

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Emtriva 200 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 200 mg de emtricitabina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cada cápsula apresenta um corpo branco opaco com uma tampa azul clara opaca com as dimensões de 19,4 mm x 6,9 mm. Cada cápsula tem impresso, a tinta preta, “200 mg” na tampa e “GILEAD” e [Gilead logotipo] no corpo.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Emtriva é indicado em associação com outros medicamentos antirretrovirais no tratamento de adultos e crianças com 4 meses de idade ou mais infetados pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1).

Esta indicação baseia-se em estudos realizados em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia e em doentes com terapêutica antirretroviral prévia e controle virológico estável. Não existem dados sobre o uso de Emtriva em doentes que estão em falha terapêutica com o seu regime atual ou que tiveram falência a múltiplos regimes antirretrovirais (ver secção 5.1).

Na decisão de um novo regime terapêutico para doentes com insucesso a um regime antirretroviral, devem tomar-se em consideração os padrões de mutações de resistências associadas aos diferentes medicamentos e a história de tratamento do doente. Se disponível, pode ser adequado um teste de resistência.

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

#### Posologia

Emtriva 200 mg cápsulas pode ser tomado com ou sem alimentos.

*Adultos:* A dose recomendada de Emtriva é uma cápsula de 200 mg tomada, por via oral, uma vez por dia.

Se um doente se esquecer de uma dose de Emtriva no período de 12 horas após a hora em que é habitualmente tomada, o doente deve tomar Emtriva com ou sem alimentos logo que for possível e continuar com o seu esquema de toma normal. Se um doente se esquecer de uma dose de Emtriva e tiverem decorrido mais de 12 horas e estiver quase na hora de tomar a sua próxima dose, o doente não deve tomar a dose esquecida e continuar simplesmente com o esquema de toma habitual.

Se o doente vomitar no espaço de 1 hora após tomar Emtriva, deve tomar outra dose. Se o doente vomitar depois de mais de 1 hora após tomar Emtriva, não necessita de tomar outra dose.

### Populações especiais

**Idosos:** Não existem dados disponíveis sobre a segurança e a eficácia em doentes com mais de 65 anos. No entanto, não deverá ser necessário um ajuste da dose diária recomendada para adultos exceto se existir evidência de insuficiência renal.

**Insuficiência renal:** A emtricitabina é eliminada por excreção renal e a exposição à emtricitabina aumentou significativamente em doentes com insuficiência renal (ver secção 5.2). É necessário proceder a um ajuste da dose ou do intervalo entre doses para todos os doentes com a depuração da creatinina < 30 ml/min (ver secção 4.4).

A tabela 1 abaixo fornece orientações sobre o ajuste do intervalo entre doses para as cápsulas a 200 mg de acordo com o grau de insuficiência renal. A segurança e eficácia do ajuste do intervalo entre doses para cada 72 ou 96 horas em doentes com uma depuração da creatinina < 30 ml/min não foram avaliadas clinicamente. Deste modo, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser cuidadosamente monitorizadas nestes doentes (ver secção 4.4).

Os doentes com insuficiência renal também podem ser tratados pela administração de Emtriva solução oral a 10 mg/ml de forma a proporcionar uma dose diária reduzida de emtricitabina. Por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento de Emtriva solução oral a 10 mg/ml.

**Tabela 1: Orientações sobre o intervalo entre tomas para as cápsulas a 200 mg ajustado de acordo com a depuração da creatinina**

	Depuração da creatinina (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (doentes funcionalmente anéfricos que requerem hemodiálise intermitente)*
<b>Intervalo entre doses recomendado para cápsulas a 200 mg</b>	Uma cápsula de 200 mg cada 24 horas	Uma cápsula de 200 mg cada 72 horas	Uma cápsula de 200 mg cada 96 horas

\* Considerando uma sessão de hemodiálise de 3 horas, três vezes por semana, que se inicie pelo menos 12 h após a administração da última dose de emtricitabina.

Doentes com doença renal em fase terminal (ESRD - *End Stage Renal Disease*) sujeitos a outras formas de diálise, tal como a diálise peritoneal em ambulatório, não foram estudados e não podem ser efetuadas recomendações quanto à dose.

**Insuficiência hepática:** Não existem dados disponíveis que permitam fazer uma recomendação de dosagem para doentes com insuficiência hepática. No entanto, tendo por base o metabolismo mínimo da emtricitabina e a via de eliminação renal é improvável que seja necessário um ajuste da dose nos doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

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

**População pediátrica:** A dose recomendada de Emtriva para crianças com 4 meses de idade ou mais e adolescentes até aos 18 anos de idade que pesam pelo menos 33 kg, que consigam engolir cápsulas, é de uma cápsula de 200 mg tomada, por via oral, uma vez por dia.

Não existem dados relativos à eficácia e existem apenas dados muito limitados relativos à segurança da emtricitabina em lactentes com idade inferior a 4 meses. Por conseguinte, Emtriva não é recomendado naqueles com menos de 4 meses de idade (dados de farmacocinética neste grupo etário, ver secção 5.2).

