

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de efavirenz (efavirenz), 200 mg de emtricitabina (emtricitabine) e 245 mg de tenofovir disoproxil (tenofovir disoproxil) (sob a forma de succinato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película cor-de-rosa alaranjado claro, ovais, biconvexos, com arestas biseladas. Dimensões do comprimido: 20 mm x 11 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka é uma associação de doses fixas de efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. É indicado para o tratamento de adultos com 18 anos de idade ou mais infetados pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) com níveis de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (com supressão virológica) há mais de três meses na sua atual terapêutica antirretroviral combinada. Os doentes não podem ter tido falência virológica em qualquer terapêutica antirretroviral prévia e tem de ser conhecido que não apresentaram estirpes virais com mutações conhecidas que confirmam resistência significativa a qualquer um dos três componentes de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka antes do início do seu primeiro regime terapêutico antirretroviral (ver secções 4.4 e 5.1).

A demonstração do benefício de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil é principalmente baseada em dados de 48 semanas de um estudo clínico, no qual doentes com supressão virológica estável em terapêutica antirretroviral combinada mudaram para efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (ver secção 5.1). Presentemente, não existem dados disponíveis de estudos clínicos com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia ou em doentes tratados previamente de forma intensa.

Não existem dados que apoiem a associação de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil com outros medicamentos antirretrovirais.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção pelo VIH.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka é um comprimido, tomado por via oral, uma vez por dia.

Se um doente se esquecer de uma dose de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka no período de 12 horas após a hora em que é habitualmente tomada, o doente deve tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka logo que for possível e continuar com o esquema de toma normal. Se um doente se esquecer de uma dose de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka e tiverem decorrido mais de 12 horas e estiver quase na hora de tomar a próxima dose, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve continuar simplesmente com o esquema de toma habitual.

Se o doente vomitar no espaço de 1 hora após tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, deve tomar outro comprimido. Se o doente vomitar depois de mais de 1 hora após tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, não necessita de tomar outra dose.

Recomenda-se que Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka seja tomado com o estômago vazio, dado que os alimentos podem aumentar a exposição ao efavirenz e podem conduzir a um aumento da frequência de reações adversas (ver secções 4.4 e 4.8). Por forma a melhorar a tolerabilidade ao efavirenz no que respeita a reações adversas ao nível do sistema nervoso, recomenda-se a administração ao deitar (ver secção 4.8).

Prevê-se que a exposição (AUC) ao tenofovir diminua em aproximadamente 30% após administração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil num estômago vazio, em comparação com o componente individual tenofovir disoproxil, quando tomado com alimentos (ver secção 5.2). Não estão disponíveis dados sobre a tradução clínica da diminuição na exposição farmacocinética. Em doentes com supressão virológica, pode esperar-se que a relevância clínica desta diminuição seja limitada (ver secção 5.1).

Quando estiver indicada a interrupção terapêutica com um dos componentes de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil ou quando for necessário uma modificação da dose, estão disponíveis as formulações separadas de efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. Por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento destes mesmos medicamentos.

Se a terapêutica com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil for interrompida, deve ter-se em consideração o tempo de semi-vida prolongado de efavirenz (ver secção 5.2) e os tempos de semi-vida intracelular prolongados de tenofovir e emtricitabina. Devido à variabilidade destes parâmetros entre doentes e às preocupações relativas ao desenvolvimento de resistência, devem consultar-se as normas orientadoras para o tratamento do VIH, tendo também em consideração a razão da interrupção.

Ajuste da dose: se efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil for coadministrado com rifampicina em doentes com 50 kg ou mais de peso, pode ser considerada uma dose adicional de 200 mg/dia (800 mg no total) de efavirenz (ver secção 4.5).

Populações especiais

Idosos

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve ser administrado com precaução a doentes idosos (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não é recomendado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina (ClCr) < 50 ml/min). Os doentes com compromisso renal moderado ou grave requerem um ajuste do intervalo entre doses de emtricitabina e tenofovir disoproxil que não pode ser obtido com a associação num comprimido (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

A farmacocinética de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não foi estudada em doentes com compromisso hepático. Os doentes com doença hepática ligeira (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Classe A) podem ser tratados com a dose de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil que é recomendada normalmente (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2). Os doentes devem ser cuidadosamente

monitorizados em relação a reações adversas, especialmente sintomas ao nível do sistema nervoso relacionados com o efavirenz (ver secções 4.3 e 4.4).

Em caso de interrupção do tratamento com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil em doentes coinfectados pelo VIH e vírus da hepatite B (VHB), estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para detetar evidências de exacerbação de hepatite (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil em crianças com idade inferior a 18 anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 5.2).

Modo de administração

Os comprimidos de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka devem ser engolidos inteiros com água, uma vez por dia.

4.3 Contraindicações

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

Compromisso hepático grave (CPT, Classe C) (ver secção 5.2).

Coadministração com terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimizida, bepridilo ou alcaloides da cravagem de centeio (por exemplo, ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina). A competição em relação ao citocromo P450 (CYP) 3A4 pelo efavirenz pode causar a inibição do metabolismo e criar um potencial para o aparecimento de reações adversas graves e/ou potencialmente fatais (por exemplo, arritmias cardíacas, sedação prolongada ou depressão respiratória) (ver secção 4.5).

Coadministração com elbasvir/grazoprevir devido à diminuição significativa esperada das concentrações plasmáticas de elbasvir e grazoprevir. Este efeito deve-se à indução do CYP3A4 ou da gp-P pelo efavirenz e pode resultar em perda do efeito terapêutico de elbasvir/grazoprevir (ver secção 4.5).

Coadministração com voriconazol. O efavirenz diminui significativamente as concentrações plasmáticas do voriconazol, sendo que o voriconazol também aumenta significativamente as concentrações plasmáticas de efavirenz. Como efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil é um medicamento de associação de doses fixas, a dose de efavirenz não pode ser alterada (ver secção 4.5).

Coadministração com preparações de plantas medicinais que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*) devido ao risco de redução das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos do efavirenz (ver secção 4.5).

Administração a doentes com:

- antecedentes familiares de morte súbita ou prolongamento congénito do intervalo QTc em eletrocardiogramas, ou com qualquer outra condição clínica conhecida que prolongue o intervalo QTc;
- antecedentes de arritmia cardíaca sintomática, ou com bradicardia clinicamente relevante, ou com insuficiência cardíaca congestiva acompanhada por uma fração de ejeção reduzida do ventrículo esquerdo;
- perturbações graves do equilíbrio eletrolítico, por exemplo, hipocaliemia ou hipomagnesemia.

Coadministração com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc (efeito pró-arrítmico). Estes medicamentos incluem:

- antiarrítmicos das classes IA e III;
- agentes neurolépticos, antidepressivos;

- certos antibióticos, incluindo alguns agentes das seguintes classes: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol e agentes antifúngicos triazóis;
- certos anti-histamínicos não sedativos (terfenadina, astemizol);
- cisaprida;
- flecainida;
- certos antimaláricos;
- metadona (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Coadministração com outros medicamentos

Como associação fixa, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos que contenham os mesmos componentes ativos, emtricitabina ou tenofovir disoproxil. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não deve ser coadministrado com medicamentos que contenham efavirenz a menos que seja necessário para o ajuste da dose, por ex., com rifampicina (ver secção 4.2). Devido a semelhanças com a emtricitabina, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não deve ser administrado concomitantemente com outros análogos da citidina, como a lamivudina (ver secção 4.5). Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não deve ser administrado concomitantemente com adefovir dipivoxil ou com medicamentos que contenham tenofovir alafenamida.

Não se recomenda a coadministração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e didanosina (ver secção 4.5).

Não se recomenda a coadministração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, uma vez que se espera que as concentrações plasmáticas de velpatasvir e voxilaprevir diminuam após a coadministração com efavirenz, conduzindo a um efeito terapêutico reduzido de sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secção 4.5).

Não existem dados sobre a segurança e a eficácia de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil em associação com outros medicamentos antirretrovirais.

Não se recomenda a utilização concomitante de extratos de Ginkgo biloba (ver secção 4.5).

Mudança de um regime antirretroviral baseado em inibidores da protease (PIs)

Os dados atualmente disponíveis indicam uma tendência que, em doentes num regime antirretroviral baseado em PIs, a mudança para efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil pode originar uma redução da resposta à terapêutica (ver secção 5.1). Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para detetar aumentos da carga viral e, uma vez que o perfil de segurança do efavirenz difere daquele dos inibidores da protease, em relação a reações adversas.

Infeções oportunistas

Os doentes em tratamento com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil ou qualquer outra terapêutica antirretroviral podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH e, por conseguinte, devem permanecer sob observação clínica cuidadosa de médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças associadas ao VIH.

Efeito dos alimentos

A administração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil com alimentos pode aumentar a exposição ao efavirenz (ver secção 5.2) e pode conduzir a um aumento da frequência das reações adversas (ver secção 4.8). Recomenda-se que efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil seja tomado com o estômago vazio, de preferência ao deitar.

Doença hepática

A farmacocinética, a segurança e a eficácia de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não foram estabelecidas em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes (ver secção 5.2). Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3) e não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado. Uma vez que efavirenz é metabolizado principalmente pelo sistema do CYP, devem ser tomadas precauções ao administrar-se efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil a doentes com compromisso hepático ligeiro. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a reações adversas com efavirenz, especialmente sintomas ao nível do sistema nervoso. Devem realizar-se testes laboratoriais para avaliar a sua doença hepática a intervalos periódicos (ver secção 4.2).

Os doentes 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 houver evidência de agravamento da doença hepática ou de elevações persistentes das transaminases séricas para um valor superior a 5 vezes o limite superior do intervalo normal, o benefício da continuação da terapêutica com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil necessita ser ponderado relativamente aos potenciais riscos de toxicidade hepática significativa. Nestes doentes, tem de considerar-se a interrupção ou a paragem do tratamento (ver secção 4.8).

Em doentes tratados com outros medicamentos associados a toxicidade hepática é também recomendada a monitorização das enzimas hepáticas.

Acontecimentos hepáticos

Notificações pós-comercialização de insuficiência hepática também ocorreram em doentes sem doença hepática preexistente ou outros fatores de risco identificáveis (ver secção 4.8). Uma monitorização das enzimas hepáticas deve ser considerada em todos os doentes independentemente de disfunção hepática preexistente ou outros fatores de risco.

Doentes coinfectados pelo VIH e vírus da hepatite B (VHB) ou C (VHC)

Os doentes com hepatite crónica B ou C e em tratamento com TARC 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 um melhor tratamento da infeção pelo VIH em doentes coinfectados com o VHB.

No caso de terapêutica antiviral concomitante para a hepatite B ou C, por favor consulte também o Resumo das Características do Medicamento destes medicamentos.

A segurança e a eficácia de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não foram estudadas para o tratamento da infeção crónica pelo VHB. A emtricitabina e o tenofovir individualmente e em associação têm demonstrado atividade contra o VHB em estudos farmacodinâmicos (ver secção 5.1). Experiência clínica limitada sugere que a emtricitabina e o tenofovir disoproxil têm uma atividade anti-VHB quando utilizados em terapêutica antirretroviral combinada para controlar a infeção pelo VIH. A interrupção do tratamento com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil em doentes coinfectados pelo VIH e VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Os doentes coinfectados pelo VIH e VHB que interrompem o tratamento com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, têm de ser cuidadosamente monitorizados clínica e laboratorialmente durante, pelo menos, quatro meses após a paragem do tratamento com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Se apropriado, pode justificar-se o recomeço do tratamento da hepatite B. Em doentes com doença hepática avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada, uma vez que a exacerbação da hepatite após o tratamento pode dar origem a uma descompensação hepática.

Prolongamento do intervalo QTc

Observou-se o prolongamento do intervalo QTc com a utilização de efavirenz (ver secções 4.5 e 5.1). Para doentes com risco elevado de *Torsade de Pointes* ou que estejam a receber medicamentos com risco conhecido de *Torsade de Pointes*, devem ser consideradas alternativas a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Sintomas psiquiátricos

Foram notificadas reações adversas psiquiátricas em doentes tratados com efavirenz. Os doentes com antecedentes de perturbações psiquiátricas parecem apresentar um risco maior de reações adversas psiquiátricas graves. Em particular, a depressão grave foi mais frequente nos doentes com antecedentes de depressão. Houve também notificações, na pós-comercialização, de depressão grave, morte por suicídio, delírio, comportamento mimetizando psicose e catatonia. Os doentes devem ser avisados de que, no caso de experimentarem sintomas como depressão grave, psicose ou ideação de suicídio, deverão contactar o seu médico imediatamente para avaliar a possibilidade dos sintomas poderem estar relacionados com a utilização do efavirenz, e, nesse caso, determinar se os riscos da terapêutica continuada ultrapassam os benefícios (ver secção 4.8).

Sintomas ao nível do sistema nervoso

São frequentemente notificados como reações adversas sintomas que não se limitam a, mas incluem, tonturas, insónia, sonolência, incapacidade de concentração e sonhos anormais em doentes que receberam 600 mg de efavirenz por dia em estudos clínicos. Também foram observadas tonturas em estudos clínicos com emtricitabina e tenofovir disoproxil. Foram notificadas cefaleias em estudos clínicos com emtricitabina (ver secção 4.8). Os sintomas ao nível do sistema nervoso associados ao efavirenz iniciam-se normalmente no primeiro ou nos dois primeiros dias de tratamento e desaparecem normalmente durante as primeiras duas a quatro semanas. Os doentes devem ser informados de que, no caso da ocorrência destes sintomas frequentes, é provável que os mesmos melhorem com a continuação do tratamento e não indicam o desencadeamento subsequente de qualquer um dos sintomas psiquiátricos menos frequentes.

Crises convulsivas

Foram observadas convulsões em doentes a tomar efavirenz, geralmente na presença de uma história clínica conhecida de crises convulsivas. Os doentes que estejam concomitantemente a tomar medicamentos anticonvulsivantes principalmente metabolizados pelo fígado, como a fenitoína, carbamazepina e o fenobarbital, podem requerer monitorização periódica dos níveis plasmáticos. Num estudo sobre interações medicamentosas, as concentrações plasmáticas de carbamazepina diminuíram quando a carbamazepina foi coadministrada com efavirenz (ver secção 4.5). Tem de se ter precaução com qualquer doente com antecedentes de crises convulsivas.

Compromisso renal

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não é recomendado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 50 ml/min). Os doentes com compromisso renal moderado ou grave requerem um ajuste da dose de emtricitabina e de tenofovir disoproxil que não pode ser obtido com a associação num comprimido (ver secções 4.2 e 5.2). A utilização de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve ser evitada concomitantemente ou pouco tempo após a utilização de medicamentos nefrotóxicos. Se a utilização concomitante de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e de medicamentos nefrotóxicos (por exemplo, aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarneto, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir, interleucina-2) for inevitável, a função renal tem de ser monitorizada semanalmente (ver secção 4.5).

