

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis 200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película
Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis 200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, de cor cinzenta, com forma retangular, extremidade biselada e biconvexo (aproximadamente 15 mm x 7 mm), gravado com “ET 1” num lado do comprimido e com V no outro lado.

200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, de cor azul, com forma retangular, extremidade biselada e biconvexo com as dimensões de aproximadamente 15 mm x 7 mm, gravado com “ET 2” num lado do comprimido e com V no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis é indicado em associação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento de adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com um peso corporal de, pelo menos, 35 kg), com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis deve ser administrado como indicado na Tabela 1.

Tabela 1: Dose de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris de acordo com o terceiro agente no regime de tratamento do VIH

Dose de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris	Terceiro agente no regime de tratamento do VIH (ver secção 4.5)
Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris 200/10 mg uma vez por dia	Atazanavir com ritonavir ou cobicistate Darunavir com ritonavir ou cobicistate ¹ Lopinavir com ritonavir
Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris 200/25 mg uma vez por dia	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina, raltegravir

¹ Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris 200/10 mg em associação com darunavir 800 mg e cobicistate 150 mg, administrado na forma de um comprimido de associação de dose fixa, foi estudado em indivíduos sem terapêutica prévia, ver secção 5.1.

Doses esquecidas

Se um doente se esquecer de uma dose de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris no período de 18 horas após a hora em que é habitualmente administrada, o doente deve tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris logo que for possível e continuar com o esquema de administração habitual. Se um doente se esquecer de uma dose de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris e tiverem decorrido mais de 18 horas, 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 Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris, deve tomar outro comprimido.

Idosos

Não é necessário um ajuste posológico de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris em doentes idosos (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste posológico de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris em adultos ou adolescentes (com pelo menos 12 anos de idade e com pelo menos 35 kg de peso corporal) com uma depuração da creatinina (ClCr) estimada ≥ 30 ml/min. Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris deve ser descontinuado em doentes com ClCr estimada que diminui para valores inferiores a 30 ml/min durante o tratamento (ver secção 5.2).

Não é necessário um ajuste posológico de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris em adultos com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica. No entanto, Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris deve ser geralmente evitado, mas pode ser utilizado nestes doentes, caso se considere que os potenciais benefícios superem os potenciais riscos (ver secções 4.4 e 5.2). Nos dias de hemodiálise, Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris deve ser administrado após a conclusão do tratamento de hemodiálise.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris deve ser evitado em doentes com ClCr estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min, ou < 15 ml/min que não estejam sujeitos a hemodiálise crónica, uma vez que a segurança de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris não foi estabelecida nestas populações.

Não existem dados disponíveis para fazer recomendações de dose em crianças com menos de 18 anos com doença renal terminal.

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris em crianças com menos de 12 anos de idade, ou com peso < 35 kg, não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris deve ser tomado uma vez por dia, com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Devido ao sabor amargo, é recomendado que o comprimido revestido por película não seja mastigado ou esmagado.

No caso de doentes que não sejam capazes de engolir o comprimido inteiro, é possível dividir o comprimido ao meio, ingerindo as duas metades uma após a outra, garantindo que é tomada imediatamente a dose completa.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes coinfectados pelo VIH e vírus da hepatite B ou C

Os doentes com hepatite crónica B ou C em tratamento com terapêutica antirretroviral têm um risco acrescido de sofrerem reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais.

A segurança e eficácia de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris em doentes coinfectados pelo VIH-1 e pelo vírus da hepatite C (VHC) não foram estabelecidas.

O tenofovir alafenamida é ativo contra o vírus da hepatite B (VHB). A descontinuação do tratamento com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris em doentes coinfectados pelo VIH e pelo VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Os doentes coinfectados pelo VIH e VHB que descontinuaram o tratamento com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris, devem ser cuidadosamente monitorizados com acompanhamento clínico e laboratorial durante, pelo menos, vários meses após a paragem do tratamento.

Doença hepática

A segurança e a eficácia de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes não foram estabelecidas (ver secções 4.2 e 5.2).

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 nestes doentes existir evidência de agravamento da doença hepática, deve ser considerada a paragem ou descontinuação do tratamento.

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 utero*

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

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. Os exemplos relevantes incluem a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

A ocorrência de doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune) também foi notificada no enquadramento de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado até ao início é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Doentes com infeção pelo VIH-1 contendo mutações

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis deve ser evitado em doentes com infeção pelo VIH-1 contendo a mutação K65R previamente tratados com antirretrovirais (ver secção 5.1).

Terapêutica tripla com nucleósidos

Têm havido notificações de uma elevada taxa de falência virológica e de emergência de resistência numa fase inicial quando o tenofovir disoproxil foi associado à lamivudina e ao abacavir, assim como à lamivudina e à didanosina, num regime de uma vez por dia. Por conseguinte, os mesmos problemas poderão ser observados se Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis for administrado com um terceiro análogo nucleosídeo.

Infeções oportunistas

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

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar de a 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.

Nefrotoxicidade

Foram notificados casos de compromisso renal pós-comercialização, incluindo insuficiência renal aguda e tubulopatia renal proximal com medicamentos que contêm tenofovir alafenamida. Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade resultante da exposição crónica a níveis baixos de tenofovir devido à administração de tenofovir alafenamida (ver secção 5.3).

Recomenda-se a avaliação da função renal em todos os doentes antes ou aquando do início do tratamento com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis, bem como a sua monitorização durante o tratamento em todos os doentes, conforme clinicamente adequado. Em doentes que desenvolvam uma diminuição clinicamente significativa da função renal ou evidências de tubulopatia renal proximal, deve considerar-se a descontinuação de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis.

Doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica

De uma forma geral, Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis deve ser evitado, mas pode ser utilizado em adultos com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica, se os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos (ver secção 4.2). Num estudo com emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF) em adultos infetados pelo VIH-1 com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica, a eficácia manteve-se durante 48 semanas, mas a exposição à emtricitabina foi significativamente mais elevada do que em doentes com função renal normal. Embora não tenham sido identificadas questões de segurança adicionais, as implicações do aumento da exposição à emtricitabina permanecem desconhecidas (ver secções 4.8 e 5.2).

Coadministração com outros medicamentos

Não se recomenda a coadministração de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis com certos anticonvulsivantes (p. ex., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína), antimicobacterianos (p. ex., rifampicina, rifabutina, rifapentina), hipericão e inibidores da protease (IP) do VIH que não sejam o atazanavir, o lopinavir e o darunavir (ver secção 4.5).

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina ou adefovir dipivoxil.

Excipientes

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

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina ou adefovir dipivoxil.

Emtricitabina

Estudos de interação medicamentosa *in vitro* e de farmacocinética clínica demonstraram que o potencial para a ocorrência de interações mediadas pelo CYP envolvendo a emtricitabina com outros medicamentos é baixa. A coadministração de emtricitabina com medicamentos que são eliminados por

secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações da emtricitabina e/ou do medicamento coadministrado. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações da emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

O tenofovir alafenamida é transportado pela glicoproteína-P (gp-P) e pela proteína de resistência do cancro da mama (BCRP). Os medicamentos que afetam fortemente a atividade da gp-P e da BCRP podem levar a alterações na absorção do tenofovir alafenamida. Prevê-se que os medicamentos que induzem a atividade da gp-P (p. ex., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) diminuam a absorção do tenofovir alafenamida, resultando na diminuição da concentração plasmática do tenofovir alafenamida o que pode levar à perda do efeito terapêutico de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis e ao desenvolvimento de resistência. Prevê-se que a coadministração de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis com outros medicamentos que inibem a atividade da gp-P e da BCRP (p. ex., cobicistate, ritonavir, ciclosporina) aumente a absorção e a concentração plasmática do tenofovir alafenamida. Com base em dados de um estudo *in vitro*, não é de esperar que a coadministração de tenofovir alafenamida e inibidores da xantina oxidase (p. ex., febuxostate) aumente a exposição sistêmica ao tenofovir *in vivo*.

O tenofovir alafenamida não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 *in vitro*. Não é um inibidor ou indutor do CYP3A *in vivo*. O tenofovir alafenamida é um substrato do OATP1B1 e do OATP1B3 *in vitro*. A distribuição do tenofovir alafenamida no organismo pode ser afetada pela atividade do OATP1B1 e do OATP1B3.