Não existem dados disponíveis que permitam fazer uma recomendação de dosagem para doentes pediátricos com insuficiência renal.

#### Modo de administração

Emtriva 200 mg cápsulas deve ser tomado via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos.

O Emtriva também está disponível como solução oral a 10 mg/ml para utilização em lactentes com 4 meses de idade ou mais, crianças e doentes que não conseguem engolir cápsulas e doentes com insuficiência renal. Por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento de Emtriva solução oral a 10 mg/ml. Devido a uma diferença na biodisponibilidade da emtricitabina entre as apresentações de cápsulas e solução oral, a administração de 240 mg de emtricitabina na forma de solução oral deve originar níveis plasmáticos similares aos observados após administração de uma cápsula de 200 mg de emtricitabina (ver secção 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

#### Geral

A emtricitabina não está recomendada para utilização em monoterapia para o tratamento da infeção por VIH. Tem que ser utilizada em associação com outros antirretrovirais. Tenha também em atenção o Resumo das Características do Medicamento dos outros medicamentos antirretrovirais usados na associação.

#### Coadministração de outros medicamentos

Emtriva não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos que contenham emtricitabina ou medicamentos que contenham lamivudina.

#### Infeções oportunistas

Doentes medicados com emtricitabina ou outra terapêutica antirretroviral podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH e, conseqüentemente, devem permanecer sob observação clínica frequente, de médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças associadas ao VIH.

#### Função renal

A emtricitabina é maioritariamente eliminada pelo rim, via filtração glomerular e secreção tubular ativa. A exposição à emtricitabina pode estar significativamente aumentada em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) medicados com doses diárias de 200 mg de emtricitabina na forma de cápsulas ou 240 mg na forma de solução oral.

Conseqüentemente, recomenda-se um ajuste do intervalo entre doses (quando se utiliza Emtriva cápsulas a 200 mg) ou uma redução da dose diária de emtricitabina (quando se utiliza Emtriva solução oral a 10 mg/ml) para todos os doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min. A segurança e eficácia das recomendações para o ajuste do intervalo entre doses, fornecidas na secção 4.2, são baseadas em modelos e dados farmacocinéticos após administração de dose única não tendo sido avaliadas clinicamente. Desta forma, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser frequentemente monitorizadas nos doentes tratados com emtricitabina com intervalos entre doses prolongados (ver secções 4.2 e 5.2).

Deverão ser tomadas precauções quando a emtricitabina é administrada concomitantemente com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa uma vez que esta coadministração pode originar um aumento das concentrações séricas quer da emtricitabina quer do medicamento coadministrado, devido à competição por esta via de eliminação (ver secção 4.5).

### 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.

### Função hepática

Doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa apresentam aumento da frequência de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada (TARC) e devem ser monitorizados de acordo com as recomendações médicas usuais. Os doentes com hepatite crónica B ou C medicados com TARC têm um risco acrescido de sofrerem acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. No caso de ser efetuada terapêutica antiviral concomitante para a hepatite B ou C, por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento desses mesmos medicamentos.

Se houver evidência de exacerbação da doença hepática nestes doentes, deve-se considerar a interrupção do tratamento.

### Doentes coinfectados por VHB

*In vitro*, a emtricitabina é ativa contra o VHB. Contudo, estão disponíveis dados limitados sobre a eficácia e segurança da emtricitabina (uma cápsula de 200 mg administrada uma vez por dia) em doentes que estão coinfectados com VIH e VHB. A utilização de emtricitabina em doentes com hepatite B crónica induz o mesmo padrão de mutação YMDD observado na terapêutica com lamivudina. A mutação YMDD confere resistência quer à emtricitabina quer à lamivudina.

Doentes coinfectados por VIH e VHB devem ser cuidadosamente monitorizados clínica e laboratorialmente durante, pelo menos, vários meses após o fim da terapêutica com emtricitabina de forma a detetar uma eventual exacerbação de hepatite. Tais exacerbações verificaram-se após a interrupção do tratamento com emtricitabina em doentes infetados por VHB sem infeção concomitante por VIH e foram detetadas sobretudo por aumento dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e reaparecimento de ADN-VHB. Em alguns destes doentes, a reativação do VHB foi associada a doença hepática mais grave, incluindo descompensação e insuficiência hepática. Não existe evidência suficiente para determinar se o reinício do tratamento com emtricitabina altera o curso das exacerbações de hepatite após tratamento. Em doentes com doença hepática avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada, uma vez que as exacerbações de hepatite após interrupção de tratamento podem dar origem a descompensação hepática.

### Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

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

### Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. 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.

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

### Osteonecrose

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

### Idosos

Emtriva não foi estudado em doentes com idade superior a 65 anos. Os doentes idosos são mais suscetíveis de apresentar a função renal diminuída, portanto, o tratamento de doentes idosos com Emtriva deve ser efetuado com precaução.