Foram notificados casos de insuficiência renal aguda após o início de doses altas ou múltiplos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em doentes tratados com tenofovir disoproxil e com fatores de risco para disfunção renal. Se efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil for

coadministrado com um AINE, a função renal deve ser devidamente monitorizada.

Com a utilização de tenofovir disoproxil na prática clínica, têm sido notificadas insuficiência renal, compromisso renal, creatinina elevada, hipofosfatemia e tubulopatia proximal (incluindo síndrome de Fanconi) (ver secção 4.8).

Recomenda-se que a depuração da creatinina seja calculada em todos os doentes antes do início da terapêutica com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e que a função renal (depuração da creatinina e fosfato sérico) seja também monitorizada após duas a quatro semanas de tratamento, após três meses de tratamento e em intervalos de três a seis meses em doentes sem fatores de risco renal. Nos doentes com antecedentes de disfunção renal ou naqueles que estão em risco de apresentar disfunção renal, é necessária uma monitorização mais frequente da função renal.

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 a receber efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, a função renal tem de ser reavaliada dentro de uma semana, incluindo medições dos níveis sanguíneos de glucose e potássio e das concentrações de glucose na urina (ver secção 4.8, tubulopatia proximal). Uma vez que efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil é um medicamento de associação e o intervalo entre doses dos componentes individuais não pode ser alterado, o tratamento com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil tem de ser interrompido em doentes com uma depuração da creatinina < 50 ml/min confirmada ou uma diminuição do fosfato sérico para valores $< 1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l). A interrupção do tratamento com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil também deve ser considerada em caso de declínio progressivo da função renal nos casos em que não foi identificada qualquer outra causa. Quando estiver indicada a interrupção da terapêutica com um dos componentes de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil ou quando for necessária uma modificação da dose, estão disponíveis as formulações separadas de efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil.

Efeitos ósseos

Num estudo clínico controlado com a duração de 144 semanas (GS-99-903) que comparou o tenofovir disoproxil com a estavudina em associação a lamivudina e efavirenz em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia, observaram-se pequenas diminuições na densidade mineral óssea (DMO) ao nível da anca e da coluna em ambos os grupos de tratamento. Às 144 semanas, as diminuições nos níveis basais da DMO ao nível da coluna e as alterações nos níveis basais dos biomarcadores ósseos foram significativamente maiores no grupo de tratamento com tenofovir disoproxil. Neste grupo, as diminuições na DMO ao 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.

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.

Reações cutâneas

Foi notificada erupção cutânea ligeira a moderada com os componentes individuais de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. A erupção cutânea associada ao componente efavirenz desaparece normalmente com a continuação da terapêutica. Anti-histamínicos e/ou corticosteroides apropriados podem melhorar a tolerabilidade e acelerar a resolução da erupção cutânea. Foi notificada erupção cutânea grave com formação de vesículas, descamação húmida ou ulceração em menos de 1% dos doentes tratados com efavirenz (ver secção 4.8). A incidência de eritema multiforme ou de síndrome de *Stevens-Johnson* foi, aproximadamente, de 0,1%. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil tem de ser interrompido em doentes que desenvolvam uma erupção cutânea grave associada a formação de vesículas, descamação, envolvimento das mucosas ou febre. A experiência com efavirenz em doentes que interromperam outros medicamentos antirretrovirais da classe dos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs) é limitada. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não é recomendado em doentes que tenham tido uma reação cutânea potencialmente fatal (ex. síndrome de *Stevens-Johnson*) enquanto tomavam um NNRTI.

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 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 útero*

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

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Estas reações foram observadas tipicamente durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. A retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii* são exemplos relevantes. 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.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença pelo 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.

Doentes que apresentam estirpes de VIH-1 com mutações

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve ser evitado em doentes que apresentem estirpes de VIH-1 com as mutações K65R, M184V/I ou K103N (ver secções 4.1 e 5.1).

Idosos

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não foi estudado em doentes com idade superior a 65 anos. Os doentes idosos são mais suscetíveis de apresentar uma função hepática ou renal diminuída, portanto, o tratamento de doentes idosos com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve ser efetuado com precaução (ver secção 4.2).

Sódio

Este medicamento 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

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

Como associação fixa, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos que contenham os componentes, emtricitabina ou tenofovir disoproxil. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não deve ser coadministrado com medicamentos que contenham efavirenz a menos que seja necessário para o ajuste da dose, por ex., com rifampicina (ver secção 4.2). Devido a semelhanças com a emtricitabina, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não deve ser administrado concomitantemente com outros análogos da citidina, tais como a lamivudina. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não deve ser administrado concomitantemente com adefovir dipivoxil ou com medicamentos que contenham tenofovir alafenamida.

O efavirenz é um indutor *in vivo* do CYP3A4, CYP2B6 e UGT1A1. Os compostos que são substratos destas enzimas podem apresentar concentrações plasmáticas diminuídas quando coadministrados com efavirenz. O efavirenz pode ser um indutor do CYP2C19 e do CYP2C9; contudo, também se observou inibição *in vitro* e o efeito prático da coadministração com substratos destas enzimas não é claro (ver secção 5.2).

A exposição ao efavirenz pode aumentar quando administrado com medicamentos (por exemplo ritonavir) ou alimentos (por exemplo, sumo de toranja) que inibem a atividade do CYP3A4 ou do CYP2B6. Os compostos ou preparações de plantas medicinais (por exemplo extratos de Ginkgo biloba e hipericão) que induzem estas enzimas podem dar origem a uma diminuição das concentrações plasmáticas do efavirenz. A utilização concomitante de hipericão está contraindicada (ver secção 4.3). Não se recomenda a utilização concomitante de extratos de Ginkgo biloba (ver secção 4.4).

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

Interação com o doseamento de canabinoides

O efavirenz não se liga aos recetores dos canabinoides. Foram notificados resultados falsos positivos do doseamento de canabinoides na urina com alguns métodos de doseamento para rastreio em indivíduos não infetados e infetados pelo VIH a tomar efavirenz. Recomendam-se, nestes casos, testes de confirmação por um método mais específico como cromatografia gasosa/espetrometria de massa.

Contraindicações da utilização concomitante

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não pode ser administrado concomitantemente com terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridilo ou alcaloides da cravagem de centeio (por exemplo, ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina), uma vez que a inibição dos respetivos metabolismos pode levar a acontecimentos graves, potencialmente fatais (ver secção 4.3).

Elbasvir/grazoprevir

A coadministração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil com elbasvir/grazoprevir é contraindicada porque pode resultar em perda de resposta virológica ao elbasvir/grazoprevir (ver secção 4.3 e Tabela 1).

Voriconazol

A coadministração de doses padrão de efavirenz e voriconazol está contraindicada. Como efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil é um medicamento de associação de doses fixas, a dose de efavirenz não pode ser alterada. Por conseguinte, voriconazol e efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não devem ser coadministrados (ver secção 4.3 e Tabela 1).

*Hipericão (*Hypericum perforatum*)*

A coadministração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e de hipericão ou de preparações de plantas medicinais contendo hipericão está contraindicada. Os níveis plasmáticos de efavirenz podem ser diminuídos pelo uso concomitante de hipericão devido à indução das enzimas metabolizadoras e/ou proteínas de transporte do fármaco pelo hipericão. Se um doente estiver já a tomar hipericão, deve interromper a toma de hipericão, confirmar os níveis virais e, se possível, os níveis de efavirenz. Os níveis de efavirenz podem aumentar quando a toma de hipericão é interrompida. O efeito indutor do hipericão pode persistir até pelo menos 2 semanas após a interrupção do tratamento (ver secção 4.3).

Metamizol

A co-administração de efavirenz com metamizol, que é um indutor das enzimas metabolizadoras, incluindo o CYP2B6 e CYP3A4, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas de efavirenz com uma potencial diminuição da eficácia clínica. Assim, aconselha-se precaução quando o metamizol é administrado concomitantemente com o efavirenz; a resposta clínica e/ou os níveis de substância ativa devem ser monitorizados conforme apropriado.

Medicamentos que prolonguem o intervalo QT

Está contraindicada a coadministração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QTc e que possam causar *Torsade de Pointes*, tais como: antiarrítmicos das classes IA e III; agentes neurolépticos e antidepressivos; certos antibióticos, incluindo alguns agentes das seguintes classes: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol e agentes antifúngicos triazóis; certos anti-histamínicos não sedativos (terfenadina, astemizol); cisaprida; flecainida; certos antimaláricos e metadona (ver secção 4.3).

Utilização concomitante não recomendada

Atazanavir/ritonavir

Não estão disponíveis dados suficientes para fazer uma recomendação posológica de atazanavir/ritonavir em associação com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Por conseguinte,

não se recomenda a coadministração de atazanavir/ritonavir e efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (ver Tabela 1).

Didanosina

Não se recomenda a coadministração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e didanosina (ver Tabela 1).

Sofosbuvir/velpatasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Não se recomenda a coadministração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secção 4.4 e Tabela 1)

Medicamentos eliminados por via renal

Uma vez que a emtricitabina e o tenofovir são principalmente eliminados pelos rins, a coadministração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil com medicamentos que reduzem a função renal ou que competem pela secreção tubular ativa (p. ex., cidofovir) pode aumentar as concentrações séricas de emtricitabina, tenofovir e/ou dos medicamentos administrados concomitantemente.

Deve evitar-se a utilização de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil concomitantemente ou pouco tempo após a utilização de medicamentos nefrotóxicos. Alguns exemplos incluem, mas não estão limitados a aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarneto, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir ou interleucina-2 (ver secção 4.4).

Praziquantel

A utilização concomitante com efavirenz não é recomendada devido à diminuição significativa das concentrações plasmáticas de praziquantel, com risco de fracasso do tratamento devido ao aumento do metabolismo hepático pelo efavirenz. Caso a associação seja necessária, pode considerar-se o aumento da dose de praziquantel.

Outras interações

As interações entre efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil ou o(s) seu(s) componente(s) individual(ais) e medicamentos estão indicadas na Tabela 1 abaixo (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”, duas vezes por dia como “b.i.d.”, uma vez por dia como “q.d.” e uma vez de 8 em 8 horas como “q8h”). Se disponíveis, os intervalos de confiança de 90% são indicados entre parênteses.

Tabela 1: Interações entre efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil ou o(s) seu(s) componente(s) individual(ais) e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos substâncias ativas Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} com intervalos de confiança de 90% se disponíveis (mecanismo)	Recomendação respeitante à coadministração com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTI-INFECCIOSOS		
Antivirais para o VIH		
Inibidores da protease		
Atazanavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 a ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 a ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 a ↑ 10) A coadministração de atazanavir/ritonavir com tenofovir resultou num aumento da exposição ao tenofovir. Concentrações	Não se recomenda a coadministração de atazanavir/ritonavir e efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

	mais elevadas de tenofovir podem potencializar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir, incluindo doenças renais.	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., todos administrados com alimentos)	Atazanavir (à tarde): AUC: ↔* (↓ 9% a ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 a ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 a ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., todos administrados com alimentos)	Atazanavir (à tarde): AUC: ↔*/** (↓ 10% a ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% a ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 a ↑ 49) (indução do CYP3A4). * Quando comparado com atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. à noite sem efavirenz. Esta diminuição da C _{min} do atazanavir pode ter um impacto negativo na eficácia do atazanavir. ** baseada na comparação dos antecedentes. Não é recomendada a coadministração de efavirenz com atazanavir/ritonavir.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *inferior às doses recomendadas; são esperados resultados semelhantes com as doses recomendadas.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (indução do CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inibição do CYP3A4)	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil em combinação com darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia pode resultar numa C _{min} subótima de darunavir. Se efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil for utilizado em combinação com darunavir/ritonavir, deve utilizar-se o regime de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia. Darunavir/ritonavir deve ser usado com precaução em combinação com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Ver linha do ritonavir abaixo. A monitorização da função renal pode estar indicada, particularmente em doentes com doença renal ou sistémica subjacente ou em doentes a tomar medicamentos nefrotóxicos.
Darunavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.) *inferior à dose recomendada	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Darunavir/ritonavir/Emtricitabina	Interação não estudada. Uma vez que as vias de eliminação são diferentes, não são esperadas interações.	
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ausência de interações farmacocinéticas clinicamente significativas.	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e fosamprenavir/ritonavir podem ser coadministrados sem ajuste da dose. Ver linha do ritonavir abaixo.
Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Indinavir/Efavirenz	Efavirenz:	Não estão disponíveis

(800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 a ↓ 47) C_{min}: ↓ 40%</p> <p>Observou-se uma redução semelhante na exposição ao indinavir quando se administrou 1.000 mg q8h de indinavir com 600 mg q.d. de efavirenz. (indução do CYP3A4) Para informação sobre a coadministração de efavirenz com doses baixas de ritonavir em associação com um inibidor da protease, consultar a secção abaixo sobre ritonavir.</p>	<p>dados suficientes para fazer uma recomendação posológica para indinavir quando administrado com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Enquanto não for estabelecido o significado clínico da redução das concentrações de indinavir, deverá ter-se em consideração a dimensão da interação farmacocinética observada quando se escolhe um regime contendo efavirenz, um componente de</p>
Indinavir/Emtricitabina (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, e indinavir.</p>
Indinavir/Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Lopinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	<p>Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 a ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 a ↑ 66)</p> <p>Concentrações mais elevadas de tenofovir podem potenciar acontecimentos adversos associados ao tenofovir, incluindo doenças renais.</p>	<p>Não estão disponíveis dados suficientes para fazer uma recomendação posológica para lopinavir/ritonavir quando administrados com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Não se recomenda a coadministração de lopinavir/ritonavir e efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.</p>
Lopinavir/ritonavir cápsulas moles ou solução oral/Efavirenz	<p>Diminuição substancial na exposição ao lopinavir, necessitando de um ajuste da dose de lopinavir/ritonavir. Quando se associou ao efavirenz e a dois inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs), 533/133 mg de lopinavir/ritonavir (cápsulas moles) duas vezes por dia, originou concentrações plasmáticas de lopinavir semelhantes às verificadas com lopinavir/ritonavir (cápsulas moles) 400/100 mg duas vezes por dia sem efavirenz (dados já descritos).</p>	
Lopinavir/ritonavir comprimidos/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Concentrações de lopinavir: ↓ 30-40%</p> <p>Concentrações de lopinavir: semelhantes a 400/100 mg de lopinavir/ritonavir duas</p>	

	vezes por dia sem efavirenz. São necessários ajustes de dose de lopinavir/ritonavir quando administrados com efavirenz. Para informação sobre a coadministração de efavirenz com doses baixas de ritonavir em associação com um inibidor da protease, consultar a secção abaixo sobre ritonavir.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ritonavir: AUC de manhã: ↑ 18% (↑ 6 a ↑ 33) AUC à noite: ↔ C_{max} de manhã: ↑ 24% (↑ 12 a ↑ 38) C_{max} à noite: ↔ C_{min} de manhã: ↑ 42% (↑ 9 a ↑ 86) C_{min} à noite: ↑ 24% (↑ 3 a ↑ 50)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 a ↑ 46) (inibição do metabolismo oxidativo mediado pelo CYP)</p> <p>Quando se administrou efavirenz com 500 mg ou 600 mg de ritonavir duas vezes por dia, a associação não foi bem tolerada (ocorreram, por exemplo, tonturas, náuseas, parestesias e enzimas hepáticas elevadas). Não estão disponíveis dados suficientes relativos à tolerabilidade do efavirenz com ritonavir em baixa dose (100 mg, uma ou duas vezes por dia).</p>	Não se recomenda a coadministração de ritonavir em doses de 600 mg e efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Quando se usa efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil com uma baixa dose de ritonavir, deve ser considerada a possibilidade de aumento da incidência dos acontecimentos adversos associados ao efavirenz, devido à possível interação farmacodinâmica.
Ritonavir/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Ritonavir/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interação não estudada. Para informação sobre a coadministração de efavirenz com doses baixas de ritonavir em associação com um inibidor da protease, consultar a secção acima sobre ritonavir.	
Saquinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Não existem interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando tenofovir disoproxil foi coadministrado com saquinavir potenciado pelo ritonavir.	Não estão disponíveis dados suficientes para fazer uma recomendação posológica para saquinavir/ritonavir quando administrados com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Não se recomenda a coadministração de saquinavir/ritonavir e efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Não se recomenda a utilização de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil em associação com saquinavir como único inibidor da protease.
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Antagonista dos recetores CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Maraviroc: AUC_{12h}: ↓ 45% (↓ 38 a ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 a ↓ 62)</p> <p>As concentrações de efavirenz não foram determinadas, nenhum efeito é esperado.</p>	Consultar o Resumo das Características do Medicamento do medicamento que contém maraviroc.
Maraviroc/Tenofovir disoproxil	Maraviroc:	