Outras interações

O tenofovir alafenamida não é um inibidor da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) 1A1 humana *in vitro*. Não se sabe se o tenofovir alafenamida é um inibidor de outras enzimas UGT. A emtricitabina não inibiu a reação de glucuronidação de um substrato não específico da UGT *in vitro*.

As interações entre os componentes de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida e potenciais medicamentos coadministrados, estão indicadas na Tabela 2 (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”). As interações descritas baseiam-se em estudos realizados com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida ou com os componentes de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida, como agentes individuais e/ou em associação, ou são interações medicamentosas potenciais que podem ocorrer com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida.

Tabela 2: Interações entre os componentes individuais de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas ¹	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis
ANTI-INFECIOSOS		
Antifúngicos		
Cetoconazol Itraconazol	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis. Prevê-se que a coadministração de cetoconazol ou de itraconazol, os quais são inibidores potentes da gp-P, aumente as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	A dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis é de 200/10 mg uma vez por dia.

Medicamento por áreas terapêuticas¹	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}²	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris
Fluconazol Isavuconazol	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris. A coadministração de fluconazol ou de isavuconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	Administrar a dose de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
Antimicobacterianos		
Rifabutina Rifampicina Rifapentina	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris. A coadministração de rifampicina, rifabutina e rifapentina, os quais são todos indutores da gp-P, pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris e de rifabutina, rifampicina ou rifapentina não é recomendada.
Medicamentos para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C		
Ledipasvir (90 mg uma vez por dia)/sofosbuvir (400 mg uma vez por dia), emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C _{max} : ↑ 65% C _{min} : ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 29% Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos de ledipasvir ou sofosbuvir. Administrar a dose de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas¹	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}²	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris
Ledipasvir (90 mg uma vez por dia)/sofosbuvir (400 mg uma vez por dia), emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	Não são necessários ajustes posológicos de ledipasvir ou sofosbuvir. Administrar a dose de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
Sofosbuvir (400 mg uma vez por dia)/velpatasvir (100 mg uma vez por dia), emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia) ³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	Não são necessários ajustes posológicos de sofosbuvir, velpatasvir ou voxilaprevir. Administrar a dose de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas¹	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}²	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg uma vez por dia) ⁷ /emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia) ³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg uma vez por dia) ⁷ /emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia) ⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	Não são necessários ajustes posológicos de sofosbuvir, velpatasvir ou voxilaprevir. Administrar a dose de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas¹	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}²	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris
ANTIRRETROVIRAIS		
Inibidores da protease do VIH		
Atazanavir/cobicistate (300 mg/150 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris é de 200/10 mg uma vez por dia.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris é de 200/10 mg uma vez por dia.
Darunavir/cobicistate (800/150 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia) ⁵	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris é de 200/10 mg uma vez por dia.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C_{max}: ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris é de 200/10 mg uma vez por dia.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris é de 200/10 mg uma vez por dia.

Medicamento por áreas terapêuticas¹	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}²	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris
Tipranavir/ritonavir	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris. Tipranavir/ritonavir resulta na indução da gp-P. Prevê-se que a exposição ao tenofovir alafenamida diminua quando se utiliza tipranavir/ritonavir em associação com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris,	A coadministração com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris não é recomendada.
Outros inibidores da protease	O efeito é desconhecido.	Não existem dados disponíveis para que possam ser feitas recomendações posológicas para a coadministração com outros inibidores da protease.
Outros antirretrovirais para o VIH		
Dolutegravir (50 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia) ³	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	A dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris é de 200/25 mg uma vez por dia.
Rilpivirina (25 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	A dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris é de 200/25 mg uma vez por dia.
Efavirenz (600 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (40 mg uma vez por dia) ⁴	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	A dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris é de 200/25 mg uma vez por dia.
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris. Não é de prever que a exposição ao tenofovir alafenamida seja afetada pelo maraviroc, nevirapina ou raltegravir, nem é de prever que afete as vias metabólicas e de excreção relevantes para o maraviroc, nevirapina ou raltegravir.	A dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris é de 200/25 mg uma vez por dia.

Medicamento por áreas terapêuticas¹	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}²	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris
ANTICONVULSIVANTES		
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris. A coadministração de oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína, os quais são todos indutores da gp-P, pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris e oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína não é recomendada.
Carbamazepina (titulada desde 100 mg até 300 mg duas vezes por dia), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg uma vez por dia) ^{5,6}	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% A coadministração de carbamazepina, um indutor da gp-P, diminui as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris e carbamazepina não é recomendada.
ANTIDEPRESSIVOS		
Sertralina (50 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia) ³	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralina: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Não são necessários ajustes posológicos de sertralina. Administrar a dose de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris. A coadministração de hipericão, um indutor da gp-P, pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris com hipericão não é recomendada.

Medicamento por áreas terapêuticas¹	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}²	Recomendação respeitante à coadministração com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris. Prevê-se que a coadministração de ciclosporina, um inibidor potente da gp-P, aumente as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	A dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris é de 200/10 mg uma vez por dia.
CONTRACETIVOS ORAIS		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg uma vez por dia), etinilestradiol (0,025 mg uma vez por dia), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200/25 mg uma vez por dia) ⁵	Norelgestromina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Não são necessários ajustes posológicos de norgestimato/etinilestradiol. Administrar a dose de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Midazolam administrado por via oral (dose única de 2,5 mg), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos de midazolam. Administrar a dose de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
Midazolam administrado por via intravenosa (dose única de 1 mg), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Quando são indicadas doses, estas são as doses utilizadas nos estudos clínicos de interação medicamentosa.

² Quando estiverem disponíveis os dados dos estudos de interação medicamentosa.

³ Estudo realizado com o comprimido de associação de dose fixa de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida.

⁴ Estudo realizado com o comprimido de associação de dose fixa de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.

⁵ Estudo realizado com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris.

⁶ Neste estudo, emtricitabina/tenofovir alafenamida foi tomado com alimentos.

⁷ Estudo realizado com 100 mg de voxilaprevir adicionais para atingir as exposições ao voxilaprevir esperadas em doentes infetados pelo VHC.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida ou dos seus componentes em mulheres grávidas. Os dados sobre a utilização de tenofovir alafenamida em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes (menos de 300 resultados de gravidezes). Contudo, uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas (mais de 1000 gravidezes expostas) indicam ausência de toxicidade malformativa ou fetal/neonatal associada à emtricitabina.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos da emtricitabina no que respeita aos parâmetros de fertilidade, gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Os estudos com tenofovir alafenamida em animais não demonstraram haver evidência de efeitos nefastos nos parâmetros de fertilidade, gravidez ou desenvolvimento fetal (ver secção 5.3).

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o tenofovir alafenamida é excretado no leite humano. Demonstrou-se que a emtricitabina é excretada no leite humano. Em estudos em animais demonstrou-se que o tenofovir é excretado no leite.

Existe informação insuficiente sobre os efeitos de emtricitabina e tenofovir em recém-nascidos/lactentes. Por este motivo, Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis 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 sobre a fertilidade com a utilização de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida no ser humano. Nos estudos em animais não houve quaisquer efeitos de emtricitabina e tenofovir alafenamida no acasalamento ou nos parâmetros de fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos. Os doentes devem ser informados que foram descritas tonturas durante o tratamento com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas baseia-se em dados de segurança de todos os estudos de Fase 2 e 3 nos quais doentes infetados pelo VIH-1 receberam medicamentos contendo emtricitabina e tenofovir alafenamida e da experiência pós-comercialização. Em estudos clínicos com doentes adultos sem terapêutica prévia a receberem emtricitabina e tenofovir alafenamida com elvitegravir e cobicistate, na forma de um comprimido de associação de dose fixa de elvitegravir 150 mg/cobicistate 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (como fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF) durante 144 semanas, as reações adversas notificadas mais frequentemente foram diarreia (7%), náuseas (11%) e cefaleias (6%).