### População pediátrica

Para além das reações adversas apresentadas em adultos, a anemia e a descoloração da pele ocorreram mais frequentemente em ensaios clínicos envolvendo doentes pediátricos infetados por VIH (ver secção 4.8).

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

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

*In vitro*, a emtricitabina não inibiu o metabolismo mediado por nenhuma das seguintes isoformas humanas do CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4. A emtricitabina não inibiu a enzima responsável pela glucoronidação. Com base nos resultados destes ensaios *in vitro* e da conhecida via de eliminação da emtricitabina, o potencial para interações entre a emtricitabina e fármacos metabolizados pelo CYP450 é baixo.

Não existem interações clinicamente significativas quando a emtricitabina é coadministrada com indinavir, zidovudina, estavudina, famciclovir ou tenofovir disoproxil fumarato.

A emtricitabina é principalmente excretada por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Com exceção do famciclovir e do tenofovir disoproxil fumarato, o efeito da coadministração de emtricitabina com medicamentos que são excretados por via renal, ou com outros medicamentos que se sabe afetarem a função renal, não foram avaliados. A coadministração de emtricitabina com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa pode originar um aumento das concentrações séricas quer da emtricitabina quer do medicamento administrado concomitantemente devido à competição por esta via de eliminação.

Ainda não existe experiência clínica sobre a coadministração de análogos da citidina. Consequentemente, a utilização de emtricitabina em associação com a lamivudina para o tratamento da infeção por VIH não pode ser recomendada neste momento.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300 e 1.000 gravidezes expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal associadas à emtricitabina. Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva. A utilização de emtricitabina pode ser considerada durante a gravidez, se necessário.

### Amamentação

A emtricitabina é excretada no leite humano. Existe informação insuficiente sobre os efeitos da emtricitabina em recém-nascidos/lactentes. Por este motivo, Emtriva não deve ser utilizada durante a amamentação.

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

### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito da emtricitabina em humanos. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos da emtricitabina sobre a fertilidade.

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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, os doentes devem ser informados que foram notificadas tonturas durante o tratamento com emtricitabina.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos em adultos infetados por VIH, as reações adversas de ocorrência mais frequente à emtricitabina foram diarreia (14,0 %), cefaleias (10,2 %), elevação da creatina cinase (10,2 %) e náuseas (10,0 %). Para além das reações adversas notificadas em adultos, a anemia (9,5 %) e a descoloração da pele (31,8 %) ocorreram mais frequentemente em ensaios clínicos envolvendo doentes pediátricos infetados por VIH.

A interrupção do tratamento com Emtriva em doentes coinfectados por VIH e VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite (ver secção 4.4).

### Resumo tabulado das reações adversas

A avaliação das reações adversas dos dados dos estudos clínicos foi baseada na experiência de três estudos realizados em adultos (n = 1.479) e três estudos pediátricos (n = 169). Nos estudos realizados em adultos, 1.039 doentes sem terapêutica antirretroviral prévia e 440 doentes com terapêutica prévia foram medicados com emtricitabina (n = 814) ou com um medicamento comparador (n = 665), em associação com outros medicamentos antirretrovirais, durante 48 semanas.

As reações adversas de relação suspeita (no mínimo possível) com o tratamento em adultos com base em ensaio clínico e experiência de pós-comercialização estão listadas na Tabela 2 abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ou pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ).

**Tabela 2: Resumo tabulado das reações adversas associadas à emtricitabina baseado em estudo clínico e experiência de pós-comercialização**

Frequência	Emtricitabina
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	
Frequentes:	neutropenia
Pouco frequentes:	anemia <sup>2</sup>

<b>Frequência</b>	<b>Emtricitabina</b>
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	
Frequentes:	reação alérgica
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	
Frequentes:	hipertrigliceridemia, hiperglicemia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	
Frequentes:	insónia, sonhos anormais
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Muito frequentes:	cefaleias
Frequentes:	tonturas
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Muito frequentes:	diarreia, náuseas
Frequentes:	elevação da amilase incluindo elevação da amilase pancreática, elevação da lipase sérica, vômitos, dor abdominal, dispepsia
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	
Frequentes:	elevação dos níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) e/ou elevação dos níveis séricos de ALT, hiperbilirrubinemia
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes:	erupção cutânea vesicular bolhosa, erupção cutânea pustular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea, prurido, urticária, descoloração da pele (pigmentação aumentada) <sup>1,2</sup>
Pouco frequentes:	angioedema <sup>3</sup>
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	
Muito frequentes:	elevação da creatina cinase
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Frequentes:	dor, astenia

<sup>1</sup> Ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas para mais detalhes.

<sup>2</sup> Quando a emtricitabina foi administrada a doentes pediátricos, a anemia foi frequente e a descoloração cutânea (pigmentação aumentada) foi muito frequente (ver secção 4.8, *População pediátrica*).