(300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ As concentrações de tenofovir não foram determinadas, nenhum efeito é esperado.	
Maraviroc/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Inibidor da transferência de cadeia da integrase		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg dose única/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (indução da UGT1A1)	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e raltegravir podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mecanismo de interação desconhecido) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabina	Interação não estudada.	
NRTIs e NNRTIs		
NRTIs/Efavirenz	Não foram realizados estudos de interações específicas com efavirenz e outros NRTIs além da lamivudina, zidovudina e tenofovir disoproxil. Não foram encontradas nem serão de prever interações clinicamente significativas visto que os NRTIs são metabolizados através de uma via diferente da do efavirenz e é improvável que competissem para as mesmas enzimas metabólicas e vias de eliminação.	Devido à semelhança entre lamivudina e emtricitabina, um componente de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não deve ser administrado concomitantemente com lamivudina (ver secção 4.4).
NNRTIs/Efavirenz	Interação não estudada.	Como a utilização de dois NNRTIs provou não ser benéfica em termos de eficácia e de segurança, não se recomenda a coadministração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e de outro NNRTI.
Didanosina/Tenofovir disoproxil	A coadministração de tenofovir disoproxil e didanosina resulta num aumento de 40-60% da exposição sistémica à didanosina.	Não se recomenda a coadministração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e didanosina. O aumento da exposição sistémica à 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 numa dose diária de 400 mg tem sido
Didanosina/Efavirenz	Interação não estudada.	
Didanosina/Emtricitabina	Interação não estudada.	

		<p>associada a uma diminuição significativa na contagem de células CD4, possivelmente devido a um aumento da didanosina fosforilada (i.e. ativa) por interação intracelular. A coadministração de uma dose reduzida de 250 mg de didanosina com tenofovir disoproxil tem sido associada a notificações de taxas elevadas de falência virológica com várias associações testadas para o tratamento da infecção pelo VIH-1.</p>
Antivirais para a hepatite C		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	<p>Elbasvir: AUC: ↓ 54% Cmax: ↓ 45% (indução do CYP3A4 ou gp-P – efeito sobre elbasvir)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83% Cmax: ↓ 87% (indução do CYP3A4 ou gp-P – efeito sobre grazoprevir)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔</p>	<p>A coadministração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil com elbasvir/grazoprevir é contraindicada porque pode resultar em perda de resposta virológica ao elbasvir/grazoprevir. Esta perda deve-se a diminuições significativas das concentrações plasmáticas de elbasvir/grazoprevir causadas pela indução do CYP3A4 ou da gp-P. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de elbasvir/grazoprevir para mais informação.</p>
Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	<p><i>Esperado:</i> Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓</p>	<p>A administração concomitante de glecaprevir/pibrentasvir com efavirenz, um componente de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, pode diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de glecaprevir e pibrentasvir, resultando na diminuição do efeito terapêutico. Não se recomenda a coadministração de glecaprevir/pibrentasvir com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Consultar a informação de prescrição de glecaprevir/pibrentasvir</p>

		para mais informações.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 a ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 a ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 a ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 a ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 a ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 a ↑ 197)</p>	Não são recomendados ajustes de dose. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar as reações adversas associadas 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_{max}: ↑ 38% (↑ 14 a ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 a ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 a ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 a ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 a ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 a ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 a ↑ 143)</p>	Espera-se que a administração concomitante de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir diminua as concentrações plasmáticas de velpatasvir e voxilaprevir. Não se recomenda a coadministração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil com sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secção 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Interação estudada apenas com sofosbuvir/velpatasvir.</p> <p><i>Esperado:</i> Voxilaprevir: ↓</p>	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 a ↑ 10) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 a ↑ 16)</p>	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e sofosbuvir podem ser coadministrados sem ajuste da dose.

	<p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 a ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	
Antibióticos		
Claritromicina/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Claritromicina: AUC: ↓ 39% (↓ 30 a ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 35)</p> <p>Metabolito 14 hidroxí-claritromicina: AUC: ↑ 34% (↑ 18 a ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 a ↑ 69)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 a ↑ 19) (indução do CYP3A4)</p> <p>Desenvolveu-se erupção cutânea em 46% de voluntários não infectados que receberam efavirenz e claritromicina.</p>	Desconhece-se o significado clínico destas alterações nos níveis plasmáticos de claritromicina. Podem considerar-se alternativas à claritromicina (p.ex. azitromicina). Outros antibióticos macrólidos, como a eritromicina, não foram estudados em associação com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.
Claritromicina/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Claritromicina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Antimicobacterianos		
Rifabutina/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Rifabutina: AUC: ↓ 38% (↓ 28 a ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 a ↓ 56)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 a ↑ 1) (indução do CYP3A4)</p>	A dose diária de rifabutina deve ser aumentada em 50% quando é administrada com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Deve considerar-se a duplicação da dose de rifabutina em regimes nos quais a rifabutina seja administrada 2 ou 3 vezes por semana em associação com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Os efeitos clínicos deste ajuste posológico não foram ainda adequadamente avaliados. A tolerabilidade individual e a resposta virológica devem ser consideradas quando se faz o ajuste posológico (ver secção 5.2).
Rifabutina/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Rifabutina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Rifampicina/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 a ↓ 28)</p>	Quando efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil é tomado

	C_{min} : ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) (indução dos CYP3A4 e CYP2B6)	com rifampicina por doentes com 50 kg ou mais de peso, uma dose adicional de 200 mg/dia (800 mg no total) de efavirenz pode produzir uma exposição semelhante à dose diária de efavirenz de 600 mg, quando tomado sem rifampicina. Os efeitos clínicos deste ajuste posológico não foram ainda adequadamente avaliados. A tolerabilidade individual e a resposta virológica devem ser consideradas quando se faz o ajuste posológico (ver secção 5.2). Não se recomendam ajustes da dose da rifampicina quando administrada com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.
Rifampicina/Tenofovir disoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicina: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↔	
Rifampicina/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Antifúngicos		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 a ↓ 53) C_{max} : ↓ 37% (↓ 20 a ↓ 51) C_{min} : ↓ 44% (↓ 27 a ↓ 58) (diminuição das concentrações de itraconazol: indução do CYP3A4) Hidroxi-itraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 a ↓ 55) C_{max} : ↓ 35% (↓ 12 a ↓ 52) C_{min} : ↓ 43% (↓ 18 a ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	Uma vez que não se pode fazer uma recomendação posológica para o itraconazol, deve ser considerado um tratamento antifúngico alternativo quando utilizado com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.
Itraconazol/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Itraconazol/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Posaconazol/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C_{max} : ↓ 45% (indução da UDP-G)	O uso concomitante de posaconazol e efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve ser evitado a não ser que o benefício para o doente ultrapasse o risco.
Posaconazol/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Posaconazol/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Voriconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C_{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max} : ↑ 38% (inibição competitiva do metabolismo oxidativo) A coadministração de doses padrão de	Como efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil é um medicamento de associação de doses fixas, a dose de efavirenz não pode ser alterada. Por conseguinte, voriconazol e efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não devem ser

	efavirenz e voriconazol está contraindicada (ver secção 4.3).	coadministrados.
Voriconazol/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Voriconazol/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Antimaláricos		
Arteméter/Lumefantrina/Efavirenz (comprimido de 20/120 mg, 6 doses de 4 comprimidos cada durante 3 dias/600 mg q.d.)	Arteméter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Di-hidroartemisinina (metabolito ativo): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrina: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (indução pelo CYP3A4)	Como a diminuição das concentrações de arteméter, di-hidroartemisinina ou lumefantrina pode resultar numa diminuição da eficácia antimalárica, recomenda-se precaução quando efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e os comprimidos de arteméter/lumefantrina são coadministrados.
Arteméter/Lumefantrina/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Arteméter/Lumefantrina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Atovaquona e cloridrato de proguanilo/Efavirenz (dose única de 250/100 mg/600 mg q.d.)	Atovaquona: AUC: ↓ 75% (↓ 62% a ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 a ↓ 61) Proguanilo: AUC: ↓ 43% (↓ 7% a ↓ 65) C _{max} : ↔	Deve evitar-se a administração concomitante de atovaquona/proguanilo com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.
Atovaquona e cloridrato de proguanilo/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Atovaquona e cloridrato de proguanilo/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 a ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 a ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 a ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 a ↓ 53) (diminuição das concentrações de carbamazepina: indução do CYP3A; diminuição das concentrações de efavirenz: indução dos CYP3A4 e CYP2B6) Não foi estudada a coadministração de doses superiores de efavirenz ou de carbamazepina.	Não podem ser feitas recomendações posológicas para a utilização de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil com carbamazepina. Deve ser instituído um anticonvulsivante alternativo. Os níveis plasmáticos de carbamazepina devem ser monitorizados periodicamente.
Carbamazepina/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Carbamazepina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Fenitoína, Fenobarbital e outros anticonvulsivantes que sejam substratos das isozimas do CYP	Interação não estudada com efavirenz, emtricitabina ou tenofovir disoproxil. Com efavirenz existe um potencial de redução ou aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína, fenobarbital e de outros anticonvulsivantes que sejam substratos	Quando efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil é coadministrado com um anticonvulsivante que é um substrato de isozimas

	das isozimas do CYP.	do CYP, deve ser efetuada a monitorização periódica dos níveis de anticonvulsivantes.
Ácido valpróico/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ausência de efeito clinicamente significativo na farmacocinética do efavirenz. Dados limitados sugerem a ausência de efeito clinicamente significativo na farmacocinética do ácido valpróico.	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e ácido valpróico podem ser coadministrados sem ajuste da dose. Os doentes devem ser monitorizados para controlo de crises convulsivas.
Ácido valpróico/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Ácido valpróico/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Vigabatrina/Efavirenz Gabapentina/Efavirenz	Interação não estudada. Não são esperadas interações clinicamente significativas, uma vez que a vigabatrina e a gabapentina são exclusivamente eliminadas inalteradas na urina e é improvável que compitam para as mesmas enzimas metabólicas e vias de eliminação do efavirenz.	
Vigabatrina/Emtricitabina Gabapentina/Emtricitabina	Interação não estudada.	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e a vigabatrina ou a gabapentina podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
Vigabatrina/Tenofovir disoproxil Gabapentina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
ANTICOAGULANTES		
Varfarina/Efavirenz Acenocumarol/Efavirenz	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas e os efeitos da varfarina ou do acenocumarol são potencialmente aumentados ou diminuídos pelo efavirenz.	Podem ser necessários ajustes da dose da varfarina ou do acenocumarol quando coadministrada com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.
ANTIDEPRESSORES		
Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS)		
Sertralina/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 a ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 a ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16) C _{min} : ↔ (indução do CYP3A4)	Quando coadministrada com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, os aumentos da dose de sertralina deverão ser efetuados de acordo com a resposta clínica.
Sertralina/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Sertralina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Paroxetina/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e a paroxetina podem ser coadministrados sem ajustes da dose.
Paroxetina/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Paroxetina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Fluoxetina/Efavirenz	Interação não estudada. Uma vez que a fluoxetina tem um perfil metabólico semelhante ao da paroxetina, i.e., um forte efeito inibidor do CYP2D6, poder-se-á esperar uma semelhante ausência de	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e a fluoxetina podem ser coadministrados sem ajustes da dose.

	interação para a fluoxetina.	
Fluoxetina/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Fluoxetina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Inibidores da recaptação da norepinefrina e da dopamina		
Bupropiona/Efavirenz [dose única de 150 mg (libertação prolongada)/600 mg q.d.]	Bupropiona: AUC: ↓ 55% (↓ 48 a ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47) Hidroxibupropiona: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 a ↑ 80) (indução do CYP2B6)	Os aumentos da posologia da bupropiona devem ser efetuados de acordo com a resposta clínica, mas a dose máxima recomendada de bupropiona não deve ser excedida. Não é necessário ajuste da dose para o efavirenz.
Bupropiona/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Bupropiona/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES		
Bloqueadores dos Canais do Cálcio		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 a ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 a ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 a ↓ 75) Diltiazem desacetilo: AUC: ↓ 75% (↓ 59 a ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 a ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 a ↓ 75) Diltiazem N-monodesmetilo: AUC: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 a ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 a ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 a ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 26) (indução do CYP3A4) O aumento dos parâmetros farmacocinéticos do efavirenz não é considerado clinicamente significativo.	Os ajustes da dose do diltiazem quando coadministrado com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil devem basear-se na resposta clínica (consultar o Resumo das Características do Medicamento do medicamento diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Diltiazem/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Verapamilo, Felodipina, Nifedipina e Nicardipina	Interação não estudada com efavirenz, emtricitabina ou tenofovir disoproxil. Quando o efavirenz é coadministrado com um bloqueador dos canais de cálcio que é um substrato do complexo enzimático CYP3A4, existe a possibilidade de redução nas concentrações plasmáticas do bloqueador dos canais de cálcio.	Os ajustes da dose dos bloqueadores dos canais de cálcio quando coadministrados com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil devem basear-se na resposta clínica (consultar o Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos bloqueadores dos canais de cálcio).
MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES		
Inibidores da Redutase da HMG-CoA		
Atorvastatina/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (↓ 34 a ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 a ↓ 26)	Os níveis de colesterol devem ser monitorizados periodicamente. Podem ser necessários ajustes da