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas da tabela 3 estão indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas conforme se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabela 3: Lista tabelada de reações adversas¹

Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Pouco frequentes:	anemia ²

Frequência	Reação adversa
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes:	sonhos anormais
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes:	cefaleias, tonturas
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes:	náuseas
Frequentes:	diarreia, vômitos, dor abdominal, flatulência
Pouco frequentes:	dispepsia
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Frequentes:	erupção cutânea
Pouco frequentes:	angioedema ^{3, 4} , prurido, urticária ⁴
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Pouco frequentes:	artralgia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes:	fadiga

¹ Com exceção do angioedema, anemia e urticária (ver notas de rodapé 2, 3 e 4), todas as reações adversas foram identificadas com base em estudos clínicos com medicamentos contendo F/TAF. As frequências foram obtidas a partir de estudos clínicos de Fase 3 com E/C/F/TAF em 866 doentes adultos sem terapêutica prévia, durante 144 semanas de tratamento (GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111).

² Esta reação adversa não foi observada nos estudos clínicos com medicamentos contendo F/TAF, mas foi identificada em estudos clínicos ou na experiência pós-comercialização da emtricitabina quando utilizada com outros antirretrovirais.

³ Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo emtricitabina.

⁴ Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo tenofovir alafenamida.

Descrição de reações adversas selecionadas

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. Também foram notificadas doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune); contudo, o tempo até ao início notificado é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Osteonecrose

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

Alterações nas análises laboratoriais dos lípidos

Nos estudos em doentes sem terapêutica prévia, em ambos os grupos de tratamento contendo tenofovir alafenamida fumarato e tenofovir disoproxil fumarato observaram-se aumentos dos parâmetros dos lípidos em jejum para o colesterol total, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e das lipoproteínas de alta densidade (HDL) pelo método direto e triglicéridos na semana 144, em relação ao valor inicial. O aumento mediano dos referidos parâmetros desde o início foi superior no grupo de E/C/F/TAF em comparação com o grupo do elvitegravir 150 mg/cobicistate 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) na semana 144 ($p < 0,001$, em termos de diferença entre grupos de tratamento para o colesterol total em jejum, C-LDL e C-HDL direto e triglicéridos). A alteração mediana (Q1, Q3) na razão entre o colesterol total e o colesterol-HDL na semana 144, em relação ao valor inicial, foi de 0,2 (-0,3; 0,7) no grupo de E/C/F/TAF e 0,1 (-0,4; 0,6) no grupo do E/C/F/TDF ($p = 0,006$ para a diferença entre grupos de tratamento).

Num estudo em doentes virologicamente suprimidos que mudaram de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para Emtricitabina/Tenofovir alafenamida mantendo o terceiro agente antirretroviral (estudo GS-US-311-1089), observaram-se aumentos, em relação aos valores iniciais, nos parâmetros dos lípidos em jejum para o colesterol total, colesterol LDL direto e triglicéridos no grupo Emtricitabina/Tenofovir alafenamida comparativamente a pequenas alterações no grupo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ($p \leq 0,009$ para a diferença entre grupos de tratamento nas alterações em relação aos valores iniciais). Verificaram-se pequenas alterações, relativamente aos valores iniciais, nos valores medianos em jejum para o colesterol HDL e para a glicose ou na razão entre o colesterol total e o colesterol HDL em jejum em qualquer dos grupos de tratamento na semana 96. Nenhuma das alterações foi considerada clinicamente relevante.

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos que mudaram de abacavir/lamivudina para Emtricitabina/Tenofovir alafenamida mantendo o terceiro agente antirretroviral (estudo GS-US-311-1717), observaram-se alterações mínimas nos parâmetros dos lípidos.

Parâmetros metabólicos

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

População pediátrica

A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida foi avaliada durante 48 semanas num estudo clínico aberto (GS-US-292-0106), no qual doentes pediátricos com 12 a < 18 anos de idade, infetados pelo VIH-1, sem terapêutica prévia, receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. O perfil de segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate em 50 doentes adolescentes foi semelhante ao observado nos adultos (ver secção 5.1).

Outras populações especiais

Doentes com compromisso renal

A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida foi avaliada durante 144 semanas num estudo clínico aberto (GS-US-292-0112), no qual 248 doentes infetados pelo VIH-1 com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa de filtração glomerular estimada pelo método de Cockcroft-Gault [TFGe_{CG}]: 30-69 ml/min) que ou não tinham recebido terapêutica prévia (n = 6) ou estavam virologicamente suprimidos (n = 242) receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. O perfil de segurança em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado foi semelhante ao observado nos doentes com função renal normal (ver secção 5.1).

A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida foi avaliada durante 48 semanas num estudo clínico aberto de grupo único (GS-US-292-1825), no qual 55 doentes infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos com doença renal terminal (TFGe_{CG} < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. Não foram identificadas questões de segurança adicionais em doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica a receber emtricitabina e tenofovir alafenamida, em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (ver secção 5.2).

Doentes coinfectados pelo VIH e VHB

Num estudo clínico aberto (GS-US-292-1249), avaliou-se a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa (elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) em 72 doentes coinfectados pelo VIH/VHB a receberem tratamento para o VIH, até à semana 48, no qual os doentes mudaram de outro regime antirretroviral (que incluiu tenofovir disoproxil fumarato [TDF] em 69 de 72 doentes) para E/C/F/TAF. Com base nestes dados limitados, o perfil de segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida em combinação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de

associação de dose fixa, em doentes com coinfeção pelo VIH/VHB, foi semelhante ao observado nos doentes com monoinfeção pelo VIH-1 (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para pesquisa de toxicidade (ver secção 4.8). O tratamento de uma sobredosagem com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais, assim como a observação do estado clínico do doente.

A emtricitabina pode ser removida por hemodiálise, a qual remove aproximadamente 30% da dose de emtricitabina, durante um período de diálise de 3 horas, iniciada 1,5 horas após a administração da dose de emtricitabina. O tenofovir é removido de forma eficaz por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Desconhece-se se a emtricitabina ou o tenofovir podem ser eliminados por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistémico; antivirais para o tratamento de infeções por VIH, associações, código ATC: J05AR17.

Mecanismo de ação

A emtricitabina é um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR) e um análogo nucleosídeo da 2'-deoxicidina. A emtricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato. A emtricitabina trifosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ácido desoxirribonucleico (ADN) viral através da transcriptase reversa (TR) do VIH, resultando na terminação da cadeia de ADN. A emtricitabina possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

O tenofovir alafenamida é um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INTTR) e um pró-fármaco fosfonamidato do tenofovir (análogo 2'-deoxiadenosina monofosfato). O tenofovir alafenamida é permeável nas células e, devido a um aumento da estabilidade plasmática e ativação intracelular através de hidrólise pela cathepsina A, o tenofovir alafenamida é mais eficaz do que o tenofovir disoproxil fumarato em concentrar o tenofovir nas células mononucleares do sangue periférico (CsMSP) ou em células-alvo do VIH, incluindo os linfócitos e os macrófagos. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado dando origem ao metabolito farmacologicamente ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ADN viral através da TR do VIH, o que resulta na terminação da cadeia de ADN.

O tenofovir possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

Atividade antiviral *in vitro*

A emtricitabina e o tenofovir alafenamida demonstraram ter uma atividade antiviral sinérgica em culturas de células. Não se observou antagonismo com a emtricitabina ou o tenofovir alafenamida quando associados a outros agentes antirretrovirais.

A atividade antiviral de emtricitabina contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblastóides, na linhagem celular MAGI CCR5 e nas CsMSP. Os valores da

concentração eficaz a 50% (CE₅₀) para a emtricitabina encontravam-se no intervalo de 0,0013 a 0,64 µM. A emtricitabina apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra os clades A, B, C, D, E, F e G do VIH-1 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,007 a 0,075 µM) e demonstrou atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,007 a 1,5 µM).

A atividade antiviral de tenofovir alafenamida contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 subtipo B foi analisada em linhagens celulares linfoblastóides, CsMSP, monócitos/macrófagos primários e linfócitos T CD4+. Os valores da CE₅₀ para o tenofovir alafenamida encontravam-se no intervalo de 2,0 a 14,7 nM. O tenofovir alafenamida apresentou atividade antiviral em culturas de células contra todos os grupos do VIH-1 (M, N e O), incluindo os subtipos A, B, C, D, E, F e G (os valores da CE₅₀ variaram entre 0,10 e 12,0 nM) e demonstrou ter atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,91 a 2,63 nM).

Resistência

In vitro

A sensibilidade diminuída à emtricitabina está associada às mutações M184V/I na TR do VIH-1.

Os isolados do VIH-1 com sensibilidade diminuída ao tenofovir alafenamida exprimem uma mutação K65R na TR do VIH-1; para além disso, observou-se transitoriamente uma mutação K70E na TR do VIH-1.