<sup>3</sup> Esta reação adversa, que foi identificada através da vigilância pós-comercialização, não foi observada nos ensaios clínicos controlados, aleatorizados em adultos ou ensaios clínicos em pediatria VIH, com emtricitabina. A categoria de frequência de pouco frequente foi estimada a partir de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos à emtricitabina nestes ensaios clínicos (n = 1.563)

#### Descrição de reações adversas selecionadas

*Descoloração cutânea (pigmentação aumentada):* A alteração da pigmentação cutânea, manifestada por hiperpigmentação principalmente nas palmas das mãos e/ou plantas dos pés, foi geralmente ligeira, assintomática e de pouco significado clínico. O mecanismo é desconhecido.

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

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

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

#### População pediátrica

A avaliação das reações adversas em doentes pediátricos a partir de dados de estudos clínicos baseia-se na experiência em três estudos pediátricos (n = 169), onde doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 4 meses e os 18 anos, sem terapêutica antirretroviral prévia (n = 123) e com terapêutica prévia (n = 46), foram tratados com emtricitabina em associação com outros agentes antirretrovirais.



Para além das reações adversas notificadas em adultos (ver secção 4.8, *Resumo tabulado das reações adversas*), as seguintes reações adversas foram observadas com maior frequência em doentes pediátricos: anemia foi frequente (9,5 %) e a descoloração cutânea (pigmentação aumentada) foi muito frequente (31,8 %) em doentes pediátricos.

#### Outra(s) população(ões) especial(ais)

*Idosos:* Emtriva não foi estudado em doentes com idade superior a 65 anos. Os doentes idosos são mais suscetíveis de apresentar a função renal diminuída, portanto, o tratamento de doentes idosos com Emtriva deve ser efetuado com precaução (ver secção 4.2).

*Doentes com compromisso renal:* A emtricitabina é eliminada por excreção renal e a exposição à emtricitabina aumentou significativamente em doentes com insuficiência renal. É necessário proceder a um ajuste da dose ou do intervalo entre doses para todos os doentes com a depuração da creatinina < 30 ml/min (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

*Doentes coinfectados por VIH/VHB:* O perfil das reações adversas em doentes coinfectados por VHB é idêntico ao observado em doentes infetados por VIH sem coinfecção por VHB. No entanto, tal como seria de esperar nesta população de doentes, os aumentos de AST e ALT ocorreram com maior frequência do que na generalidade da população infetada por VIH.

*Exacerbações de hepatite após interrupção do tratamento:* Em doentes infetados por VIH, coinfectados por VHB, podem ocorrer exacerbações de hepatite após a interrupção da terapêutica (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## **4.9 Sobredosagem**

A administração de emtricitabina até 1.200 mg foi associada às reações adversas referidas acima (ver secção 4.8).

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado relativamente aos sinais de toxicidade e, quando necessário, deve ser administrada uma terapêutica de suporte.

A hemodiálise pode remover até 30 % da dose de emtricitabina. Desconhece-se se a emtricitabina pode ser eliminada por diálise peritoneal.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Análogos nucleosídeos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AF09

#### Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A emtricitabina é um nucleosídeo sintético análogo da citidina com atividade que é específica para o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

A emtricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a emtricitabina 5'-trifosfato a qual inibe competitivamente a transcriptase reversa do VIH-1, resultando na terminação da cadeia de ADN. A emtricitabina é um inibidor fraco das ADN polimerases  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\epsilon$  dos mamíferos e da ADN polimerase  $\gamma$  mitocondrial.

A emtricitabina não exibiu citotoxicidade, *in vitro*, para células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), nem para linhagens celulares estáveis de linfócitos e de monócitos-macrófagos nem para células precursoras de medula óssea. Não houve evidência de toxicidade mitocondrial, *in vitro* ou *in vivo*.

*Atividade antiviral in vitro:* O valor da concentração de emtricitabina necessário para inibir 50 % dos isolados laboratoriais e clínicos de VIH-1 (CI<sub>50</sub>) foi da ordem de 0,0013 a 0,5 µmol/l. Verificaram-se efeitos desde aditivos a sinérgicos em estudos de associação da emtricitabina com inibidores da protease (PIs), não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa e com análogos nucleosídeos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa do VIH. A maioria destas associações não foi estudada em humanos.

Quando testada relativamente à atividade contra as estirpes laboratoriais de VHB, o valor da concentração da emtricitabina necessário para uma CI<sub>50</sub> foi da ordem de 0,01 a 0,04 µmol/l.

*Resistência:* A resistência do VIH-1 à emtricitabina desenvolve-se em resultado da substituição de metionina por valina no codão 184 (um mutante com isoleucina também foi observado) da transcriptase reversa do VIH. Esta mutação do VIH-1 foi observada *in vitro* e em doentes infetados por VIH-1.

Os vírus resistentes à emtricitabina apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas mantiveram-se sensíveis a outros análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs) (zidovudina, estavudina, tenofovir, abacavir e didanosina), a todos os não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs) e a todos os PIs. Vírus resistentes à zidovudina, didanosina e aos NNRTIs mantiveram-se sensíveis à emtricitabina (CI<sub>50</sub> = 0,002 µmol/l a 0,08 µmol/l).