	2-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (↓ 13 a ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 a ↓ 23) 4-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (↓ 0 a ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 a ↓ 51) Total de inibidores da redutase da HMG-CoA ativos: AUC: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 a ↓ 26)	dose da atorvastatina quando coadministrada com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (consultar o Resumo das Características do Medicamento do medicamento atorvastatina).
Atorvastatina/Emtricitabina	Interação não estudada.	Os níveis de colesterol devem ser monitorizados periodicamente. Podem ser necessários ajustes da dose da pravastatina quando coadministrada com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (consultar o Resumo das Características do Medicamento do medicamento pravastatina).
Atorvastatina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Pravastatina/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatina: AUC: ↓ 40% (↓ 26 a ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 a ↑ 12)	
Pravastatina/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Pravastatina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Sinvastatina/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Sinvastatina: AUC: ↓ 69% (↓ 62 a ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 a ↓ 79) Sinvastatina ácida: AUC: ↓ 58% (↓ 39 a ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 a ↓ 58) Total de inibidores da redutase da HMG-CoA ativos: AUC: ↓ 60% (↓ 52 a ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 a ↓ 78) (indução do CYP3A4) A coadministração de efavirenz com atorvastatina, pravastatina ou sinvastatina não afetou os valores da AUC ou da C _{max} do efavirenz.	Os níveis de colesterol devem ser monitorizados periodicamente. Podem ser necessários ajustes da dose da sinvastatina quando coadministrada com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (consultar o Resumo das Características do Medicamento do medicamento sinvastatina).
Sinvastatina/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Sinvastatina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Rosuvastatina/Efavirenz	Interação não estudada. A rosuvastatina é amplamente excretada nas fezes na forma inalterada, pelo que não é esperada uma interação com o efavirenz.	
Rosuvastatina/Emtricitabina	Interação não estudada.	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e a rosuvastatina podem ser coadministrados sem ajustes da dose.
Rosuvastatina/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
CONTRACETIVOS HORMONAIS		
Orais: Etinilestradiol+Norgestimato/ Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 a ↓ 25) Norelgestromina (metabolito ativo): AUC: ↓ 64% (↓ 62 a ↓ 67)	Terá que ser utilizado um método de contraceção de barreira fiável para além dos contraceptivos hormonais (ver secção 4.6).

	<p>C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 a ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 a ↓ 85)</p> <p>Levonorgestrel (metabolito ativo): AUC: ↓ 83% (↓ 79 a ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 a ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 a ↓ 90) (indução do metabolismo)</p> <p>Efavirenz: ausência de interação clinicamente significativa. Desconhece-se o significado clínico destes efeitos.</p>	
Etinilestradiol/Tenofovir disoproxil (-/245 mg q.d.)	<p>Etinilestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Norgestimato/Etinilestradiol/Emtricitabina	Interação não estudada.	
<p>Injetáveis: Acetato de depomedroxiprogesterona (DMPA)/Efavirenz (dose única de 150 mg IM DMPA)</p>	Num estudo, de 3 meses, de interação medicamentosa, não se observaram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos de MPA entre indivíduos a receber tratamento antirretroviral contendo efavirenz e indivíduos sem tratamento antirretroviral. Outros investigadores encontraram resultados semelhantes, apesar dos níveis plasmáticos de MPA serem mais variáveis no segundo estudo. Em ambos os estudos, os níveis de progesterona no plasma em indivíduos a receber efavirenz e DMPA permaneceram baixos consistentes com a supressão da ovulação.	Como a informação disponível é limitada, terá que ser utilizado um método de contraceção de barreira fiável para além dos contraceptivos hormonais (ver secção 4.6).
DMPA/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
DMPA/Emtricitabina	Interação não estudada.	
<p>Implantes: Etonogestrel/Efavirenz</p>	Pode ser esperada uma diminuição da exposição ao etonogestrel (indução do CYP3A4). Ocorreram ocasionalmente notificações pós-comercialização de falência do contraceptivo com etonogestrel em doentes expostos ao efavirenz.	Terá que ser utilizado um método de contraceção de barreira fiável para além dos contraceptivos hormonais (ver secção 4.6).
Etonogestrel/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	
Etonogestrel/Emtricitabina	Interação não estudada.	
IMUNOSSUPRESSORES		
Imunossuppressores metabolizados pelo CYP3A4 (por ex., ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interação não estudada. Pode esperar-se uma ↓ exposição do imunossupressor (indução CYP3A4) Não se antecipa que estes imunossuppressores tenham impacto na exposição do efavirenz.	Podem ser necessários ajustes de dose do imunossupressor. Recomenda-se uma cuidadosa monitorização das concentrações de imunossupressor quando se inicia ou interrompe o tratamento com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, durante pelo menos duas semanas (até se atingirem concentrações estáveis).
Tacrolimus/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	<p>Tacrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	

	C _{24h} : ↔ Tenofovir disoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIÁCEOS		
Metadona/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadona: AUC: ↓ 52% (↓ 33 a ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 a ↓ 59) (indução do CYP3A4) Num estudo realizado em utilizadores de drogas intravenosas infetados pelo VIH, a coadministração de efavirenz com metadona conduziu a uma diminuição dos níveis plasmáticos de metadona e a sinais de privação de opiáceos. A dose de metadona foi aumentada, em média, 22% para aliviar os sintomas de privação.	A coadministração com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve ser evitada devido ao risco de prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.3).
Metadona/Tenofovir disoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadona: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadona/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Buprenorfina/naloxona/Efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Ausência de interações farmacocinéticas clinicamente significativas.	Apesar da diminuição da exposição à buprenorfina, nenhum doente apresentou sintomas de privação. Podem não ser necessários ajustes da dose de buprenorfina quando coadministrada com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.
Buprenorfina/naloxona/Emtricitabina	Interação não estudada.	
Buprenorfina/naloxona/Tenofovir disoproxil	Interação não estudada.	

¹ O metabolito circulante predominante do sofosbuvir.

Estudos conduzidos com outros medicamentos

Não se observaram quaisquer interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando efavirenz foi administrado com azitromicina, cetirizina, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, zidovudina, antiácidos de hidróxido de alumínio/magnésio, famotidina ou fluconazol. Não se estudou o potencial de interações com efavirenz e outros antifúngicos azólicos, tais como o cetoconazol.

Não se observaram interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando a emtricitabina foi administrada com estavudina, zidovudina ou famciclovir. Não se observaram interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando o tenofovir disoproxil foi coadministrado com emtricitabina ou ribavirina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar (ver abaixo e secção 5.3)

A gravidez deve ser evitada em mulheres a receber efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. As mulheres com potencial para engravidar devem fazer um teste de gravidez antes de iniciar a

terapêutica com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Contraceção masculina e feminina

Deve ser sempre utilizada a contraceção de barreira em associação com outros métodos contraceptivos (por exemplo, contraceptivos orais ou outros contraceptivos hormonais, ver secção 4.5) durante a terapêutica com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Devido ao tempo de semi-vida longo do efavirenz, recomenda-se a utilização de medidas contraceptivas adequadas durante 12 semanas após a interrupção de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Gravidez

Efavirenz

Foram notificados retrospectivamente sete casos consistentes com deficiências do tubo neural, incluindo meningomielocelo, em que todas as mães foram expostas a um regime terapêutico com efavirenz (excluindo quaisquer comprimidos de associação de dose fixa contendo efavirenz) durante o primeiro trimestre de gravidez. Foram notificados dois casos adicionais (um prospetivo e outro retrospectivo) com comprimidos de associação de dose fixa contendo efavirenz, emtricitabina, e tenofovir disoproxil que incluíram acontecimentos consistentes com deficiências do tubo neural. Não foi estabelecida uma relação causal entre estes casos e a utilização de efavirenz, desconhecendo-se o denominador comum. Uma vez que as deficiências do tubo neural ocorrem durante as primeiras 4 semanas do desenvolvimento fetal (altura em que os tubos neurais são selados), este risco potencial visa mulheres expostas ao efavirenz durante o primeiro trimestre de gravidez.

O sistema de Registo Antirretrovírico de Gravidez recebeu, até julho de 2013, 904 notificações prospetivas de resultados de gravidezes com exposição ao efavirenz durante o primeiro trimestre, que resultaram em 766 nascimentos. Foi notificado o nascimento de uma criança com deficiência do tubo neural e a frequência e padrão de outras deficiências à nascença foram semelhantes às observadas em crianças não expostas a regimes terapêuticos com efavirenz, assim como às do grupo de controlo negativo para o VIH. A incidência de deficiências no tubo neural na população geral varia entre 0,5 - 1 casos por 1.000 nascimentos.

Observaram-se malformações em fetos de macacos tratados com efavirenz (ver secção 5.3).

Emtricitabina e tenofovir disoproxil

Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 1.000 gravidezes expostas) indica 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).

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Amamentação

O efavirenz, a emtricitabina e o tenofovir são excretados no leite humano. Existe informação insuficiente sobre os efeitos do efavirenz, da emtricitabina e do tenofovir em recém-nascidos/lactentes. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. Por este motivo, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não deve ser utilizado durante a amamentação.

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil em humanos. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos de efavirenz, 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, foram notificadas tonturas durante o tratamento com efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. O efavirenz também pode causar incapacidade de concentração e/ou sonolência. Os doentes devem ser aconselhados a evitar tarefas potencialmente perigosas tais como conduzir e utilizar máquinas se sentirem estes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A combinação de efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil foi estudada em 460 doentes quer como comprimido da associação de dose fixa efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (estudo AI266073) ou como os produtos componentes (estudo GS-01-934). De um modo geral, as reações adversas foram consistentes com aquelas observadas em estudos anteriores dos componentes individuais. As reações adversas notificadas mais frequentemente, consideradas como possível ou provavelmente relacionadas com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, em doentes tratados até 48 semanas no estudo AI266073 foram perturbações do foro psiquiátrico (16%), doenças do sistema nervoso (13%) e doenças gastrointestinais (7%).

Foram notificadas reações cutâneas graves, como a síndrome de *Stevens-Johnson* e eritema multiforme, reações adversas neuropsiquiátricas (incluindo depressão grave, morte por suicídio, comportamento psicótico, convulsões), acontecimentos hepáticos graves; pancreatite e acidose láctica (ocasionalmente fatais).

Também foram notificados acontecimentos raros de compromisso renal, insuficiência renal e acontecimentos pouco frequentes de tubulopatia renal proximal (incluindo síndrome de Fanconi), por vezes conduzindo a anomalias ósseas (contribuindo infrequentemente para fraturas). A monitorização da função renal é recomendada em doentes a tomar efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (ver secção 4.4).

A interrupção do tratamento com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil em doentes coinfectados pelo VIH e VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite (ver secção 4.4).

A administração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil com alimentos pode aumentar a exposição ao efavirenz e pode conduzir a um aumento da frequência de reações adversas (ver secções 4.4 e 5.2).

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas obtidas em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e os componentes individuais de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil na terapêutica antirretroviral combinada estão listadas na Tabela 2 abaixo por classe de sistema de órgãos, frequência e os componentes de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil aos quais as reações adversas são atribuíveis. As reações adversas são apresentadas 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ou raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Reações adversas associadas à utilização de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil

Reações adversas emergentes do tratamento consideradas possível ou provavelmente relacionadas com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, notificadas no estudo AI266073 (durante 48 semanas; n = 203), que não foram associadas a um dos componentes individuais de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, incluem:

Frequentes:

- anorexia

Pouco frequentes:

- boca seca
- discurso incoerente
- aumento do apetite
- diminuição da libido
- mialgia

Tabela 2: Reações adversas associadas com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil listadas pelos componentes individuais de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil aos quais as reações adversas são atribuíveis

	Efavirenz	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>			
Frequentes		neutropenia	
Pouco frequentes		anemia ¹	
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>			
Frequentes		reação alérgica	
Pouco frequentes	hipersensibilidade		
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>			
Muito frequentes			hipofosfatemia ²
Frequentes	hipertrigliceridemia ³	hiperglicemia, hipertrigliceridemia	
Pouco frequentes	hipercolesterolemia ³		hipocaliemia ²
Raros			acidose láctica
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>			
Frequentes	depressão (grave em 1,6%) ³ , ansiedade, sonhos anormais ³ , insónia ³	sonhos anormais, insónia	
Pouco frequentes	tentativa de suicídio ³ , ideação de suicídio ³ , psicose ³ , mania ³ , paranoia ³ , alucinação ³ , euforia ³ , instabilidade emocional ³ , estados de confusão ³ , agressividade ³ , catatonia ³		
Raros	suicídio consumado ^{3,4} , delírio ^{3,4} , neurose ^{3,4}		
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>			
Muito frequentes		cefaleias	tonturas
Frequentes	perturbações cerebelosas da coordenação e do equilíbrio ³ , sonolência (2,0%) ³ , cefaleias (5,7%) ³ , perturbações da concentração (3,6%) ³ , tonturas (8,5%) ³	tonturas	cefaleias
Pouco frequentes	convulsões ³ , amnésia ³ , pensamento anómalo ³ , ataxia ³ , coordenação anómala ³ , agitação ³ , tremor		
<i>Afeções oculares:</i>			
Pouco frequentes	visão turva		
<i>Afeções do ouvido e do labirinto:</i>			
Pouco frequentes	acufenos, vertigens		
<i>Vasculopatias:</i>			

	Efavirenz	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
Pouco frequentes	rubor		
<i>Doenças gastrointestinais:</i>			
Muito frequentes		diarreia, náuseas	diarreia, vômitos, náuseas
Frequentes	diarreia, vômitos, dor abdominal, náuseas	elevação da amilase incluindo elevação da amilase pancreática, elevação da lipase sérica, vômitos, dor abdominal, dispepsia	dor abdominal, distensão abdominal, flatulência
Pouco frequentes	pancreatite		pancreatite
<i>Afeções hepatobiliares:</i>			
Frequentes	elevação da aspartato aminotransferase (AST), elevação da alanina aminotransferase (ALT), elevação da gama-glutamilttransferase (GGT)	elevação sérica da AST e/ou da ALT, hiperbilirrubinemia	elevação das transaminases
Pouco frequentes	hepatite aguda		
Raros	insuficiência hepática ^{3,4}		esteatose hepática, hepatite
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>			
Muito frequentes	erupção cutânea (moderada-grave, 11,6%, todos os graus, 18%) ³		erupção cutânea
Frequentes	prurido	erupção cutânea vesicular, erupção cutânea pustular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea, prurido, urticária, alterações da pigmentação cutânea (hiperpigmentação) ¹	
Pouco frequentes	síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme ³ , erupção cutânea grave (< 1%)	angioedema ⁴	
Raros	dermatite fotoalérgica		angioedema
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>			
Muito frequentes		elevação da creatina cinase	
Pouco frequentes			rabdomiólise ² , fraqueza muscular ²
Raros			osteomalacia (manifestada como dores ósseas e contribuindo infrequentemente para fraturas) ^{2,4} , miopatia ²
<i>Doenças renais e urinárias:</i>			
Pouco frequentes			elevação da creatinina, proteinúria, tubulopatia renal proximal incluindo síndrome de Fanconi
Raros			insuficiência renal (aguda e crônica), necrose tubular aguda, nefrite (incluindo nefrite intersticial aguda) ⁴ , diabetes insípida nefrogénica
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama:</i>			

	Efavirenz	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
Pouco frequentes	ginecomastia		
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>			
Muito frequentes			astenia
Frequentes	fadiga	dor, astenia	

¹ Quando a emtricitabina foi administrada a doentes pediátricos, a anemia foi frequente e a alteração da pigmentação cutânea (hiperpigmentação) foi muito frequente.