Doentes sem experiência terapêutica prévia

Numa análise agrupada de doentes sem terapêutica antirretroviral prévia a receberem emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) administrados com elvitegravir e cobicistate, na forma de um comprimido de associação de dose fixa, dos estudos de Fase 3 GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, efetuou-se a genotipagem em isolados plasmáticos do VIH-1 de todos os doentes com um ARN VIH-1 ≥ 400 cópias/ml aquando da confirmação da falência virológica, na semana 144 ou na altura da descontinuação precoce do medicamento do estudo. Até à semana 144, observou-se o desenvolvimento de uma ou mais mutações primárias associadas a resistência à emtricitabina, tenofovir alafenamida ou elvitegravir nos isolados de VIH-1 de 12 em 22 doentes com dados genotípicos avaliáveis de isolados emparelhados desde o início do estudo e isolados de falência terapêutica com E/C/F/TAF (12 em 866 doentes [1,4%]), em comparação com 12 em 20 isolados de falência terapêutica de doentes com dados genotípicos avaliáveis no grupo do E/C/F/TDF (12 em 867 doentes [1,4%]). No grupo de E/C/F/TAF, as mutações que emergiram foram a M184V/I (n = 11) e a K65R/N (n = 2) na TR e a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) e N155H (n = 2) na integrase. Dos isolados de VIH-1 de 12 doentes com desenvolvimento de resistência, no grupo E/C/F/TDF, as mutações que emergiram foram a M184V/I (n = 9), a K65R/N (n = 4) e a L210W (n = 1) na TR e a E92/Q/V (n = 4), e a Q148R (n = 2), e a N155H/S (n = 3) na integrase. A maioria dos isolados do VIH-1 de doentes em ambos os grupos de tratamento que desenvolveram mutações de resistência ao elvitegravir na integrase também desenvolveram mutações de resistência à emtricitabina na TR.

Doentes coinfectados pelo VIH e VHB

Num estudo clínico em doentes infetados pelo VIH com supressão virológica coinfectados com hepatite B crónica, que receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF), durante 48 semanas (GS-US-292-1249, n = 72), 2 doentes qualificaram-se para análise de resistência. Nestes 2 doentes, não foram identificadas substituições de aminoácidos associadas a resistência a qualquer um dos componentes de E/C/F/TAF no VIH-1 ou VHB.

Resistência cruzada em doentes infetados pelo VIH-1, sem terapêutica prévia ou virologicamente suprimidos

Os vírus resistentes à emtricitabina com a substituição M184V/I apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas retiveram a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir e à zidovudina.

As mutações K65R e K70E resultam numa sensibilidade diminuída ao abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina e tenofovir, mas retêm a sensibilidade à zidovudina.

O VIH-1 resistente a multinucleósidos com uma mutação T69S com inserção dupla ou com um complexo de mutações Q151M incluindo K65R apresentou sensibilidade diminuída ao tenofovir alafenamida.

Dados clínicos

Não se realizaram estudos de eficácia e segurança em doentes sem experiência terapêutica prévia com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida.

A eficácia clínica de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida foi estabelecida com base em estudos realizados com emtricitabina e tenofovir alafenamida quando administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa de E/C/F/TAF.

Doentes com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia

Nos estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 de modo a receberem 200 mg de emtricitabina e 10 mg de tenofovir alafenamida (n = 866) uma vez por dia ou 200 mg de emtricitabina + 245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) (n = 867) uma vez por dia, ambos administrados com 150 mg de elvitegravir + 150 mg de cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. A idade média era de 36 anos (intervalo: 18-76), 85% eram do sexo masculino, 57% eram caucasianos, 25% eram negros, e 10% eram asiáticos. Dezanove por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. O ARN VIH-1 plasmático médio inicial era de 4,5 log₁₀ cópias/ml (intervalo: 1,3-7,0) e 23% tinham cargas virais iniciais > 100 000 cópias/ml. A contagem média inicial de células CD4⁺ foi de 427 células/mm³ (intervalo: 0-1.360) e 13% tinham uma contagem de células CD4⁺ < 200 células/mm³.

E/C/F/TAF demonstrou superioridade estatística na obtenção de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml quando comparado com o E/C/F/TDF às 144 semanas. A diferença percentual foi de 4,2% (IC 95%: 0,6% a 7,8%). Os resultados agrupados do tratamento às 48 e às 144 semanas estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Resultados virológicos agrupados dos Estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 nas semanas 48 e 144^{a,b}

	Semana 48		Semana 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	92%	90%	84%	80%
Diferença entre tratamentos	2,0% (IC 95%: -0,7% a 4,7%)		4,2% (IC 95%: 0,6% a 7,8%)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml^c	4%	4%	5%	4%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou 144	4%	6%	11%	16%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte ^d	1%	2%	1%	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível ^e	2%	4%	9%	11%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	1%	<1%	1%	1%

	Semana 48		Semana 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Proporção (%) de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml por subgrupo				
Proporção (%) de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml por subgrupo				
Idade				
< 50 anos	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 anos	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sexo				
Masculino	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Feminino	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Raça				
Negra	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Não negra	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Carga viral inicial				
≤ 100 000 cópias/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 cópias/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Contagem inicial de células CD4+				
< 200 células/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 células/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
ARN VIH-1 < 20 cópias/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Diferença entre tratamentos	0,4% (IC 95%: -3,0% a 3,8%)		5,4% (IC 95%: 1,5% a 9,2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato

^a A janela da semana 48 encontrava-se entre o dia 294 e 377 (inclusive); a janela da semana 144 encontrava-se entre o dia 966 e 1049 (inclusive).

^b Em ambos os estudos, os doentes foram estratificados em função do ARN VIH-1 (≤ 100 000 cópias/ml, > 100 000 cópias/ml a ≤ 400 000 cópias/ml, ou > 400 000 cópias/ml), da contagem de células CD4+ (< 50 células/μl, 50-199 células/μl, ou ≥ 200 células/μl), e por região (EUA ou exterior-EUA).

^c Inclui doentes com ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou 144; doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia; doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

^d Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer ponto de tempo ao longo de toda a janela de tempo desde o dia 1 se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.

^e Inclui doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; por exemplo, retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

O aumento médio da contagem de células CD4+ desde o início do estudo foi de 230 células/mm³ em doentes a receberem E/C/F/TAF e 211 células/mm³ em doentes a receberem E/C/F/TDF (p = 0,024) na semana 48, e 326 células/mm³ em doentes tratados com E/C/F/TAF e 305 células/mm³ em doentes tratados com E/C/F/TDF (p = 0,06) na semana 144.

A eficácia clínica de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida em doentes sem exposição a terapêutica prévia também foi estabelecida com base num estudo realizado com emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) quando administrados com darunavir (800 mg) e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa (D/C/F/TAF). No Estudo GS-US-299-0102, os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receber a associação de dose fixa de D/C/F/TAF uma vez por dia (n = 103) ou darunavir e cobicistate e emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato uma vez por dia (n = 50). As proporções de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml e < 20 cópias/ml no plasma estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados virológicos do Estudo GS-US-299-0102 na Semana 24 e 48^a

	Semana 24		Semana 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistate e emtricitabina/teno fovir disoproxil fumarato (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistate e emtricitabina/teno fovir disoproxil fumarato (n = 50)
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	75%	74%	77%	84%
Diferença entre tratamentos	3,3% (IC 95%: -11,4% a 18,1%)		-6,2% (IC 95%: -19,9% a 7,4%)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml^b	20%	24%	16%	12%
Sem dados virológicos na janela da Semana 48	5%	2%	8%	4%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte ^c	1%	0	1%	2%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível ^d	4%	2%	7%	2%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	0	0	0	0
ARN VIH-1 < 20 cópias/ml	55%	62%	63%	76%
Diferença entre tratamentos	-3,5% (IC 95%: -19,8% a 12,7%)		-10,7% (IC 95%: -26,3% a 4,8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida

^a A janela da Semana 48 encontrava-se entre o Dia 294 e o Dia 377 (inclusive).

^b Inclui doentes que tinham ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48, doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia, doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

^c Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer ponto de tempo desde o Dia 1 ao longo de toda a janela de tempo se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.