#### Eficácia e segurança clínicas

A emtricitabina em associação com outros agentes antirretrovirais, incluindo análogos nucleosídeos, não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa e PIs, demonstrou ser eficaz no tratamento da infeção por VIH em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia e em doentes com terapêutica antirretroviral prévia e controlo virológico estável. Não existem dados sobre o uso da emtricitabina em doentes que estão em falha terapêutica com o seu regime atual ou que tiveram falência a múltiplos regimes antirretrovirais.

Em adultos, sem terapêutica antirretroviral prévia, a emtricitabina foi significativamente superior à estavudina, quando ambos os medicamentos foram administrados em associação com a didanosina e o efavirenz, durante 48 semanas de tratamento. A análise fenotípica não demonstrou haver alterações significativas na suscetibilidade à emtricitabina, exceto quando ocorreu a mutação M184V/I.

Em adultos, com terapêutica antirretroviral prévia, virológicamente estáveis, a emtricitabina, em associação com um NRTI (estavudina ou zidovudina) e um PI ou um NNRTI mostrou não-inferioridade face à lamivudina no que se refere à proporção de doentes com controlo da carga viral (< 400 cópias/ml) durante 48 semanas (77 % emtricitabina, 82 % lamivudina). Adicionalmente, num segundo estudo, doentes com terapêutica antirretroviral prévia estabilizada contendo um PI foram aleatorizados para um regime de administração única diária contendo emtricitabina ou para continuarem com o seu regime antirretroviral corrente. Às 48 semanas de tratamento, o regime contendo emtricitabina evidenciou uma proporção equivalente de doentes com ARN-VIH < 400 cópias/ml (94 % emtricitabina *versus* 92 % no regime antirretroviral contendo PI) e uma proporção maior de doentes com ARN-VIH < 50 cópias/ml (95 % emtricitabina *versus* 87 % no regime antirretroviral contendo PI) comparativamente com os doentes que mantiveram o seu regime.

#### População pediátrica

Em lactentes e crianças com mais de 4 meses de idade, a maioria dos doentes atingiu, ou manteve, supressão completa do ARN VIH-1 no plasma durante 48 semanas (89 % atingiu ≤ 400 cópias/ml e 77 % atingiu ≤ 50 cópias/ml).

Não existe experiência clínica de utilização de emtricitabina em lactentes com menos de 4 meses de idade.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A emtricitabina é rápida e extensamente absorvida, após administração oral, apresentando picos de concentração plasmática 1 a 2 horas após a administração da dose. Em 20 indivíduos infetados por VIH medicados, diariamente, com emtricitabina 200 mg na forma de cápsulas, no estado estacionário, os picos de concentração plasmática de emtricitabina ( $C_{max}$ ), as concentrações terapêuticas mínimas ( $C_{min}$ ) e a área sob a curva da concentração plasmática em função do tempo durante um intervalo de dosagem de 24 horas (AUC) foram de  $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$  e  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respetivamente. As concentrações plasmáticas, no estado de equilíbrio, atingiram níveis, aproximadamente, quatro vezes superiores aos valores de  $CI_{90}$ , *in vitro*, para a atividade anti-VIH.

A biodisponibilidade absoluta da emtricitabina do Emtriva cápsulas de 200 mg estimou-se ser de 93 % e a biodisponibilidade absoluta do Emtriva solução oral a 10 mg/ml estimou-se ser de 75 %.

Num estudo piloto efetuado em crianças e num estudo definitivo de bioequivalência em adultos, o Emtriva solução oral a 10 mg/ml demonstrou ter uma biodisponibilidade de aproximadamente 80 % comparativamente ao Emtriva cápsulas a 200 mg. O motivo para esta diferença é desconhecido. Devido a esta diferença na biodisponibilidade, a administração de 240 mg de emtricitabina na forma de solução oral deverá originar níveis plasmáticos similares aos observados pela administração de uma cápsula de 200 mg de emtricitabina. Desta forma, as crianças com pelo menos 33 kg de peso poderão tomar uma cápsula de 200 mg por dia, ou a solução oral até uma dose máxima de 240 mg (24 ml), uma vez por dia.

A administração de Emtriva cápsulas de 200 mg com uma refeição rica em gorduras ou a administração de Emtriva solução oral a 10 mg/ml com uma refeição com baixo ou elevado teor em gorduras não afetou a exposição sistémica ( $AUC_{0-\infty}$ ) da emtricitabina. Deste modo, Emtriva cápsulas a 200 mg e Emtriva solução oral a 10 mg/ml podem ser administrados com ou sem alimentos.

### Distribuição

*In vitro*, a ligação da emtricitabina, às proteínas plasmáticas humanas foi  $< 4 \%$  e independente da concentração no intervalo 0,02-200  $\mu\text{g/ml}$ . A média da razão entre a concentração plasmática e a concentração sanguínea foi de, aproximadamente, 1,0 e a média da razão entre a concentração no sémén e a concentração plasmática foi de, aproximadamente, 4,0.