² 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.

³ Ver secção 4.8 Descrição de reações adversas selecionadas para mais detalhes.

⁴ Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização do efavirenz, da emtricitabina ou do tenofovir disoproxil. As categorias de frequência foram estimadas a partir de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes tratados com o efavirenz em estudos clínicos (n=3.969) ou expostos à emtricitabina nos estudos clínicos controlados aleatorizados (n=1563) ou expostos ao tenofovir disoproxil nos estudos clínicos controlados aleatorizados e no programa de acesso alargado (n=7319).

Descrição de reações adversas selecionadas

Erupção cutânea

Em estudos clínicos com efavirenz, as erupções cutâneas consistiram normalmente em erupções cutâneas maculopapulares ligeiras a moderadas que ocorreram nas primeiras duas semanas do início da terapêutica com efavirenz. Na maioria dos doentes, a erupção cutânea resolveu-se continuando com a terapêutica com efavirenz no período de um mês. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil pode ser reiniciado em doentes que interrompem a terapêutica devido a erupção cutânea. Recomenda-se a utilização de anti-histamínicos e/ou corticosteroides apropriados quando efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil é reiniciado.

Sintomas psiquiátricos

Os doentes com antecedentes de perturbações psiquiátricas parecem apresentar um risco superior das reações adversas psiquiátricas graves listadas na coluna do efavirenz da Tabela 2.

Sintomas ao nível do sistema nervoso

Os sintomas ao nível do sistema nervoso são frequentes com efavirenz, um dos componentes de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Em estudos clínicos controlados de efavirenz, os sintomas do sistema nervoso de intensidade moderada a grave foram experienciados por 19% (grave 2%) dos doentes, e 2% dos doentes interromperam a terapêutica devido a tais sintomas. Iniciam-se normalmente durante o primeiro ou dois primeiros dias da terapêutica com efavirenz e resolvem-se normalmente após as primeiras duas a quatro semanas. Podem ocorrer mais frequentemente quando efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil é tomado concomitantemente com refeições, possivelmente devido ao aumento dos níveis plasmáticos de efavirenz (ver secção 5.2). A administração ao deitar parece melhorar a tolerabilidade destes sintomas (ver secção 4.2).

Insuficiência hepática com efavirenz

Insuficiência hepática, incluindo casos de doentes sem doença hepática preexistente ou outros fatores de risco identificáveis, como notificado pós-comercialização, caracterizaram-se por vezes por uma evolução fulminante, progredindo em alguns casos para transplantação ou morte.

Compromisso renal

Como efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil pode causar lesão renal, é recomendada a monitorização da função renal (ver secções 4.4 e 4.8 Resumo do perfil de segurança). Geralmente, a tubulopatia renal proximal resolveu-se ou melhorou após a interrupção de tenofovir disoproxil. Contudo, em alguns doentes, 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

Têm sido notificados casos de acidose láctica com tenofovir disoproxil isoladamente ou em

combinação com outros antirretrovirais. Os doentes com fatores predisponentes, tal como os doentes com compromisso hepático grave (CPT, Classe C) (ver secção 4.3), ou doentes a receber tratamento concomitante com medicamentos conhecidos por induzir acidose láctica, apresentam um maior risco de desenvolver acidose láctica grave durante o tratamento com tenofovir disoproxil, incluindo desfechos fatais.

Parâmetros metabólicos

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

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data 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 pelo VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

População pediátrica

Os dados de segurança disponíveis em crianças com idade inferior a 18 anos são insuficientes. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não é recomendado nesta população (ver secção 4.2).

Outras populações especiais

Idosos

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não foi estudado em doentes com idade superior a 65 anos. Os doentes idosos são mais suscetíveis de apresentar uma função hepática ou renal diminuída, portanto, o tratamento de doentes idosos com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve ser efetuado com precaução (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso renal

Como o tenofovir disoproxil pode causar toxicidade renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da função renal em qualquer doente com compromisso renal ligeiro em tratamento com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

Doentes coinfectados pelo VIH e VHB ou VHC

Apenas um número limitado de doentes estavam coinfectados pelo VHB (n=13) ou VHC (n=26) no estudo GS-01-934. O perfil das reações adversas do efavirenz, da emtricitabina e do tenofovir disoproxil em doentes coinfectados pelo VIH/VHB ou VIH/VHC foi idêntico ao observado em doentes infetados pelo 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 pelo VIH.

Exacerbação de hepatite após interrupção do tratamento

Em doentes infetados pelo VIH coinfectados pelo VHB, podem ocorrer evidências laboratoriais e clínicas de hepatite após interrupção do tratamento (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

Sintomas

Alguns doentes que tomaram acidentalmente 600 mg de efavirenz duas vezes por dia apresentaram um aumento dos sintomas ao nível do sistema nervoso. Um doente experienciou contrações musculares involuntárias.

Tratamento

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

Pode efetuar-se a administração de carvão ativado para auxiliar a remoção do efavirenz não absorvido. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com efavirenz. Como o efavirenz se encontra altamente ligado às proteínas, é improvável que a diálise remova quantidades significativas deste fármaco do sangue.

Por hemodiálise pode remover-se 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: J05AR06

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O efavirenz é um NNRTI do VIH-1. O efavirenz inibe não competitivamente a transcriptase reversa (TR) do VIH-1 e não inibe significativamente a TR do vírus da imunodeficiência humana do tipo 2 (VIH-2) nem as polimerases (α , β , γ , e δ) do ácido desoxirribonucleico (ADN) celular. 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.

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

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

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito do efavirenz no intervalo QTc foi avaliado num estudo sobre o intervalo QT, aberto, positivo e controlado por placebo, de sequência única fixa com 3 períodos, com *crossover* de 3 tratamentos em 58 indivíduos saudáveis com pesquisa de polimorfismos do CYP2B6. A C_{max} média em indivíduos com o genótipo CYP2B6 *6/*6 após a administração de uma dose diária de 600 mg durante 14 dias foi 2,25 vezes a C_{max} média observada em indivíduos com o genótipo CYP2B6 *1/*1. Observou-se uma relação positiva entre a concentração de efavirenz e o prolongamento do intervalo QTc. Com base na relação concentração-QTc, o prolongamento médio do intervalo QTc e o limite superior do

intervalo de confiança de 90% são de 8,7 ms e 11,3 ms em indivíduos com o genótipo CYP2B6 *6/*6, após a administração de uma dose diária de 600 mg durante 14 dias (ver secção 4.5).

Atividade antiviral in vitro

O efavirenz demonstrou uma atividade antiviral contra a maior parte dos isolados *non-clade B* (subtipos A, AE, AG, C, D, F, G, J e N) mas apresentou uma atividade antiviral diminuída contra os vírus do grupo O. A emtricitabina exibiu atividade antiviral contra os VIH-1 de *clades* A, B, C, D, E, F e G. O tenofovir exibiu atividade antiviral contra os VIH-1 de *clades* A, B, C, D, E, F, G e O. A emtricitabina e o tenofovir apresentaram uma atividade específica de estirpe contra o VIH-2 e uma atividade antiviral contra o VHB.

Em estudos de associação que avaliam a atividade antiviral *in vitro* conjunta do efavirenz e da emtricitabina, o efavirenz e o tenofovir em conjunto, e a emtricitabina e o tenofovir combinados, observaram-se efeitos antivirais de aditivos a sinérgicos.

Resistência

A resistência ao efavirenz pode ser selecionada *in vitro* e resultou em substituições de aminoácidos únicas ou múltiplas na TR do VIH-1, incluindo L100I, V108I, V179D e Y181C. Durante estudos clínicos do efavirenz, a substituição de K103N na TR foi a observada com maior frequência em isolados virais de doentes que sofreram um aumento na carga viral. Observaram-se também substituições nas posições 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ou 225 da TR, mas com frequências mais baixas, e muitas vezes apenas em associação com K103N. Os perfis de resistência cruzada para o efavirenz, nevirapina e delavirdina *in vitro* demonstraram que a substituição de K103N confere uma perda de suscetibilidade aos três NNRTIs.

O potencial para uma resistência cruzada entre o efavirenz e os NRTIs é baixo devido aos diferentes locais de ligação no alvo e devido ao mecanismo de ação. O potencial para uma resistência cruzada entre o efavirenz e os PIs é baixo devido aos diferentes alvos enzimáticos envolvidos.

Foi observada resistência à emtricitabina ou ao tenofovir *in vitro* e em alguns doentes infetados pelo VIH-1 devido ao desenvolvimento de uma substituição de M184V ou de M184I da TR associada à emtricitabina ou uma substituição de K65R da TR 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. Ambas as mutações, K65R e M184V/I, permanecem totalmente suscetíveis ao efavirenz. Além disso, foi selecionada pelo tenofovir uma substituição K70E na TR do VIH-1 que resulta numa suscetibilidade reduzida de baixo nível ao abacavir, emtricitabina, tenofovir e lamivudina.

Os doentes com estirpes de VIH-1 com três ou mais mutações da transcriptase reversa associadas a análogos da timidina (TAMs) que incluíam uma substituição de M41L ou de L210W da TR, apresentaram suscetibilidade reduzida ao tenofovir disoproxil.

Resistência in vivo (doentes sem terapêutica antirretroviral prévia)

Num estudo clínico aberto aleatorizado (GS-01-934), de 144 semanas, em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia, no qual se utilizaram formulações individuais de efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil (ou na forma de efavirenz com a combinação fixa de emtricitabina e tenofovir disoproxil desde a semana 96 até à 144) foi realizada uma genotipagem em isolados de VIH-1 do plasma de todos os doentes com ARN VIH > 400 cópias/ml confirmado na semana 144 ou com interrupção precoce do medicamento estudado (ver secção *Experiência clínica*). À semana 144:

- A mutação M184V/I desenvolveu-se em 2/19 (10,5%) dos isolados analisados de doentes no grupo de efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil e em 10/29 (34,5%) dos isolados

analisados do grupo de efavirenz + lamivudina/zidovudina ($p < 0,05$, Teste Exato de Fisher comparando o grupo de emtricitabina + tenofovir disoproxil ao grupo de lamivudina/zidovudina entre todos os indivíduos).

- Nenhum vírus analisado continha a mutação K65R ou K70E.
- A resistência genotípica ao efavirenz, predominantemente a mutação K103N, desenvolveu-se no vírus de 13/19 (68%) doentes no grupo de efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil e no vírus de 21/29 (72%) doentes no grupo de efavirenz + lamivudina/zidovudina. Na tabela 3 encontra-se resumido o desenvolvimento de mutações de resistência.

Tabela 3: Desenvolvimento de resistência no estudo GS-01-934 na semana 144

	Efavirenz+ emtricitabina+ tenofovir disoproxil (N=244)	Efavirenz+lamivudina/zidovudina (N=243)
Análise da resistência na semana 144	19	31
Genótipos em terapêutica	19 (100%)	29 (100%)
Resistência ao efavirenz ¹	13 (68%)	21 (72%)
K103N	8 (42%)	18* (62%)
K101E	3 (16%)	3 (10%)
G190A/S	2 (10,5%)	4 (14%)
Y188C/H	1 (5%)	2 (7%)
V108I	1 (5%)	1 (3%)
P225H	0	2 (7%)
M184V/I	2 (10,5%)	10* (34,5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs ²	0	2 (7%)

* valor $p < 0,05$, teste Exato de Fisher comparando o grupo tratado com efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil com o grupo tratado com efavirenz + lamivudina/zidovudina, entre todos os doentes.

¹ Outras mutações de resistência ao efavirenz incluíram A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) e M230L (n=1).

² As mutações associadas a análogos da timidina incluíram D67N (n=1) e K70R (n=1).

Na fase de prolongamento aberta do estudo GS-01-934, em que os doentes receberam efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil de estômago vazio, observaram-se 3 casos adicionais de resistência. Os 3 doentes tinham recebido uma associação de dose fixa de lamivudina e zidovudina e efavirenz durante 144 semanas e depois mudaram para efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Dois doentes com aumento virológico confirmado desenvolveram substituições associadas a resistência ao efavirenz (NNRTI), incluindo as substituições K103N, V106V/I/M e Y188Y/C da transcriptase reversa na semana 240 (96 semanas a fazer efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil) e na semana 204 (60 semanas a fazer efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil). Um terceiro doente apresentava substituições pré-existent associadas a resistência a NNRTIs ao efavirenz, e a substituição M184V da transcriptase reversa, associada a resistência à emtricitabina, aquando da entrada na fase de prolongamento com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, e teve uma resposta virológica subótima e desenvolveu as substituições K65K/R, S68N e K70K/E associadas a resistências a NRTIs na semana 180 (36 semanas a fazer efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil).

Por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento dos componentes individuais para informações adicionais referentes à resistência *in vivo* com estes medicamentos.

Eficácia e segurança clínicas

Num estudo clínico aleatorizado aberto de 144 semanas (GS-01-934), doentes infetados pelo VIH-1 sem terapêutica antirretroviral prévia receberam um regime de efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil administrado uma vez por dia, ou uma associação fixa de lamivudina e zidovudina, administrada duas vezes por dia, e efavirenz, administrado uma vez por dia (por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento de emtricitabina/tenofovir disoproxil). Aos doentes que completaram 144 semanas de tratamento em qualquer um dos grupos de tratamento no estudo GS-01-934 foi dada a opção de continuarem numa fase de prolongamento aberta do estudo com

efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil administrado num estômago vazio. Estão disponíveis dados de 286 doentes que mudaram para efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil: 160 tinham recebido previamente efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil e 126 tinham recebido previamente lamivudina/zidovudina e efavirenz. Foram mantidas taxas elevadas de supressão virológica pelos doentes de ambos os grupos de tratamento iniciais que receberam efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil na fase de prolongamento aberta do estudo. Após 96 semanas de tratamento com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, as concentrações plasmáticas de ARN VIH-1 permaneceram < 50 cópias/ml em 82% dos doentes e < 400 cópias/ml em 85% dos doentes (análise da intenção de tratar (*intention to treat analysis, ITT*), falta=insucesso).