^d Inclui indivíduos que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; p. ex., retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

Doentes com infeção pelo VIH-1 com supressão virológica

No Estudo GS-US-311-1089, avaliou-se a eficácia e a segurança ao mudar-se de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para Emtricitabina/Tenofovir alafenamida, mantendo simultaneamente o terceiro agente antirretroviral num estudo aleatorizado, em dupla ocultação realizado em adultos infetados pelo VIH-1 virológicamente suprimidos (n = 663). Os doentes deveriam ter mantido uma supressão estável (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) no seu regime inicial durante, pelo menos, 6 meses e estarem infetados pelo VIH-1 sem mutações de resistência à emtricitabina ou ao tenofovir alafenamida antes da entrada no estudo. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para mudarem para Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (n = 333), ou permanecerem no seu regime inicial contendo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330). Os doentes foram estratificados em função da classe do terceiro agente do regime de tratamento anterior. No início, 46% dos doentes estavam a receber emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato em associação com um IP potenciado e 54% dos doentes estavam a receber emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato em associação com um terceiro agente não potenciado.

Os resultados do tratamento do Estudo GS-US-311-1089 durante 48 e 96 semanas são apresentados na tabela 6.

Tabela 6: Resultados virológicos do Estudo GS-US-311-1089 nas semanas 48^a e 96^b

	Semana 48		Semana 96	
	Regime contendo Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (n = 333)	Regime contendo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)	Regime contendo Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (n = 333)	Regime contendo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	94%	93%	89%	89%
Diferença entre tratamentos	1,3% (IC 95%: -2,5% a 5,1%)		-0,5% (IC 95%: -5,3% a 4,4%)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml^c	< 1%	2%	2%	1%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou 96	5%	5%	9%	10%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte ^d	2%	1%	2%	2%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível ^e	3%	5%	7%	9%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	< 1%	0	0	<1%
Proporção (%) de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml por regime de tratamento anterior				
IP potenciados	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Outros terceiros agentes	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

IP = inibidor da protease

^a A janela da semana 48 foi entre o dia 294 e o dia 377 (inclusive).

^b A janela da semana 96 foi entre o dia 630 e o dia 713 (inclusive).

^c Inclui doentes com ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou semana 96, doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia, doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção apresentavam um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

^d Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer ponto de tempo desde o dia 1 ao longo de toda a janela de tempo se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.

^e Inclui doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; p. ex., retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

No estudo GS-US-311-1717, doentes que se encontravam virológicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses num regime contendo abacavir/lamivudina, foram aleatorizados numa razão de 1:1 para mudarem para Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (n = 280), mantendo o terceiro agente antirretroviral inicial, ou permanecerem no seu regime inicial contendo abacavir/lamivudina (n = 276).

Os doentes foram estratificados em função da classe do terceiro agente do regime de tratamento anterior. No início, 30% dos doentes estavam a receber abacavir/lamivudina em associação com um inibidor da protease potenciado, e 70% dos doentes estavam a receber abacavir/lamivudina em associação com um terceiro agente não potenciado. Na semana 48, as taxas de sucesso virológico foram: regime contendo Emtricitabina/Tenofovir alafenamida: 89,7% (227 de 253 participantes); regime contendo abacavir/lamivudina: 92,7% (230 de 248 participantes). Na semana 48, a mudança para um regime contendo Emtricitabina/Tenofovir alafenamida foi não inferior à permanência no

regime inicial contendo abacavir/lamivudina no que diz respeito à manutenção do ARN VIH-1 < 50 cópias/ml.

Doentes com infeção pelo VIH-1 com compromisso renal ligeiro a moderado

No Estudo GS-US-292-0112, avaliou-se a eficácia e a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida num estudo clínico aberto no qual 242 doentes com infeção pelo VIH-1, com compromisso renal ligeiro a moderado (TFGe_{CG}: 30-69 ml/min) mudaram para emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. Os doentes estavam virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem.

A idade média era de 58 anos (intervalo: 24-82), com 63 doentes (26%) com idade ≥ 65 anos. Setenta e nove por cento eram do sexo masculino, 63% eram caucasianos, 18% eram negros e 14% eram asiáticos. Treze por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. No início, a TFGe mediana era de 56 ml/min e 33% dos doentes tinham uma TFGe de 30 a 49 ml/min. A contagem média inicial de células CD4⁺ foi de 664 células/mm³ (intervalo: 126-1813).

Na semana 144, 83,1% (197/237 doentes) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após a mudança para emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa.

No estudo GS-US-292-1825, avaliou-se a eficácia e a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa, num estudo clínico aberto de grupo único, no qual 55 adultos infetados pelo VIH-1 com doença renal terminal (TFGe_{CG} < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem para emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa. Os doentes estavam virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem.

A idade média foi de 48 anos (intervalo 23-64). Setenta e seis por cento eram do sexo masculino, 82% eram de raça negra e 18% eram de raça caucasiana. Quinze por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. A contagem média inicial de células CD4⁺ foi de 545 células/mm³ (intervalo 205-1473). Na semana 48, 81,8% (44/55 doentes) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após a mudança para emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa. Não houve alterações clinicamente significativas nas análises laboratoriais dos lípidos em jejum nos doentes que mudaram.

Doentes coinfetados pelo VIH e VHB

No estudo aberto GS-US-292-1249, a eficácia e a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF), foram avaliadas em doentes adultos coinfetados pelo VIH-1 e hepatite B crónica. Sessenta e nove dos 72 doentes estavam sob terapêutica antirretroviral prévia contendo TDF. No início do tratamento com E/C/F/TAF, os 72 doentes tinham apresentado supressão do VIH (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante pelo menos 6 meses com ou sem supressão do ADN VHB e apresentavam função hepática compensada. A idade média era de 50 anos (intervalo 28-67), 92% dos doentes eram do sexo masculino, 69% eram caucasianos, 18% eram negros e 10% eram asiáticos. A contagem média de células CD4⁺ no início do estudo era de 636 células/mm³ (intervalo 263-1498). Oitenta e seis por cento dos doentes (62/72) apresentavam supressão do VHB (ADN VHB < 29 UI/ml) e 42% (30/72) eram positivos para AgHBe no início do estudo.

Dos doentes que eram positivos para AgHBe no início do estudo, 1/30 (3,3%) alcançou seroconversão para anti-HBe na semana 48. Dos doentes que eram positivos para AgHBs no início do estudo, 3/70 (4,3%) alcançaram seroconversão para anti-HBs na semana 48.

Na semana 48, 92% dos doentes (66/72) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após mudança para emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa. A alteração média desde o início do estudo na contagem de

células CD4⁺ na semana 48 foi de -2 células/mm³. Noventa e dois por cento (66/72 doentes) apresentavam ADN VHB < 29 UI/ml utilizando uma análise em falta = falência na semana 48. Dos 62 doentes que apresentavam supressão do VHB no início do estudo, 59 permaneceram com supressão e 3 apresentaram dados em falta. Dos 10 doentes que não apresentavam supressão do VHB no início do estudo (ADN VHB ≥ 29 UI/ml), 7 passaram a apresentar supressão, 2 permaneceram com níveis detetáveis e 1 apresentou dados em falta.

Existem dados clínicos limitados sobre a utilização de E/C/F/TAF em doentes coinfectados por VIH/VHB sem experiência terapêutica prévia.

Alterações nas determinações da densidade mineral óssea

Em estudos realizados em doentes sem terapêutica prévia, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa foram associados a reduções menores da densidade mineral óssea (DMO) em comparação com E/C/F/TDF durante 144 semanas de tratamento, determinadas por absorciometria de Raios X de dupla energia (DXA) da anca (alteração média: -0,8% vs. -3,4%, $p < 0,001$) e da coluna lombar (alteração média: -0,9% vs. -3,0%, $p < 0,001$). Num outro estudo, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com darunavir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa também foram associados a reduções menores da DMO (determinadas por DXA da anca e da coluna lombar) durante 48 semanas de tratamento em comparação com darunavir, cobicistate, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos, observaram-se melhorias da DMO durante 96 semanas, após a mudança de um regime contendo TDF para Emtricitabina/Tenofovir alafenamida, comparativamente com a manutenção num regime contendo TDF no qual se observaram alterações mínimas, conforme determinado por DXA da anca (alteração média em relação ao início do estudo de 1,9% vs. -0,3%, $p < 0,001$) e da coluna lombar (alteração média em relação ao início do estudo de 2,2% vs. -0,2%, $p < 0,001$).