Após administração intravenosa de emtricitabina, o volume de distribuição aparente, foi de  $1,4 \pm 0,3 \text{ l/kg}$ , o que significa que a emtricitabina é extensamente distribuída por todo o organismo quer nos fluidos dos espaços intracelulares quer extracelulares.

### Biotransformação

O metabolismo da emtricitabina é limitado. A biotransformação da emtricitabina inclui a oxidação da metade tiol para formar os diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente 9 % da dose) e a conjugação com o ácido glucorónico para formar o 2'-O-glucoronido (aproximadamente 4 % da dose).

*In vitro*, a emtricitabina não inibiu o metabolismo de fármacos mediado pelas seguintes isoenzimas humanas do CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4.

A emtricitabina também não inibiu a uridina-5'-difosfato glucoroniltransferase a enzima responsável pela glucoronidação.

### Eliminação

A emtricitabina é excretada principalmente por via renal, havendo completa recuperação da dose alcançada na urina (aproximadamente 86 %) e fezes (aproximadamente 14 %). Treze por cento da

dose de emtricitabina foi recuperada na urina na forma de três metabolitos. A depuração sistêmica da emtricitabina foi, em termos médios, 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). O tempo de semivida de eliminação da emtricitabina, após administração oral, é de, aproximadamente, 10 horas.

#### Linearidade/não linearidade

Após administração única ou repetida, a farmacocinética da emtricitabina é proporcional à dose, no intervalo de dosagem de 25-200 mg.

*Farmacocinética intracelular:* Num estudo clínico, a semivida intracelular da emtricitabina-trifosfato em PBMCs foi de 39 horas. Os níveis intracelulares de trifosfato aumentaram com a dose, mas atingiram um *plateau* com doses de 200 mg ou superiores.

#### Adultos com insuficiência renal

Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados após administração de uma dose única de 200 mg de emtricitabina na forma de cápsulas a 30 indivíduos não infetados por VIH, com vários graus de insuficiência renal. Os indivíduos foram agrupados tendo em conta os valores basais da depuração da creatinina (> 80 ml/min como função normal; 50-80 ml/min como compromisso ligeiro; 30-49 ml/min como compromisso moderado; < 30 ml/min como compromisso grave; < 15 ml/min como compromisso renal terminal necessitando de hemodiálise).

A exposição sistêmica da emtricitabina (média ± desvio padrão) aumentou de  $11,8 \pm 2,9$  µg·h/ml em indivíduos com função renal normal para  $19,9 \pm 1,1$ ;  $25,0 \pm 5,7$  e  $34,0 \pm 2,1$  µg·h/ml, em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente.

Em doentes com doença renal em fase terminal (ESRD), a realizar hemodiálise, aproximadamente 30 % da dose de emtricitabina foi recuperada no dialisado durante um período de diálise de 3 horas de duração e que tenha sido iniciada até 1,5 hora após a administração de emtricitabina (taxa de fluxo sanguíneo de 400 ml/min e taxa de fluxo do dialisado de, aproximadamente, 600 ml/min).

#### Insuficiência hepática

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

#### Idade

Não estão disponíveis dados de farmacocinética em idosos (com mais de 65 anos de idade).

#### Sexo

Apesar da  $C_{max}$  e  $C_{min}$  médias terem sido aproximadamente 20 % mais altas e a AUC média ter sido 16 % mais alta nas mulheres comparativamente com os homens, esta diferença não foi considerada clinicamente significativa.

#### Etnicidade

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes relacionadas com a etnicidade.

#### População pediátrica

De um modo geral, a farmacocinética da emtricitabina em lactentes, crianças e adolescentes (com idades compreendidas entre os 4 meses e os 18 anos) é idêntica à verificada em adultos.

Em 77 lactentes, crianças e adolescentes que receberam 6 mg/kg de emtricitabina, uma vez por dia, na forma de solução oral ou 200 mg de emtricitabina, na forma de cápsulas, uma vez por dia, a AUC média foi idêntica à AUC média de 10,0 µg·h/ml em 20 adultos que receberam 200 mg na forma de cápsulas uma vez por dia.

Num estudo aberto, não comparativo, os dados de farmacocinética foram obtidos a partir de 20 recém-nascidos de mães infetadas por VIH que receberam dois tratamentos de 4 dias, entre a primeira semana de vida e os 3 meses de idade, com a solução oral de emtricitabina numa dose de 3 mg/kg uma vez por dia. Esta dose é metade daquela que está aprovada para crianças com idade igual ou superior a 4 meses (6 mg/kg). A depuração corporal total aparente no estado estacionário (Cl/F) aumentou com a idade durante o período de 3 meses com a correspondente diminuição na AUC. A exposição plasmática à emtricitabina (AUC) em crianças até aos 3 meses de idade que receberam emtricitabina numa dose de 3 mg/kg, uma vez por dia, foi semelhante à observada utilizando doses diárias de 6 mg/kg em adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 meses infetados por VIH.