O estudo AI266073 foi um estudo clínico de 48 semanas, aleatorizado aberto, em doentes infetados pelo VIH, que compara a eficácia de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil com uma terapêutica antirretroviral consistindo em pelo menos dois nucleósidos ou nucleótidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs) com um inibidor da protease ou um não nucleósido inibidor da transcriptase reversa; não sendo, no entanto, um regime contendo todos os componentes de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil). Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil foi administrado num estômago vazio (ver secção 4.2). Os doentes nunca tinham tido falência virológica numa terapêutica antirretroviral prévia, não tinham mutações conhecidas do VIH-1 que conferissem resistência a qualquer dos três componentes de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e apresentaram uma supressão virológica durante, pelo menos, três meses à data do início do estudo. Os doentes mudaram para efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (N=203) ou continuaram com o seu regime antirretroviral inicial (N=97). Dados de quarenta e oito semanas demonstraram que os níveis elevados de supressão virológica, comparáveis com os do regime terapêutico inicial, se mantiveram em doentes que foram aleatorizados para mudar para efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (ver Tabela 4).

Tabela 4: Dados de eficácia de 48 semanas do estudo AI266073, no qual efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil foi administrado a doentes com supressão virológica em terapêutica antirretroviral combinada

Objetivo	Grupo de tratamento		Diferença entre efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e o regime terapêutico inicial (IC 95%)
	Efavirenz/emtricitabina/t enofovir disoproxil (N=203) n/N (%)	Mantiveram-se no regime terapêutico inicial (N=97) n/N (%)	
doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% a 25,6%)
M=Excluídos	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% a 6,7%)
M=Insucessos	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% a 9,3%)
LOCF modificado	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3% (-8,3% a 2,7%)
doentes com ARN VIH-1 < 200 cópias/ml			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% a 2,2%)
M=Excluídos	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% a 4,2%)
M=Insucessos	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% a 7,9%)

PVR (KM): Resposta virológica pura, avaliada utilizando o método de Kaplan Meier (KM)

M: Em falta

LOCF modificado: Análise *post-hoc*, onde os doentes com falência virológica ou que interromperam devido a acontecimentos adversos foram tratados como insucessos; nas outras desistências foi aplicado o método LOCF (*last observation carried forward*).

Quando se analisaram os dois estratos separadamente, as taxas de resposta no estrato com tratamento anterior com PIs foram numericamente inferiores para os doentes que mudaram para efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil [92,4% vs 94% para a PVR (análise de sensibilidade) para doentes em efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e SBR (*stayed on their baseline regimen*) respetivamente; uma diferença (IC 95%) de -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. No estrato com tratamento anterior com NNRTI, as taxas de resposta foram 98,9% vs 97,4% para doentes em efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e SBR respetivamente; uma diferença (IC 95%) de 1,4%

(-4,0%, 6,9%).

Foi observada uma tendência semelhante numa análise de sub-grupo de doentes com experiência terapêutica prévia com níveis basais de ARN VIH-1 < 75 cópias/ml de um estudo de coorte retrospectivo (dados recolhidos ao longo de 20 meses, ver Tabela 5).

Tabela 5: Manutenção da resposta virológica pura (Kaplan Meier % (erro padrão) [IC 95%]) de acordo com o tipo de regime antirretroviral anterior na semana 48 para doentes com experiência terapêutica prévia com níveis basais de ARN VHI-1 < 75 cópias/ml cuja terapêutica foi mudada para efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (base de dados de doentes Kaiser Permanente)

Regime anterior contendo os componentes de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (N=299)	Regime anterior baseado em NNRTI (N=104)	Regime anterior baseado em PI (N=34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Presentemente, não existem dados disponíveis de estudos clínicos com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia ou em doentes tratados previamente de forma intensa. Não existe experiência clínica com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil em doentes que apresentam falência virológica num regime antirretroviral de primeira linha ou em associação a outros medicamentos antirretrovirais.

Doentes coinfectados pelo VIH e VHB

Experiência clínica limitada em doentes coinfectados pelo VIH e VHB sugerem que o tratamento com emtricitabina ou tenofovir disoproxil em terapêutica antirretroviral combinada para controlar a infeção VIH também resulta numa redução de ADN-VHB (redução de 3 log₁₀ ou redução de 4 a 5 log₁₀, respetivamente) (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil em crianças com idade inferior a 18 anos de idade não foram estabelecidas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As formas farmacêuticas separadas de efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil foram utilizadas para determinar a farmacocinética de efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil, administrados separadamente em doentes infetados pelo VIH. A bioequivalência de um comprimido revestido por película de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil a um comprimido revestido por película de 600 mg de efavirenz mais uma cápsula de 200 mg de emtricitabina e mais um comprimido revestido por película de 245 mg de tenofovir disoproxil administrados conjuntamente, foi estabelecida após a administração de uma dose única em jejum a indivíduos saudáveis no estudo GS-US-177-0105 (ver Tabela 6).

Tabela 6: Resumo dos dados farmacocinéticos obtidos no estudo GS-US-177-0105

Parâmetros	Efavirenz (n=45)			Emtricitabina (n=45)			Tenofovir disoproxil (n=45)		
	Teste	Referência	RMG (%) (IC 90%)	Teste	Referência	RMG (%) (IC 90%)	Teste	Referência	RMG (%) (IC 90%)
C _{max} (ng/ml)	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)

Parâmetros	Efavirenz (n=45)			Emtricitabina (n=45)			Tenofovir disoproxil (n=45)		
	Teste	Referência	RMG (%) (IC 90%)	Teste	Referência	RMG (%) (IC 90%)	Teste	Referência	RMG (%) (IC 90%)
AUC_{0-last} (ng•h/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng•h/ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Teste: um único comprimido da associação de dose fixa tomado em condições de jejum.

Referência: uma dose única de um comprimido de 600 mg de efavirenz, uma cápsula de 200 mg de emtricitabina e de um comprimido de 245 mg de tenofovir disoproxil tomados em condições de jejum.

Os valores do Teste e da Referência correspondem à média (coeficiente de variação em %).

RMG=razão das médias geométricas dos quadrados mínimos, IC=intervalo de confiança

Absorção

Em doentes infetados pelo VIH, as concentrações plasmáticas máximas de efavirenz foram atingidas ao fim de 5 horas e as concentrações plasmáticas em estado estacionário em 6 a 7 dias.

Em 35 doentes que receberam 600 mg de efavirenz uma vez por dia, a concentração máxima (C_{max}) em estado estacionário foi de $12,9 \pm 3,7 \mu M$ (29%) [média \pm desvio padrão (DP) (coeficiente de variação (%CV)], a C_{min} em estado estacionário foi de $5,6 \pm 3,2 \mu M$ (57%) e a AUC foi de $184 \pm 73 \mu M \cdot h$ (40%).

A emtricitabina é rapidamente absorvida, sendo as concentrações plasmáticas máximas atingidas 1 a 2 horas após a administração. A seguir à administração oral de dose múltipla de emtricitabina a 20 doentes infetados pelo VIH, a C_{max} em estado estacionário foi de $1,8 \pm 0,7 \mu g/ml$ (média \pm DP) (39%CV), a C_{min} em estado estacionário foi de $0,09 \pm 0,07 \mu g/ml$ (80%) e a AUC foi de $10,0 \pm 3,1 \mu g \cdot h/ml$ (31%) ao longo de um intervalo entre doses de 24 horas.

Após a administração oral de uma dose única de 245 mg de tenofovir disoproxil a doentes infetados pelo VIH-1 em jejum, as concentrações máximas de tenofovir foram atingidas dentro de uma hora e os valores da C_{max} e da AUC (média \pm DP) (%CV) foram de $296 \pm 90 ng/ml$ (30%) e $2.287 \pm 685 ng \cdot h/ml$ (30%), respetivamente. A biodisponibilidade oral de tenofovir a partir do tenofovir disoproxil em doentes em jejum foi de aproximadamente 25%.

Efeito dos alimentos

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não foi avaliado na presença de alimentos.

A administração de cápsulas de efavirenz com uma refeição rica em lípidos aumentou a AUC e a C_{max} médias do efavirenz em 28% e 79%, respetivamente, em comparação com a administração em jejum. Comparativamente com a administração em jejum, a dosagem de tenofovir disoproxil e emtricitabina em associação com uma refeição rica em lípidos ou uma refeição leve aumentou a AUC médias de tenofovir em 43,6% e 40,5%, e a C_{max} em 16% e 13,5%, respetivamente, sem afetar as exposições à emtricitabina.

Recomenda-se que efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil seja administrado com o estômago vazio, dado que os alimentos podem aumentar a exposição ao efavirenz e podem conduzir a um aumento da frequência de reações adversas (ver secções 4.4 e 4.8). Prevê-se que a exposição (AUC) ao tenofovir diminua em aproximadamente 30% após administração de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil num estômago vazio, em comparação com o componente individual tenofovir disoproxil, quando tomado com alimentos (ver secção 5.1).

Distribuição

O efavirenz está altamente ligado (> 99%) às proteínas plasmáticas humanas, predominantemente à albumina.

In vitro, a ligação da emtricitabina às proteínas plasmáticas humanas é < 4% e independente das concentrações dentro do intervalo de 0,02 a 200 µg/ml. Após administração intravenosa, o volume de distribuição da emtricitabina foi aproximadamente de 1,4 l/kg. Após administração oral, a emtricitabina é largamente distribuída no organismo. O rácio da concentração média de plasma/sangue foi de aproximadamente 1,0 e o rácio da concentração média de sêmen/plasma foi de aproximadamente 4,0.

In vitro, a ligação do tenofovir às proteínas plasmáticas ou séricas humanas é < 0,7% e 7,2%, respetivamente, dentro do intervalo de concentrações de tenofovir de 0,01 a 25 µg/ml. Após administração intravenosa, o volume de distribuição de tenofovir foi aproximadamente de 800 ml/kg. Após administração oral, o tenofovir é largamente distribuído no organismo.

Biotransformação

Estudos em humanos e estudos *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos demonstraram que o efavirenz é metabolizado principalmente pelo sistema do CYP em metabolitos hidroxilados, com glucuronidação subsequente destes metabolitos hidroxilados. Estes metabolitos são essencialmente inativos contra o VIH-1. Os estudos *in vitro* sugerem que o CYP3A4 e o CYP2B6 são as principais isozimas responsáveis pelo metabolismo do efavirenz e que este inibe as isozimas 2C9, 2C19 e 3A4 do CYP. Em estudos *in vitro*, o efavirenz não inibiu o CYP2E1 e inibiu o CYP2D6 e o CYP1A2 apenas em concentrações muito superiores àquelas que são alcançadas clinicamente.

A exposição plasmática ao efavirenz pode estar aumentada em doentes homozigóticos com a variante genética G516T da isozima CYP2B6. Desconhece-se as implicações clínicas deste tipo de associação; contudo, não se pode excluir o potencial de um aumento da frequência e da gravidade dos acontecimentos adversos associados ao efavirenz.

Demonstrou-se que o efavirenz induz o CYP3A4 e CYP2B6, resultando na indução do seu próprio metabolismo, o que pode ser clinicamente relevante em alguns doentes. Em voluntários não infetados, doses múltiplas de 200 a 400 mg por dia durante 10 dias originaram uma extensão de acumulação inferior à prevista (22 a 42% mais baixa) e um tempo de semi-vida terminal mais curto de 40 a 55 horas (tempo de semi-vida de uma dose única de 52 a 76 horas). Demonstrou-se também que o efavirenz induz a UGT1A1. As exposições ao raltegravir (um substrato da UGT1A1) diminuem na presença do efavirenz (ver secção 4.5, Tabela 1). Embora os dados *in vitro* sugiram que o efavirenz inibe o CYP2C9 e o CYP2C19, tem havido relatos contraditórios tanto sobre os aumentos e reduções das exposições a substratos destas enzimas quando coadministrados com efavirenz *in vivo*. O efeito prático da coadministração não é claro.

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 CYP. Nem a emtricitabina nem o tenofovir inibiram *in vitro* o metabolismo de substância ativa mediado por qualquer uma das principais isoformas do CYP humano envolvidas na biotransformação de substância ativa. A emtricitabina também não inibiu a uridina-5'-difosfato glucoroniltransferase, a enzima responsável pela glucuronidação.

Eliminação

O efavirenz tem um tempo de semi-vida terminal relativamente longo, pelo menos de 52 horas após doses únicas (ver também os dados do estudo de bioequivalência acima descrito), e de 40 a 55 horas, após doses múltiplas. Aproximadamente 14 a 34% de uma dose marcada radioativamente de efavirenz foi recuperada na urina e menos de 1% da dose foi excretada na urina como efavirenz inalterado.

O tempo de semi-vida de eliminação da emtricitabina, após administração oral, é de, aproximadamente, 10 horas. A emtricitabina é excretada principalmente pelos rins, com uma recuperação total da dose alcançada na urina (aproximadamente 86%) e nas fezes (aproximadamente 14%). Treze por cento da dose de emtricitabina foi recuperada na urina na forma de três metabolitos. A depuração sistêmica da emtricitabina foi, em média, 307 ml/min.

Após administração oral, o tempo de semi-vida de eliminação do tenofovir é de, aproximadamente, 12 a 18 horas. O tenofovir é excretado principalmente pelos rins, por filtração e também pelo sistema de transporte tubular ativo sendo aproximadamente 70 a 80% da dose excretada na forma inalterada na urina após a administração intravenosa. A média de 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.

Farmacocinética em populações especiais

Idade

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos com efavirenz, emtricitabina ou tenofovir em doentes idosos (com idade superior a 65 anos).

Sexo

A farmacocinética da emtricitabina e do tenofovir é semelhante em doentes do sexo masculino e feminino. Dados limitados sugerem que as mulheres podem ter uma exposição superior ao efavirenz mas não parecem ser menos tolerantes ao efavirenz.

Etnicidade

Dados limitados sugerem que os doentes asiáticos e das ilhas do Pacífico podem ter uma exposição superior ao efavirenz mas não parecem ser menos tolerantes ao efavirenz.

População pediátrica

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil em lactentes e em crianças com idade inferior a 18 anos de idade (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A farmacocinética do efavirenz, da emtricitabina e do tenofovir disoproxil após a coadministração das formas farmacêuticas separadas ou como efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não foi estudada em doentes com compromisso renal infetados pelo VIH.

Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados após a administração de doses únicas das preparações individuais de 200 mg de emtricitabina ou 245 mg de tenofovir disoproxil a doentes não infetados pelo VIH com graus variáveis de compromisso renal. O grau de compromisso renal foi definido de acordo com os níveis basais da depuração da creatinina (função renal normal quando a depuração da creatinina > 80 ml/min; afeção renal ligeira se a depuração da creatinina = 50 a 79 ml/min; compromisso renal moderado se a depuração da creatinina = 30 a 49 ml/min e compromisso renal grave se a depuração da creatinina = 10 a 29 ml/min).