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos, a DMO não sofreu alteração significativa durante 48 semanas após a mudança de um regime contendo abacavir/lamivudina para Emtricitabina/Tenofovir alafenamida, comparativamente com a manutenção num regime contendo abacavir/lamivudina, conforme determinado por DXA da anca (alteração média em relação ao início do estudo de 0,3% vs. 0,2%, $p = 0,55$) e da coluna lombar (alteração média em relação ao início do estudo de 0,1% vs. < 0,1%, $p = 0,78$).

Alterações nas determinações da função renal

Em estudos realizados em doentes sem terapêutica prévia, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa durante 144 semanas foram associados a um impacto menor nos parâmetros de segurança renal (determinados após 144 semanas de tratamento pela TFGe_{CG} e a razão entre a proteína na urina e a creatinina e, após 96 semanas de tratamento, pela razão entre a albumina na urina e a creatinina) em comparação com E/C/F/TDF. Durante as 144 semanas de tratamento, nenhum participante descontinuou E/C/F/TAF devido a um acontecimento adverso renal resultante do tratamento em comparação com os 12 participantes que descontinuaram E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

Num outro estudo separado realizado em doentes sem terapêutica prévia, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com darunavir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa foram associados a um impacto menor nos parâmetros de segurança renal durante 48 semanas de tratamento em comparação com darunavir e cobicistate administrados com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (ver também secção 4.4).

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos, observaram-se valores de proteinúria tubular semelhantes nos doentes que mudaram para um regime contendo Emtricitabina/Tenofovir alafenamida comparativamente com os doentes que permaneceram no regime inicial contendo abacavir/lamivudina. Na semana 48, a alteração percentual mediana na razão entre a proteína de ligação ao retinol e creatinina na urina foi de 4% no grupo Emtricitabina/Tenofovir alafenamida e de

16% nos doentes que permaneceram no regime contendo abacavir/lamivudina; na razão entre a beta-2 microglobulina e creatinina na urina, a alteração percentual mediana foi de 4% vs. 5%.

População pediátrica

No Estudo GS-US-292-0106, avaliou-se a eficácia, segurança e farmacocinética de emtricitabina e tenofovir alafenamida num estudo aberto no qual 50 adolescentes com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. Os doentes tinham uma idade média de 15 anos (intervalo: 12-17), e 56% eram do sexo feminino, 12% eram asiáticos e 88% eram negros. No início do estudo, o ARN VIH-1 plasmático mediano era de 4,7 log₁₀ cópias/ml, a contagem mediana de células CD4⁺ era de 456 células/mm³ (intervalo: 95-1110), e a percentagem mediana de CD4⁺ era de 23% (intervalo: 7-45%). Globalmente, 22% apresentavam um ARN VIH-1 plasmático inicial > 100 000 cópias/ml. Às 48 semanas, 92% (46/50) atingiram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml, semelhante às taxas de resposta nos estudos em adultos com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia. O aumento médio da contagem de células CD4⁺ desde o início do estudo até à semana 48 foi de 224 células/mm³. Não se detetou resistência emergente a E/C/F/TAF até à semana 48.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo Emtricitabina/Tenofovir alafenamida em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da infeção pelo VIH-1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A emtricitabina é rápida e extensamente absorvida após administração oral, com concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem 1 a 2 horas após a dose. Após a administração oral de doses múltiplas de emtricitabina a 20 indivíduos infetados pelo VIH-1, as concentrações plasmáticas máximas de emtricitabina no estado de equilíbrio (média ± DP) (C_{max}) foram de $1,8 \pm 0,7$ µg/ml e a área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo durante um intervalo de administração de 24 horas (AUC) foi de $10,0 \pm 3,1$ µg•h/ml. A concentração mínima média plasmática no estado de equilíbrio 24 horas após a dose foi igual ou maior do que o valor da CI90 média *in vitro* da atividade anti-VIH-1.

A exposição sistémica à emtricitabina não foi afetada quando a emtricitabina foi administrada com alimentos.

Após a administração de alimentos a indivíduos saudáveis, observaram-se concentrações plasmáticas máximas aproximadamente 1 hora após a dose para o tenofovir alafenamida administrado como F/TAF (25 mg) ou E/C/F/TAF (10 mg). As C_{max} e AUC_{last} médias (média ± DP) no estado pós-prandial após uma dose única de 25 mg de tenofovir alafenamida administrado em Emtricitabina/Tenofovir alafenamida foram respetivamente de $0,21 \pm 0,13$ µg/ml e de $0,25 \pm 0,11$ µg•h/ml. As C_{max} e AUC_{last} médias após uma dose única de 10 mg de tenofovir alafenamida administrado em E/C/F/TAF foram respetivamente de $0,21 \pm 0,10$ µg/ml e de $0,25 \pm 0,08$ µg•h/ml.

Em relação ao estado de jejum, a administração de tenofovir alafenamida com uma refeição de alto teor em gorduras (~800 kcal, 50% de gorduras) resultou numa diminuição da C_{max} (15-37%) de tenofovir alafenamida e num aumento da AUC_{last} (17-77%).

Distribuição

A ligação *in vitro* da emtricitabina às proteínas plasmáticas foi < 4% e independente da concentração dentro do intervalo 0,02-200 µg/ml. Na concentração plasmática máxima, a razão das concentrações

médias do fármaco entre plasma e sangue foi de ~1,0 e a razão das concentrações médias do fármaco entre sêmen e plasma foi de ~4,0.

A ligação *in vitro* do tenofovir às proteínas do plasma humano é < 0,7% e é independente da concentração no intervalo de 0,01-25 µg/ml. A ligação *ex vivo* de tenofovir alafenamida às proteínas do plasma humano, em amostras recolhidas durante os estudos clínicos, foi de aproximadamente 80%.

Biotransformação

Estudos *in vitro* indicam que a emtricitabina não é um inibidor das enzimas do CYP humano. Após a administração de [¹⁴C]-emtricitabina, a recuperação completa da dose de emtricitabina foi efetuada na urina (~86%) e nas fezes (~14%). Treze por cento da dose foi recuperada na urina sob a forma de três metabolitos putativos. A biotransformação da emtricitabina inclui a oxidação da fração tiol para formar os diastereoisômeros 3'-sulfóxido (~9% da dose) e a conjugação com o ácido glucurónico para formar o 2'-O-glucoronido (~4% da dose). Não foram identificados outros metabolitos.

O metabolismo é uma importante via de eliminação para o tenofovir alafenamida no ser humano, sendo responsável por > 80% de uma dose oral. Estudos *in vitro* demonstraram que o tenofovir alafenamida é metabolizado dando origem ao tenofovir (metabolito principal) pela catepsina A nas CsMSP (incluindo os linfócitos e outras células alvo do VIH) e macrófagos; e pela carboxilesterase-1 nos hepatócitos. *In vivo*, o tenofovir alafenamida é hidrolizado nas células de modo a formar tenofovir (metabolito principal), o qual é fosforilado dando origem ao metabolito ativo tenofovir difosfato. Em estudos clínicos no ser humano, uma dose oral de 10 mg de tenofovir alafenamida (administrado com emtricitabina e elvitegravir e cobicistate) resultou em concentrações de tenofovir difosfato > 4 vezes superiores nas CsMSP e concentrações > 90% inferiores de tenofovir no plasma em comparação com uma dose oral de 245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) (administrado com emtricitabina e elvitegravir e cobicistate).

In vitro, o tenofovir alafenamida não é metabolizado pelo CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. O tenofovir alafenamida é minimamente metabolizado pelo CYP3A4. A exposição ao tenofovir alafenamida não foi significativamente afetada com a coadministração da sonda efavirenz, um indutor moderado do CYP3A. Após a administração de tenofovir alafenamida, a radioatividade plasmática de [¹⁴C] demonstrou ter um perfil dependente do tempo, sendo o tenofovir alafenamida a espécie mais abundante nas primeiras horas iniciais e o ácido úrico no restante período de tempo.

Eliminação

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

A excreção renal do tenofovir alafenamida intacto é uma via menor em que < 1% da dose é eliminada na urina. O tenofovir alafenamida é eliminado principalmente após o metabolismo de tenofovir. O tenofovir alafenamida e o tenofovir têm uma semivida plasmática mediana de 0,51 e 32,37 horas, respetivamente. O tenofovir é eliminado por via renal, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa.