### **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 e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Crospovidona

Estearato de magnésio (E572)

Celulose microcristalina (E460)

Povidona (E1201)

#### Invólucro da cápsula

Gelatina

Indigotina (E132)

Dióxido de titânio (E171)

#### Tinta de impressão

Óxido de ferro preto (E172)

Goma laca (E904)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco

4 anos

#### Blister

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 30 cápsulas.

Blisters de policlorotrifluoretileno (PCTFE)/polietileno (PE)/polivinilcloreto (PVC)/alumínio. Cada blister contém 30 cápsulas.

Tamanho da embalagem: 30 cápsulas.

#### **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**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

EU/1/03/261/001  
EU/1/03/261/002

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

Data da primeira autorização: 24 de outubro de 2003  
Data da última renovação: 22 de setembro de 2008

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Emtriva 10 mg/ml solução oral

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de Emtriva solução oral contém 10 mg de emtricitabina.

### Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada dose (24 ml) contém 36 mg de metilparahidroxibenzoato (E218), 3,6 mg de propilparahidroxibenzoato (E216), 1,2 mg de amarelo sol (E110), 480 mg de propilenoglicol e tem um teor em sódio de 38 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

A solução límpida é cor de laranja a cor de laranja escuro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Emtriva é indicado em associação com outros medicamentos antirretrovirais no tratamento de adultos e crianças com 4 meses de idade ou mais infetados pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1).

Esta indicação baseia-se em estudos realizados em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia e em doentes com terapêutica antirretroviral prévia e controle virológico estável. Não existem dados sobre o uso de Emtriva em doentes que estão em falha terapêutica com o seu regime atual ou que tiveram falência a múltiplos regimes antirretrovirais (ver secção 5.1).

Na decisão de um novo regime terapêutico para doentes com insucesso a um regime antirretroviral, devem tomar-se em consideração os padrões de mutações de resistências associadas aos diferentes medicamentos e a história de tratamento do doente. Se disponível, pode ser adequado um teste de resistência.

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

#### Posologia

Emtriva 10 mg/ml solução oral pode ser tomado com ou sem alimentos. É fornecido um copo-medida (ver secção 6.5).

*Adultos:* A dose recomendada de Emtriva solução oral a 10 mg/ml é 240 mg (24 ml) uma vez por dia.

Se um doente se esquecer de uma dose de Emtriva no período de 12 horas após a hora em que é habitualmente tomada, o doente deve tomar Emtriva com ou sem alimentos logo que for possível e continuar com o seu esquema de toma normal. Se um doente se esquecer de uma dose de Emtriva e

tiverem decorrido mais de 12 horas e estiver quase na hora de tomar a sua próxima dose, o doente não deve tomar a dose esquecida e continuar simplesmente com o esquema de toma habitual.

Se o doente vomitar no espaço de 1 hora após tomar Emtriva, deve tomar outra dose. Se o doente vomitar depois de mais de 1 hora após tomar Emtriva, não necessita de tomar outra dose.

O Emtriva cápsulas a 200 mg está disponível para adultos, adolescentes e crianças que pesam pelo menos 33 kg e podem engolir cápsulas. Por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento de Emtriva cápsulas a 200 mg. Devido a uma diferença na biodisponibilidade da emtricitabina entre as apresentações de cápsulas e solução oral, a administração de 240 mg de emtricitabina na forma de solução oral (24 ml) deverá originar níveis plasmáticos similares aos observados após administração de uma cápsula de 200 mg de emtricitabina (ver secção 5.2).

#### Populações especiais

*Idosos:* Não existem dados disponíveis sobre a segurança e a eficácia em doentes com mais de 65 anos. No entanto, não deverá ser necessário um ajuste da dose diária recomendada para adultos exceto se existir evidência de insuficiência renal.

*Insuficiência renal:* A emtricitabina é eliminada por excreção renal e a exposição à emtricitabina aumentou significativamente em doentes com insuficiência renal (ver secção 5.2). É necessário proceder a um ajuste da dose ou do intervalo entre doses para todos os doentes com a depuração da creatinina < 30 ml/min (ver secção 4.4).

A tabela 1 abaixo indica as doses diárias de Emtriva solução oral a 10 mg/ml de acordo com o grau de insuficiência renal. A segurança e eficácia destas doses ainda não foi clinicamente avaliada. Deste modo, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser cuidadosamente monitorizadas nestes doentes (ver secção 4.4).

Os doentes com insuficiência renal também podem ser tratados pela administração de Emtriva cápsulas a 200 mg com intervalos entre doses modificados. Por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento de Emtriva cápsulas a 200 mg.