A exposição média a emtricitabina (%CV) aumentou de 12 µg•h/ml (25%) em indivíduos com a função renal normal, para 20 µg•h/ml (6%), 25 µg•h/ml (23%) e 34 µg•h/ml (6%), em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente.

A exposição média ao tenofovir (%CV) aumentou de 2.185 ng•h/ml (12%) em doentes com a função renal normal, para 3.064 ng•h/ml (30%), 6.009 ng•h/ml (42%) e 15.985 ng•h/ml (45%), em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente.

Em doentes com doença renal em fase terminal (*End Stage Renal Disease* - ESRD) necessitando de hemodiálise, as exposições às substâncias ativas entre diálise aumentaram substancialmente durante

72 horas para 53 µg•h/ml (19%) de emtricitabina e durante 48 horas para 42.857 ng•h/ml (29%) de tenofovir.

A farmacocinética do efavirenz não foi estudada em doentes com compromisso renal. Contudo, menos de 1% de uma dose de efavirenz é excretado inalterado na urina, devendo então ser mínimo o impacto do compromisso renal na exposição ao efavirenz.

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não é recomendado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 50 ml/min). Os doentes com compromisso renal moderado ou grave requerem um ajuste do intervalo entre doses de emtricitabina e tenofovir disoproxil que não pode ser obtido com a associação num comprimido (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

A farmacocinética de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não foi estudada em doentes com compromisso hepático infetados pelo VIH. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secções 4.3 e 4.4).

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil não pode ser usado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3) e não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado. Num estudo de dose única de efavirenz, verificou-se uma duplicação do tempo de semi-vida do efavirenz no único doente estudado com compromisso hepático grave (CPT, Classe C), indicando um potencial para um grau de acumulação muito superior. Um estudo de dose múltipla do efavirenz não demonstrou nenhum efeito significativo sobre a farmacocinética do efavirenz em doentes com compromisso hepático ligeiro (CPT, Classe A) comparando com os controlos. Não existem dados suficientes para determinar se um compromisso hepático moderado ou grave (CPT, Classe B ou C) afeta a farmacocinética de efavirenz.

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

Uma dose única de 245 mg de tenofovir disoproxil foi administrada a doentes não infetados pelo VIH com diferentes graus de compromisso hepático definidos de acordo com a classificação CPT. A farmacocinética do tenofovir não foi substancialmente alterada nos indivíduos com compromisso hepático sugerindo que não é necessário um ajuste da dose do tenofovir disoproxil nestes indivíduos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Efavirenz

Os estudos não clínicos de farmacologia de segurança com efavirenz não revelam riscos especiais para o ser humano. Em estudos de toxicidade de dose repetida, observou-se uma hiperplasia biliar em macacos cinomolgos aos quais se administrou efavirenz durante ≥ 1 ano numa dose que produziu valores médios da AUC aproximadamente 2 vezes superiores aos dos humanos a quem se administrou a dose recomendada. A hiperplasia biliar regrediu após interrupção da administração. Foi observada fibrose biliar em ratos. Foram observadas convulsões não-prolongadas em alguns macacos a receber efavirenz durante ≥ 1 ano, em doses que originaram valores de AUC plasmática 4 a 13 vezes superiores à dos humanos a quem se administrou a dose recomendada.

Efavirenz não demonstrou ser mutagénico ou clastogénico em ensaios convencionais de genotoxicidade. Os estudos de carcinogenicidade demonstraram um aumento na incidência de tumores hepáticos e pulmonares em ratinhas fêmeas, mas não em ratinhos machos. Não se conhecem o mecanismo da formação de tumores e a potencial relevância para o ser humano. Os estudos de carcinogenicidade em ratinhos machos e em ratos machos e fêmeas foram negativos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva demonstraram um aumento na resorção fetal em ratos. Não se

observaram malformações em fetos de ratos e coelhos tratados com efavirenz. No entanto, observaram-se malformações em 3 de um total de 20 fetos/recém-nascidos de macacos cinomolgos, aos quais foram administradas doses que produzem concentrações plasmáticas de efavirenz similares às aquelas observadas em humanos. Observaram-se anencefalia e anoftalmia unilateral com aumento secundário do volume da língua num feto, microftalmia num outro feto e observou-se fenda do palato num terceiro feto.

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 densidade mineral óssea (DMO) (ratos e cães). A toxicidade óssea em ratos e cães adultos jovens ocorreu em exposições ≥ 5 vezes a exposição em doentes pediátricos ou adultos; a toxicidade óssea ocorreu em macacos jovens infetados em exposições muito elevadas após administração subcutânea (≥ 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 síntese de DNA não programada (UDS) em hepatócitos primários do rato. Contudo, os resultados foram negativos num ensaio de micronúcleo de medula óssea do ratinho *in vivo*.

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

Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não demonstraram alterações nos parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou nos parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir disoproxil reduziu o índice de viabilidade e o peso das crias em estudos 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

Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose

Laurilsulfato de sódio
Croscarmellose sódica
Óxido de ferro vermelho (E172)
Estearato de magnésio
Estearil fumarato de sódio

Película de revestimento

Álcool polivinílico
Macrogol 3350
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

O prazo de validade após primeira abertura é de 2 meses quando conservado na embalagem de origem a uma temperatura não superior a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Para condições de conservação após a primeira abertura ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças, com exsicante de sílica gel incorporado:
apresentações: 30 comprimidos revestidos por película e 90 (3x30) comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30 comprimidos).

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

EU/1/17/1263/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) comprimidos revestidos por película

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

Data da primeira autorização: 8 de fevereiro de 2018

Data da última renovação: 7 de novembro de 2022

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. FABRICANTES RESPONSÁVEIS 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 dos fabricantes responsáveis 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.º7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

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

- Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam 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).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CAIXA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg comprimidos revestidos por película

efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina e 245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de succinato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

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

VAL

Prazo de validade após primeira abertura é de 2 meses, se não conservado acima de 25°C.

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

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

EU/1/17/1263/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

efavirenz/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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg comprimidos revestidos por película

efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina e 245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de succinato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

VAL

Prazo de validade após primeira abertura é de 2 meses, se não conservado acima de 25°C.

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

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

Lote

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

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg comprimidos revestidos por película efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (efavirenz/emtricitabine/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 Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka
3. Como tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

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

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka contém três substâncias ativas que são utilizadas para tratar a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH):

- O efavirenz é um análogo não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (NNRTI)
- A emtricitabina é um análogo nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (NRTI)
- O tenofovir é um análogo nucleótido inibidor da transcriptase reversa (NtRTI)

Cada uma destas substâncias ativas, também conhecidas como medicamentos antirretrovirais, atuam interferindo com uma enzima (transcriptase reversa) que é fundamental para que o vírus se possa multiplicar.

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka é utilizado para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em adultos com 18 anos de idade ou mais que foram previamente tratados com outros medicamentos antirretrovirais e têm a sua infeção pelo VIH-1 controlada há pelo menos três meses. Os doentes não devem ter tido um insucesso com uma terapêutica prévia contra o VIH.

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

Não tome Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka

- **se tem alergia** a efavirenz, emtricitabina, tenofovir disoproxil, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **se tiver doença grave do fígado.**
- **se tiver uma doença cardíaca, por exemplo um sinal elétrico anormal chamado prolongamento do intervalo QT, que aumenta o risco de problemas graves no ritmo cardíaco (Torsade de Pointes).**

- se algum familiar seu (pais, avós, irmãos ou irmãs) tiver morrido subitamente devido a um problema cardíaco ou tiver nascido com problemas cardíacos.
- se o seu médico lhe tiver dito que tem níveis baixos ou altos de eletrólitos, tais como potássio ou magnésio, no sangue.
- **se estiver atualmente a tomar** qualquer um dos seguintes medicamentos (ver também “Outros medicamentos e Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka”):
 - **astemizol ou terfenadina** (utilizados para tratar febre dos fenos ou outras alergias)
 - **bepiridilo** (utilizado para tratar doenças cardíacas)
 - **cisaprida** (utilizada para tratar a azia)
 - **elbasvir/grazoprevir** (utilizados para tratar a hepatite C)
 - **alcaloides da cravagem de centeio** (por exemplo, ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) (utilizados para tratar enxaquecas e dor de cabeça em salva)
 - **midazolam ou triazolam** (utilizado para ajudar a adormecer)
 - **pimozida, imipramina, amitriptilina ou clomipramina** (utilizadas para tratar determinadas doenças mentais)
 - **hipericão** (*Hypericum perforatum*) (uma preparação à base de plantas medicinais utilizada para a depressão e ansiedade)
 - **voriconazol** (utilizado para tratar infeções fúngicas)
 - **flecainida, metoprolol** (utilizados para tratar o ritmo cardíaco irregular)
 - **certos antibióticos** (macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol)
 - **agentes antifúngicos triazóis**
 - **certos agentes antimaláricos**
 - **metadona** (utilizada para tratar a dependência de opiáceos)

→ **Informe o seu médico imediatamente, se estiver a tomar algum destes medicamentos.** A toma destes medicamentos com Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka aumenta a possibilidade de ocorrerem efeitos indesejáveis graves ou potencialmente fatais, ou impedir que estes medicamentos atuem convenientemente.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka.

- Este medicamento não é uma cura para a infeção pelo VIH. Enquanto tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka pode desenvolver, na mesma, infeções ou outras doenças associadas com a infeção pelo VIH.
- Tem de continuar sob os cuidados do seu médico enquanto estiver a tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka.
- **Informe o seu médico:**
 - **se estiver a tomar outros medicamentos** que contenham efavirenz, emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, lamivudina ou adefovir dipivoxil. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka não deve ser tomado com qualquer um destes medicamentos.
 - **se tem ou tiver tido uma doença nos rins**, ou se as análises tiverem apresentado alterações relativas aos seus rins. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka não é recomendado se tiver doença nos rins moderada a grave.

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka pode afetar os seus rins. Antes de

iniciar o tratamento, o seu médico pode pedir-lhe análises ao sangue para avaliar a função dos seus rins. O seu médico também pode pedir-lhe análises ao sangue durante o tratamento, para verificar se os seus rins estão a funcionar corretamente.

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka não é geralmente tomado com outros medicamentos que possam prejudicar os seus rins (ver *Outros medicamentos e Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka*). Caso isto seja inevitável, o seu médico irá verificar, uma vez por semana, se os seus rins estão a funcionar corretamente.

- **se tiver um problema cardíaco, tal como um sinal elétrico anormal chamado prolongamento do intervalo QT.**
 - **se tiver antecedentes de doença mental**, incluindo depressão, ou de abuso de drogas ou de álcool. Informe imediatamente o seu médico se se sentir deprimido, tiver pensamentos suicidas ou tiver pensamentos estranhos (ver secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*).
 - **se tiver antecedentes de convulsões (ataques ou crises convulsivas)** ou se estiver a ser tratado com uma terapêutica anticonvulsivante, como a carbamazepina, o fenobarbital e a fenitoína. Se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos, o seu médico pode necessitar de verificar os níveis do medicamento anticonvulsivante no seu sangue para se certificar de que não é afetado enquanto estiver a tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka. O seu médico pode prescrever-lhe um anticonvulsivante diferente.
 - **se tiver antecedentes de doença no fígado, incluindo hepatite crónica ativa.** Os doentes com doença no fígado, incluindo hepatite B ou C crónica, que estejam a ser tratados com medicamentos antirretrovirais combinados, apresentam um risco superior de sofrerem complicações graves e potencialmente fatais ao nível do fígado. O seu médico pedir-lhe-á análises ao sangue para verificar se o seu fígado está a funcionar corretamente ou pode receitar-lhe outro medicamento. **Se tiver uma doença grave no fígado, não tome Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka** (ver acima na secção 2, *Não tome Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka*).
- Se tem hepatite B, o seu médico irá considerar cuidadosamente o melhor regime terapêutico para si. Tenofovir disoproxil e emtricitabina, duas das substâncias ativas de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, demonstram alguma atividade contra o vírus da hepatite B, apesar da emtricitabina não estar aprovada para o tratamento desta infeção. Os sintomas da sua hepatite podem agravar-se após a interrupção de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka. O seu médico pode então pedir análises ao sangue em intervalos regulares para verificar se o seu fígado está a funcionar corretamente (ver secção 3, *Se parar de tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka*).
- Independentemente de antecedentes de doença no fígado, o seu médico poderá pedir-lhe análises ao sangue regularmente para verificar como o seu fígado está a funcionar.
 - **se tem mais de 65 anos.** Foi estudado um número insuficiente de doentes com mais de 65 anos de idade. Caso tenha mais de 65 anos e lhe seja receitado Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, o seu médico irá observá-lo mais frequentemente.
- **Uma vez que esteja já a tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, fique atento a:**
 - **sinais de tonturas, dificuldade em adormecer, sonolência, dificuldade em concentrar-se ou sonhos anormais.** Estes efeitos indesejáveis podem começar no primeiro ou nos 2 primeiros dias do tratamento e geralmente passam após as primeiras

2 a 4 semanas.

- **quaisquer sinais de erupção na pele.** As erupções na pele podem ser causadas por Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka. Se observar alguns sinais de uma erupção na pele grave com bolhas ou febre, pare de tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka e informe o seu médico imediatamente. Se tiver tido uma erupção na pele enquanto tomou outro NNRTI, pode ter um risco acrescido de ter uma erupção na pele com Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka.
- **quaisquer sinais de inflamação ou infecção.** Em alguns doentes com infecção avançada pelo VIH (SIDA) e história de infecção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunológica do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infecção, por favor informe imediatamente o seu médico.

Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

- **problemas ósseos.** Alguns doentes em terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de fluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Os problemas ósseos (manifestados como dor óssea persistente ou agravada e que, por vezes, resultando em fraturas) podem também ocorrer devido a lesão das 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.

Crianças e adolescentes

- **Não administrar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka a crianças e adolescentes** com menos de 18 anos de idade. A utilização de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka em crianças e adolescentes não foi estudada.

Outros medicamentos e Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka

Não deve tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka com certos medicamentos.

Estes estão indicados sob *Não tome Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka*, no início da secção 2. Incluem alguns medicamentos comuns e certas preparações à base de plantas medicinais (incluindo hipericão) que podem causar interações graves.

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

Igualmente, não deve tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka com quaisquer outros medicamentos que contenham efavirenz (a menos que recomendado pelo seu médico), emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, lamivudina ou adefovir dipivoxil.