Farmacocinética em populações especiais

Idade, género e etnia

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas à idade, género ou etnia com emtricitabina ou tenofovir alafenamida.

População pediátrica

As exposições de emtricitabina e tenofovir alafenamida (administrados com elvitegravir e cobicistate) atingidas em 24 doentes pediátricos com 12 a < 18 anos de idade que receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate no Estudo GS-US-292-0106 foram semelhantes às exposições atingidas em adultos sem terapêutica prévia (Tabela 7).

Tabela 7: Farmacocinética da emtricitabina e tenofovir alafenamida em adolescentes e adultos sem terapêutica prévia com antirretrovirais

	Adolescentes			Adultos		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato

FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida fumarato; TFV = tenofovir

N/A = não aplicável

Os dados são apresentados sob a forma de média (%CV).

^a n = 24 adolescentes (GS-US-292-0106); n = 19 adultos (GS-US-292-0102)

^b n = 23 adolescentes (GS-US-292-0106, análise PK populacional)

^c n = 539 (TAF) ou 841 (TFV) adultos (GS-US-292-0111 e GS-US-292-0104, análise PK populacional)

Compromisso renal

Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou tenofovir entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso renal grave (ClCr estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min) num estudo de fase I com tenofovir alafenamida. Num estudo de fase I separado com emtricitabina apenas, a exposição sistémica média da emtricitabina foi mais elevada em doentes com compromisso renal grave (ClCr estimada < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) do que em indivíduos com função renal normal (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida não foi estabelecida em doentes com compromisso renal grave (ClCr estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min).

As exposições à emtricitabina e tenofovir nos 12 doentes com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica que receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF) no estudo GS-US-292-1825 foram significativamente mais elevadas do que as observadas nos doentes com função renal normal. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de tenofovir alafenamida nos doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica comparativamente com a dos doentes com função renal normal. Não foram identificadas questões de segurança adicionais nos doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica a receber emtricitabina e tenofovir alafenamida, em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (ver secção 4.8).

Não existem dados de farmacocinética sobre a emtricitabina ou o tenofovir alafenamida em doentes com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) não sujeitos a hemodiálise crónica. A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida não foi estabelecida nestes doentes.

Compromisso hepático

A farmacocinética da emtricitabina não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático; contudo, a emtricitabina não é significativamente metabolizada pelas enzimas hepáticas, pelo que o impacto do compromisso hepático deve ser limitado.

Não se observaram alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou do seu metabolito tenofovir em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Em doentes

com compromisso hepático grave, as concentrações plasmáticas totais de tenofovir alafenamida e tenofovir são inferiores às observadas em indivíduos com função hepática normal. Quando corrigido o efeito da ligação às proteínas, as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida não ligado (livre) são semelhantes no compromisso hepático grave e na função hepática normal.

Coinfeção com o vírus da hepatite B e/ou hepatite C

As farmacocinéticas da emtricitabina e do tenofovir alafenamida não foram completamente avaliadas em doentes coinfectados pelo VHB e/ou VHC.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. A emtricitabina demonstrou ter um baixo potencial carcinogénico no ratinho e no rato.

Os estudos não clínicos de tenofovir alafenamida no rato e no cão revelaram que o osso e o rim são os órgãos-alvo primários de toxicidade. A toxicidade óssea foi observada como redução da DMO no rato e no cão, com exposições de tenofovir, pelo menos, quatro vezes superiores às que são esperadas após a administração de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida. Observou-se a presença de uma infiltração mínima de histiócitos no olho em cães com exposições de tenofovir alafenamida e de tenofovir aproximadamente 4 e 17 vezes superiores, respetivamente, às que são esperadas após a administração de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida.

O tenofovir alafenamida não foi mutagénico nem clastogénico em estudos convencionais de genotoxicidade.

Apenas foram realizados estudos de carcinogenicidade e um estudo peri/pós-natal no rato com o tenofovir disoproxil fumarato, uma vez que a exposição de tenofovir é menor no rato e no ratinho após a administração de tenofovir alafenamida, em comparação com o tenofovir disoproxil fumarato. Não se demonstraram riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. 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 fumarato reduziu o índice de viabilidade e o peso das crias num estudo de toxicidade peri/pós-natal com doses tóxicas maternas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose, microcristalina
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de ferro negro (E172)

200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose, microcristalino
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Talco
Laca de alumínio de índigo carmim (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Blisters

21 meses

Frasco de PEAD

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Blisters

Não conservar acima de 30 °C.

Frasco de PEAD

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho de polipropileno (PP) de cor branca opaca, resistente à abertura por crianças, juntamente com um exsicante contendo 30 e 90 comprimidos revestidos por película.

200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Blister (OPA/alumínio/PE/exsicante/HDPE-alumínio/PE) contendo 30 e 90 comprimidos revestidos por película.

Blister perfurado de dose unitária (OPA/alumínio/PE/exsicante/HDPE-alumínio/PE) contendo 30 x 1 e 90 x 1 comprimidos revestidos por película.

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho de polipropileno (PP) de cor branca opaca, resistente à abertura por crianças, juntamente com um exsicante contendo 30 e 90 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viuatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006
EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

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

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., 2900 Komárom,
Hungria

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da 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**EMBALAGEM DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis 200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película emtricitabina/tenofovir alafenamida

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

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis 200 mg/10 mg

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 PRIMÁRIO**ROTULAGEM DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis 200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película
emtricitabina/tenofovir alafenamida

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

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO**EMBALAGEM DO BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis 200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película emtricitabina/tenofovir alafenamida

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

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

30 x 1 comprimidos revestidos por película

90 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis 200 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis 200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
emtricitabina/tenofovir alafenamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viartis Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Blister de dose unitária: Via oral

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

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis 200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película emtricitabina/tenofovir alafenamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido a película

30 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis 200 mg/25 mg

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 PRINCIPAL**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis 200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
emtricitabina/tenofovir alafenamida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis 200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película
Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis 200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
emtricitabina/tenofovir alafenamida

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis e para que é utilizado

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis contém duas substâncias ativas:

- **emtricitabina**, um tipo de medicamento antirretroviral conhecido como inibidor nucleósido da transcriptase reversa (INTR)
- **tenofovir alafenamida**, um tipo de medicamento antirretroviral conhecido como inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INtTR)

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis bloqueia a ação da enzima transcriptase reversa, que é essencial para o vírus se multiplicar. Por conseguinte, Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis diminui a quantidade de VIH no seu corpo.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis em associação com outros medicamentos é utilizado para o **tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 (VIH-1)** em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais de idade, com um peso de, pelo menos, 35 kg.

2. O que precisa de saber antes de tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis

Não tome Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis

- **Se tem alergia à emtricitabina, ao tenofovir alafenamida**, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto).

Advertências e precauções

Deve necessariamente permanecer sob vigilância do seu médico enquanto estiver a tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis.

Este medicamento não é uma cura para a infeção pelo VIH. Enquanto tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis, pode desenvolver na mesma infeções ou outras doenças associadas com a infeção pelo VIH.

Fale com o seu médico antes de tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris:

- **Se tem problemas no fígado ou se sofreu de doença do fígado, incluindo hepatite.** Os doentes com doença no fígado, incluindo hepatite B ou C crónica, que estejam a ser tratados com medicamentos antirretrovirais, apresentam um risco superior de sofrerem complicações graves e potencialmente fatais ao nível do fígado. Se tem hepatite B, o seu médico irá considerar cuidadosamente o melhor regime terapêutico para si.

Se tem infeção pelo vírus da hepatite B. Os problemas do fígado podem piorar depois de parar de tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris. Não pare de tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris sem falar antes com o seu médico: ver secção 3, *Não pare de tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris*.

- O seu médico poderá optar por não lhe prescrever Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris se o seu vírus tiver uma determinada mutação de resistência, pois Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris poderá não conseguir reduzir a quantidade de VIH no seu organismo com o mesmo nível de eficácia.
- **Se teve doença renal ou se as análises revelaram problemas nos seus rins.** O seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue para monitorizar o funcionamento dos seus rins no início e durante o tratamento com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris.

Enquanto estiver a tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris

Assim que começar a tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris, fique atento a:

- **Sinais de inflamação ou infeção**
- **Dores nas articulações, rigidez ou problemas nos ossos**

→ **Se observar quaisquer destes sintomas, informe o seu médico imediatamente.** Para obter mais informações, consulte a secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*.

