em alguns doentes com infecção avançada por VIH (SIDA) e antecedentes de infecções oportunistas (infecções que ocorrem em pessoas com um sistema imunitário fraco), podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infecções 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 infecções 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 infecção 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 indesejáveis possíveis:**

#### **Efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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 bÍlis ou do açúcar no sangue
- alterações no fígado e pâncreas

### **Efeitos indesejáveis 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 indesejáveis raros**

*(podem afetar até 1 em 1.000 doentes)*

- acidose láctica (ver *Efeitos indesejáveis graves possíveis*)
- fígado gordo
- pele ou olhos de cor amarelada, comichão ou dor no abdómen (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 fosfato no sangue.

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

A frequência dos efeitos indesejáveis 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.

### **Outros efeitos em crianças**

- As crianças que tomaram emtricitabina apresentaram muito frequentemente alterações na cor da pele, incluindo
  - escurecimento da pele em manchas

- As crianças apresentaram frequentemente contagens baixas dos glóbulos vermelhos (anemia).
  - isto pode fazer com que a criança fique cansada ou com falta de ar
- **Se observar qualquer um destes sintomas, informe o seu médico.**

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

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

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: 2 meses.

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**

- 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 contém lactose”, “Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka contém sódio”.

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

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

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka está disponível em caixas de 28, 84 comprimidos revestidos por película e 28 x 1 comprimido revestido por película em blisters.

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka também está disponível em frascos de 30 comprimidos, com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças e anti-adulteração com um excicante 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.: + 36 (1) 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

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

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

#### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

#### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

#### **France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

#### **Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

#### **Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

#### **România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

#### **Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

#### **Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

**Sverige**

KRKA Sverige AB

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**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>.