Informe o seu médico se estiver a tomar outros medicamentos que possam prejudicar os seus rins. Alguns exemplos incluem:

- aminoglicosídeos, vancomicina (medicamentos para infeções bacterianas)
- foscameto, ganciclovir, cidofovir (medicamentos para infeções virais)
- anfotericina B, pentamidina (medicamentos para infeções fúngicas)
- interleucina-2 (para tratamento do cancro)
- anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, para aliviar a dor óssea ou a dor muscular)

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka pode interagir com outros medicamentos, incluindo preparações à base de plantas, tais como extratos de Ginkgo biloba. Como resultado, as quantidades de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka ou de outros medicamentos no seu sangue podem ser afetadas. Isto pode fazer com que os seus medicamentos deixem de atuar adequadamente, ou pode fazer com que os efeitos indesejáveis se agravem. Em alguns casos, o seu médico pode necessitar de ajustar a sua dose ou verificar os seus níveis sanguíneos. **É importante informar o seu médico ou farmacêutico se já estiver a tomar qualquer um dos seguintes:**

- **Medicamentos que contêm didanosina (para infeção pelo VIH):** tomar Efavirenz/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 causou morte, quando foram tomados em conjunto medicamentos contendo tenofovir disoproxil e didanosina. O seu médico irá considerar cuidadosamente se deverá tratá-lo com medicamentos que contêm tenofovir e didanosina.
- **Outros medicamentos utilizados para tratar a infeção pelo VIH:** os seguintes inibidores da protease: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ou atazanavir potenciado pelo ritonavir ou saquinavir. O seu médico pode achar que é melhor tomar um medicamento alternativo ou ajustar a dose dos inibidores da protease. Informe também o seu médico se estiver a tomar maraviroc.
- **Medicamentos utilizados para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C:** elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Medicamentos utilizados para reduzir as gorduras no sangue (também chamados estatinas):** atorvastatina, pravastatina, sinvastatina. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka pode reduzir a quantidade de estatinas no seu sangue. O seu médico verificará os seus níveis de colesterol e considerará o ajuste da dose da sua estatina, caso necessário.
- **Medicamentos utilizados para tratar convulsões/crises convulsivas (anticonvulsivantes):** carbamazepina, fenitoína, fenobarbital. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka pode reduzir a quantidade do anticonvulsivante no seu sangue. A carbamazepina pode reduzir a quantidade de efavirenz, um dos componentes de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, no seu sangue. O seu médico pode achar que é melhor dar-lhe um anticonvulsivante diferente.

- **Medicamentos utilizados para tratar infecções bacterianas**, incluindo a tuberculose e a infecção causada pelo complexo *Mycobacterium avium* relacionado com a SIDA: claritromicina, rifabutina, rifampicina. O seu médico pode achar que é melhor ajustar a sua dose ou dar-lhe um antibiótico alternativo. Para além disso, o seu médico pode achar que é melhor dar-lhe uma dose adicional de efavirenz para tratar a sua infecção pelo VIH.
- **Medicamentos utilizados para tratar infecções fúngicas (antifúngicos)**: itraconazol ou posaconazol. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka pode reduzir a quantidade de itraconazol ou de posaconazol no seu sangue. O seu médico pode achar que é melhor dar-lhe um antifúngico diferente.
- **Medicamentos utilizados para tratar a malária**: Atovaquona/proguanilo ou arteméter/lumefantrina. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka pode reduzir a quantidade de atovaquona/proguanilo ou de arteméter/lumefantrina no seu sangue.
- **Contracetivos hormonais, como pílulas, contracetivos injetáveis (por exemplo, Depo-Provera), ou o implante contracetivo (por exemplo, Implanon)**: deve também usar um método fiável de contraceção de barreira (ver secção *Gravidez e amamentação*). O Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka pode aumentar a probabilidade dos contracetivos de barreira não funcionarem. Ocorreram gravidezes em mulheres a tomar efavirenz, um componente de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, enquanto usavam um implante contracetivo, no entanto não foi demonstrado que o tratamento com efavirenz tenha originado a falha do contracetivo.
- **Praziquantel**, um medicamento utilizado para tratar infeções por vermes parasitas.
- **Sertralina**, um medicamento utilizado para tratar a depressão, uma vez que o seu médico pode achar que é melhor ajustar a sua dose de sertralina.
- **Metamizol**, um medicamento utilizado para tratar a dor e a febre.
- **Bupropiona**, um medicamento utilizado para tratar a depressão ou para ajudar a deixar de fumar, uma vez que o seu médico pode achar que é melhor ajustar a sua dose de bupropiona.
- **Diltiazem ou medicamentos da mesma família (chamados bloqueadores dos canais de cálcio)**: quando começar a tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, o seu médico pode achar necessário ajustar a dose do bloqueador dos canais de cálcio.
- **Medicamentos utilizados para prevenir a rejeição de órgãos transplantados (também conhecidos como imunossuppressores)** como a ciclosporina, sirolimus ou tacrolimus. Quando começar ou parar de tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, o seu médico irá monitorizar cuidadosamente os seus níveis plasmáticos de imunossupressor e pode ser necessário ajustar a sua dose.
- **Varfarina ou acenocumarol** (medicamentos utilizados para diminuir a coagulação do sangue): o seu médico pode achar necessário ajustar a dose de varfarina ou de acenocumarol.
- **Extratos de Gingko biloba** (uma preparação à base de plantas medicinais).

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.

As mulheres não devem engravidar durante o tratamento com Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka e durante as 12 semanas seguintes. O seu médico pode pedir que faça um teste de gravidez para se certificar de que não está grávida antes de iniciar o tratamento com Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka.

Se tem a possibilidade de engravidar durante o tratamento com Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, deve usar sempre um método fiável de contraceção de barreira (por exemplo, um preservativo) com outros métodos de contraceção, incluindo o oral (pílula) ou outros contracetivos hormonais (por exemplo, implantes, injeção). O efavirenz, um dos componentes ativos de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, pode permanecer no seu sangue durante algum tempo após paragem da terapêutica. Por conseguinte, deverá continuar a usar as medidas contracetivas, acima indicadas, durante 12 semanas após ter parado de tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka.

Informe imediatamente o seu médico se estiver grávida ou tencionar engravidar. Se estiver grávida, só deverá tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka se for decidido entre si e o seu médico que é realmente necessário.

Observaram-se anomalias congénitas pré-natais graves em animais e em bebés de mulheres tratadas com efavirenz durante a gravidez.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Se tomou Efavirenz/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 Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka. Tanto o VIH como os componentes de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka podem passar para o leite materno e causar danos graves no seu bebé.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível.**

Condução de veículos e utilização de máquinas

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka pode causar tonturas, incapacidade de concentração e sonolência. No caso de se sentir afetado, não conduza e não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka contém sódio

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

3. Como tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka

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

A dose recomendada é:

Um comprimido por dia, tomado por via oral. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka deve ser tomado com o estômago vazio (geralmente define-se como 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição) de preferência ao deitar. Deste modo, alguns efeitos indesejáveis (por exemplo, tonturas, sonolência) podem ser menos problemáticos. Engula o comprimido inteiro de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka com água.

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka tem de ser tomado todos os dias.

Se o seu médico decidir interromper um dos componentes de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, pode ser-lhe dado efavirenz, emtricitabina e/ou tenofovir disoproxil em separado ou com outros medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH.

Se tomar mais Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka do que deveria

Se acidentalmente tomar demasiados comprimidos de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka pode correr um maior risco de ter efeitos indesejáveis possíveis com este medicamento (ver secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*). 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 Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka

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

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka no período de 12 horas após a hora em que é habitualmente tomada, tome-a o mais rapidamente possível, e depois tome a sua dose seguinte à hora do costume.

Se for já quase hora (menos de 12 horas) da sua próxima dose, não tome a dose que falhou. Espere e tome a dose seguinte à hora do costume. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se vomitar o comprimido (no período de 1 hora após a toma de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka), deve tomar outro comprimido. Não espere até à hora da sua próxima dose. Não terá de tomar outro comprimido se tiver vomitado após 1 hora da toma de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka.

Se parar de tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka

Não pare de tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka sem falar com o seu médico. Parar de tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka pode afetar gravemente a resposta a qualquer tratamento futuro. Se parar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, fale com o seu médico antes de voltar a tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka em comprimidos. O seu médico pode decidir dar-lhe os componentes de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka em separado se estiver a ter problemas ou for necessário ajustar a sua dose.

Quando tiver pouca quantidade de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka, obtenha mais junto do seu médico ou farmacêutico. Isto é muito importante porque se parar o medicamento, mesmo por um curto período de tempo, a quantidade de vírus pode começar a aumentar. Pode então ser mais difícil combater o vírus.

Se tiver ambas, infeção pelo VIH e hepatite B, é particularmente importante não parar o tratamento com Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka sem previamente consultar o seu médico. Alguns doentes apresentaram análises ao sangue ou sintomas indicativos de que a sua hepatite tinha agravado após paragem do tratamento com emtricitabina ou tenofovir disoproxil (dois dos três componentes de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka). Se o tratamento com Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka for interrompido, o seu médico pode recomendar-lhe o recomeço do tratamento da hepatite B. Pode necessitar de análises ao sangue para verificar se o seu fígado está a funcionar corretamente durante 4 meses após paragem 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, o que pode ser potencialmente 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

Durante a terapêutica 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 próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

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

Efeitos indesejáveis graves possíveis: informe imediatamente o seu médico

- **A acidose láctica** (excesso de ácido láctico no sangue) é um efeito secundário **raro** (que pode afetar até 1 em cada 1000 doentes) mas grave que pode ser fatal. Os seguintes efeitos indesejáveis podem ser sinais de acidose láctica:
 - respiração rápida e profunda
 - cansaço
 - sentir-se enjoado (náuseas), vômitos e dor de estômago.

→ **Caso pense que possa ter acidose láctica, contacte imediatamente o seu médico.**

Outros efeitos indesejáveis graves possíveis

Os seguintes efeitos indesejáveis são **pouco frequentes** (estes podem afetar até 1 em cada 100 doentes):

- reação alérgica (hipersensibilidade) que pode causar reações graves na pele (síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, ver secção 2)
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta
- comportamento agressivo, pensamentos suicidas, pensamentos estranhos, paranoia, incapacidade de pensar com clareza, alterações do humor, ver ou ouvir coisas que não estão lá (alucinações), tentativas de suicídio, alteração da personalidade (psicose)
- dor no abdómen (barriga) causada por inflamação do pâncreas, catatonia (uma condição na qual o doente fica imóvel e sem falar por um período de tempo)
- esquecimento, confusão, crises convulsivas, discurso incoerente, tremor
- pele ou olhos de cor amarelada, comichão ou dor no abdómen (barriga) causadas por inflamação do fígado
- lesão das células tubulares do rim

Os efeitos indesejáveis psiquiátricos, para além daqueles descritos anteriormente, incluem delírio (convicções falsas), neurose. Alguns doentes cometeram suicídio. Estes problemas tendem a ocorrer mais frequentemente em indivíduos com antecedentes de doença mental. Informe sempre o seu médico imediatamente se sentir estes sintomas.

Efeitos indesejados no fígado: se também está infetado pelo vírus da hepatite B, pode ocorrer um agravamento da hepatite após interrupção do tratamento (ver secção 3).

Os seguintes efeitos indesejáveis são **raros** (estes podem afetar até 1 em cada 1000 doentes):

- insuficiência hepática, em alguns casos levando à morte ou a um transplante de fígado. A maioria dos casos ocorreu em doentes que já tinham uma doença no fígado, mas também foram notificados casos em doentes sem uma doença do fígado pré-existente
- inflamação do rim, aumento da quantidade de urina e sensação de sede
- dor nas costas causada por problemas de rins, incluindo insuficiência renal. O seu médico pode pedir-lhe análises ao sangue para verificar se os seus rins estão a funcionar corretamente.
- perda de resistência dos ossos (com dor nos ossos e por vezes resultando em fraturas) que pode ocorrer devido a lesão das células tubulares do rim

- fígado gordo

→ Se pensa que pode ter qualquer destes efeitos indesejáveis graves, fale com o seu médico.

Efeitos indesejáveis mais frequentes

Os seguintes efeitos indesejáveis são **muito frequentes** (estes podem afetar mais de 1 em cada 10 doentes):

- tonturas, dor de cabeça, diarreia, sentir-se enjoado (náuseas), vômitos
- erupções na pele (incluindo manchas vermelhas ou pústulas algumas vezes com bolhas e inchaço da pele), que poderão ser reações alérgicas
- sensação de fraqueza

As análises também podem revelar:

- diminuição dos níveis de fosfato no sangue
- aumento dos níveis de creatina cinase no sangue que podem resultar em dores musculares e fraqueza muscular

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Os seguintes efeitos indesejáveis são **frequentes** (estes podem afetar até 1 em cada 10 doentes):

- reações alérgicas
- perturbações da coordenação e do equilíbrio
- sentir-se preocupado ou deprimido
- dificuldade em dormir, sonhos anormais, dificuldade em concentrar-se, sonolência
- dor, dor de estômago
- problemas digestivos que podem resultar em desconforto após as refeições, enfiamento, gases (flatulência)
- perda de apetite
- cansaço
- comichão
- alterações na cor da pele incluindo escurecimento da pele em manchas que começam frequentemente nas mãos e nas plantas dos pés

As análises também podem revelar:

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

Os seguintes efeitos indesejáveis são **pouco frequentes** (estes podem afetar até 1 em cada 100 doentes):

- perda de força muscular, dor muscular ou fraqueza muscular
- anemia (contagem baixa de glóbulos vermelhos sanguíneos)
- sensação de tonturas e desequilíbrio (vertigem), assobios, zumbidos, ou outro ruído persistente nos ouvidos
- visão turva
- arrepios
- aumento da mama nos homens
- diminuição do impulso sexual
- vermelhidão
- boca seca
- aumento do apetite

As análises também podem revelar:

- diminuição do potássio no sangue
- elevação da creatinina no sangue
- proteínas na urina
- aumento do colesterol no sangue

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 podem ocorrer devido a lesão nas células tubulares do rim.

Os seguintes efeitos indesejáveis são **raros** (estes podem afetar até 1 em cada 1000 doentes):

- erupção na pele com comichão causada pela reação à luz solar

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 Efavirenz/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 na embalagem após {VAL.}. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Prazo de validade após primeira abertura é de 2 meses, se não conservado acima de 25°C.

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 Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka

- As substâncias ativas são efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina e 245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de succinato).
- Os outros componentes do comprimido são:
Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, laurilsulfato de sódio, croscarmellose sódica, óxido de ferro vermelho (E172), estearato de magnésio e estearil fumarato de sódio.
Película de revestimento: álcool polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titânio (E171), talco, óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172). Ver secção 2 “Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka contém sódio”.

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

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka são comprimidos revestidos por película

(comprimidos) cor-de-rosa alaranjado claro, ovais, biconvexos, com arestas biseladas. Dimensões do comprimido: 20 mm x 11 mm.

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka apresenta-se em frascos de 30 comprimidos, com fecho resistente à abertura por crianças, com excipiente de sílica gel incorporado que ajuda a proteger os comprimidos da humidade.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película ou 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

Fabricantes

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

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (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

BioARS Therapeutics A.E.

Τηλ: + 30 2107717598

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 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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>.