Existe a possibilidade de vir a ter problemas nos rins se tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris durante um longo período de tempo (ver *Advertências e precauções*).

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com 11 anos de idade ou menos ou com um peso inferior a 35 kg. A utilização de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris em crianças com 11 anos de idade ou menos ainda não foi estudada.

Outros medicamentos e Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris pode interferir com outros medicamentos. Como resultado, as quantidades de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris ou dos outros medicamentos no seu sangue podem alterar-se. Isto pode fazer com que os seus medicamentos parem de funcionar corretamente ou piorar quaisquer efeitos indesejáveis. Em alguns casos, o seu médico pode precisar de ajustar a sua dose ou verificar os níveis dos medicamentos no seu sangue.

Medicamentos utilizados para tratar a infeção pela hepatite B:

Não deve tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris com medicamentos que contêm:

- **tenofovir alafenamida**
- **tenofovir disoproxil**
- **lamivudina**
- **adefovir dipivoxil**

→ **Informe o seu médico** se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos.

Outros tipos de medicamentos:

Fale com o seu médico se estiver a tomar:

- **antibióticos**, utilizados para tratar infeções causadas por bactérias incluindo a tuberculose, contendo:
 - rifabutina, rifampicina e rifapentina
- **medicamentos antivirais utilizados para tratar o VIH:**
 - emtricitabina e tipranavir
- **anticonvulsivantes**, utilizados para tratar a epilepsia, tais como:
 - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína
- **medicamentos à base de plantas** utilizados para tratar a depressão e a ansiedade contendo:
 - Hipericão (*Hypericum perforatum*)

→ **Informe o seu médico se estiver a tomar estes ou quaisquer outros medicamentos.** Não pare o seu tratamento sem contactar o seu médico.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.
- Se engravidar, informe imediatamente o seu médico e pergunte quais são os potenciais benefícios e riscos da sua terapêutica antirretroviral para si e para o bebé.

Se tomou Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris 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 INTR durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos indesejáveis.

Não amamente durante o tratamento com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris. Isto deve-se ao facto de uma das substâncias ativas deste medicamento ser excretada no leite materno.

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

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris pode causar tonturas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris, não conduza e não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris 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 Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris

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

A dose recomendada é:

Adultos: um comprimido por dia com ou sem alimentos

Adolescentes com 12 anos de idade ou mais, com um peso de, pelo menos, 35 kg: um comprimido por dia com ou sem alimentos

Devido ao sabor amargo, recomenda-se não mastigar ou esmagar o comprimido.

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido inteiro, pode dividi-lo ao meio. Tome as duas metades do comprimido, uma imediatamente depois da outra, para tomar a dose completa. Não guarde o comprimido dividido.

Tome sempre a dose recomendada pelo seu médico. Isto para ter a certeza de que o seu medicamento é totalmente eficaz, e para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência ao tratamento. Não altere a dose a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Se estiver a fazer diálise, tome a sua dose diária de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris após terminar a diálise.

Se tomar mais Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris do que deveria

Se tomar mais do que a dose recomendada de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris, pode correr um maior risco de ter efeitos indesejáveis com este medicamento (ver secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*).

Entre imediatamente em contacto com o seu médico ou aconselhe-se junto do serviço de urgência mais próximo. Mantenha o frasco de comprimidos consigo para que possa mostrar o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris

É importante que não falhe nenhuma dose de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose:

- **Caso se aperceba no período de 18 horas** após a hora em que habitualmente toma Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris, deve necessariamente tomar o comprimido o mais rapidamente possível. Depois tome a sua dose seguinte como é habitual.
- **Caso se aperceba 18 horas ou mais** após a hora em que habitualmente toma Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris, não tome a dose que falhou. Espere e tome a dose seguinte à hora habitual.

Se vomitar menos de 1 hora após a toma de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris, tome outro comprimido.

Não pare de tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris

Não pare de tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris sem falar com o seu médico. A interrupção do tratamento com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris pode afetar gravemente o modo como um tratamento futuro funcionará. Se o tratamento com Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris for interrompido por qualquer razão, fale com o seu médico antes de voltar a tomar os comprimidos de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris.

Quando a quantidade de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis começar a diminuir, obtenha mais junto do seu médico ou farmacêutico. É muito importante que o faça porque a quantidade de vírus pode começar a aumentar se o medicamento for interrompido, mesmo por alguns dias. A doença pode então tornar-se mais difícil de tratar.

Se tiver infecção por VIH e hepatite B, é muito importante não parar de tomar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viartis sem consultar previamente o seu médico. Pode necessitar de análises ao sangue durante vários meses após interrupção do tratamento. Em alguns doentes com doença hepática (do fígado) avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento pode levar a um agravamento da hepatite, 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

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

Efeitos indesejáveis graves possíveis: informe o seu médico imediatamente

- **Quaisquer sinais de inflamação ou infecção.** Em alguns doentes com infecção pelo VIH avançada (SIDA) e que tiveram infeções oportunistas no passado (infeções que ocorrem em pessoas com um sistema imunológico fraco), podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infeções prévias logo após iniciar o tratamento antirretroviral. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria na resposta imunológica do corpo, permitindo que o corpo lute contra infeções que podem estar presentes sem sintomas óbvios.
- Também podem ocorrer **doenças autoimunes** (o sistema imunitário ataca os tecidos saudáveis do corpo), após começar a tomar medicamentos para a sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses depois do início do tratamento. Esteja atento a quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas, como:
 - fraqueza muscular
 - fraqueza que começa nas mãos e nos pés e que progride para o tronco
 - palpitações, tremores ou hiperatividade.

→ **Se observar os efeitos indesejáveis descritos acima, informe o seu médico imediatamente.**

Efeitos indesejáveis muito frequentes

(podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- sensação de doença (*náuseas*)

Efeitos indesejáveis frequentes

(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- sonhos anormais
- cefaleia
- tonturas
- diarreia
- vómitos
- dor de estômago
- gases (*flatulência*)
- erupção cutânea
- cansaço (*fadiga*)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

(podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- baixa contagem de glóbulos vermelhos (*anemia*)
- problemas digestivos que podem resultar em desconforto após as refeições (*dispepsia*)
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta (*angioedema*)
- comichão (*prurido*)
- urticária
- dor nas articulações (*artralgia*)

→ Se qualquer um dos efeitos indesejáveis se agravar informe o seu médico.

Outros efeitos que podem ser observados durante o tratamento do VIH

A frequência dos efeitos indesejáveis seguintes é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

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

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

Durante 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.

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris

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

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

Blisters: não conservar acima de 30 °C.

Frascos: o medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris

As substâncias ativas são a emtricitabina e o tenofovir alafenamida.

Cada comprimido revestido por película de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris contém 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida ou 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Os outros componentes são

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio.

Revestimento por película:

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro preto (E172) (apenas 200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película), macrogol, talco, laca de alumínio de indigotina (E132) (apenas 200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película).

Qual o aspeto de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris e conteúdo da embalagem

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris 200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são de cor cinzenta, revestidos por película, com forma retangular, extremidade biselada e biconvexo com as dimensões de aproximadamente 15 mm x 7 mm, gravados num lado do comprimido com “ET1” e no outro lado com V.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris 200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são de cor azul, revestidos por película, com forma retangular, extremidade biselada e biconvexo com as dimensões de aproximadamente 15 mm x 7 mm, gravados num lado do comprimido com “ET2” e no outro lado com V.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Viatris apresenta-se em frascos contendo 30 e 90 comprimidos revestidos por película (com um exsicante de sílica gel que deve ser mantido dentro do frasco para ajudar a proteger os seus comprimidos). O exsicante de sílica gel está contido numa saqueta ou recipiente separado e não deve ser engolido.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens contendo 1 frasco de 30 e 90 comprimidos revestidos por película.

200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película estão também disponíveis em embalagens contendo blisters de 30 e 90 comprimidos revestidos por película e blisters perfurados de dose unitária de 30 x 1 e 90 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

Fabricante:

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom,
Hungria

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

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viartis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

Viartis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viartis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viartis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viartis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viartis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viartis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viartis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viartis Healthcare Sp. Z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viartis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Este folheto foi revisto pela última vez em <{mês de AAAA}>.

Outras fontes de informação

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