**Tabela 1: Doses diárias de Emtriva solução oral a 10 mg/ml ajustadas de acordo com a depuração da creatinina**

	Depuração da creatinina (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (doentes funcionalmente anéfricos que requerem hemodiálise intermitente)*
<b>Dose recomendada de Emtriva solução oral a 10 mg/ml por cada 24 horas</b>	240 mg (24 ml)	80 mg (8 ml)	60 mg (6 ml)

\* Considerando uma sessão de hemodiálise de 3 horas, três vezes por semana, que se inicie pelo menos 12 h após a administração da última dose de emtricitabina.

Doentes com doença renal em fase terminal (ESRD - *End Stage Renal Disease*) sujeitos a outras formas de diálise, tal como a diálise peritoneal em ambulatório, não foram estudados e não podem ser efetuadas recomendações quanto à dose.

*Insuficiência hepática:* Não existem dados disponíveis que permitam fazer uma recomendação de dosagem para doentes com insuficiência hepática. No entanto, tendo por base o metabolismo mínimo da emtricitabina e a via de eliminação renal é improvável que seja necessário um ajuste da dose nos doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

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



*População pediátrica:* A dose recomendada de Emtriva solução oral a 10 mg/ml é 6 mg/kg até um máximo de 240 mg (24 ml) uma vez por dia.

Crianças com 4 meses de idade ou mais que pesam pelo menos 33 kg poderão tomar uma cápsula de 200 mg diariamente ou poderão tomar emtricitabina na forma de solução oral até um máximo de 240 mg uma vez por dia.

Não existem dados relativos à eficácia e existem apenas dados muito limitados relativos à segurança da emtricitabina em lactentes com idade inferior a 4 meses. Por conseguinte, Emtriva não é recomendado naqueles com menos de 4 meses de idade (dados de farmacocinética neste grupo etário, ver secção 5.2).

Não existem dados disponíveis que permitam fazer uma recomendação de dosagem para doentes pediátricos com insuficiência renal.

#### Modo de administração

Emtriva 10 mg/ml solução oral deve ser tomado uma vez por dia, por via oral com ou sem alimentos. É fornecido um copo-medida (ver secção 6.5).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

#### Geral

A emtricitabina não está recomendada para utilização em monoterapia para o tratamento da infeção por VIH. Tem que ser utilizada em associação com outros antirretrovirais. Tenha também em atenção o Resumo das Características do Medicamento dos outros medicamentos antirretrovirais usados na associação.

#### Coadministração de outros medicamentos

Emtriva não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos que contenham emtricitabina ou medicamentos que contenham lamivudina.

#### Infeções oportunistas

Doentes medicados com emtricitabina ou outra terapêutica antirretroviral podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH e, conseqüentemente, devem permanecer sob observação clínica frequente, de médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças associadas ao VIH.

#### Função renal

A emtricitabina é maioritariamente eliminada pelo rim, via filtração glomerular e secreção tubular ativa. A exposição à emtricitabina pode estar significativamente aumentada em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) medicados com doses diárias de 200 mg de emtricitabina na forma de cápsulas ou 240 mg na forma de solução oral.

Conseqüentemente, recomenda-se um ajuste do intervalo entre doses (quando se utiliza Emtriva cápsulas a 200 mg) ou uma redução da dose diária de emtricitabina (quando se utiliza Emtriva solução oral a 10 mg/ml) para todos os doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min. A segurança e eficácia das doses reduzidas, fornecidas na secção 4.2, são baseadas em modelos e dados farmacocinéticos após administração de dose única não tendo sido avaliadas clinicamente. Desta forma, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser frequentemente monitorizadas nos doentes tratados com uma dose reduzida de emtricitabina (ver secções 4.2 e 5.2).

Deverão ser tomadas precauções quando a emtricitabina é administrada concomitantemente com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa uma vez que esta coadministração pode

originar um aumento das concentrações séricas quer da emtricitabina quer do medicamento coadministrado, devido à competição por esta via de eliminação (ver secção 4.5).

#### 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.

#### Função hepática

Doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa apresentam aumento da frequência de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada (TARC) e devem ser monitorizados de acordo com as recomendações médicas usuais. Os doentes com hepatite crónica B ou C medicados com TARC têm um risco acrescido de sofrerem acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. No caso de ser efetuada terapêutica antiviral concomitante para a hepatite B ou C, por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento desses mesmos medicamentos.

Se houver evidência de exacerbação da doença hepática nestes doentes, deve-se considerar a interrupção do tratamento.

#### Doentes coinfectados por VHB

*In vitro*, a emtricitabina é ativa contra o VHB. Contudo, estão disponíveis dados limitados sobre a eficácia e segurança da emtricitabina (uma cápsula de 200 mg administrada uma vez por dia) em doentes que estão coinfectados com VIH e VHB. A utilização de emtricitabina em doentes com hepatite B crónica induz o mesmo padrão de mutação YMDD observado na terapêutica com lamivudina. A mutação YMDD confere resistência quer à emtricitabina quer à lamivudina.

Doentes coinfectados por VIH e VHB devem ser cuidadosamente monitorizados clínica e laboratorialmente durante, pelo menos, vários meses após o fim da terapêutica com emtricitabina de forma a detetar uma eventual exacerbação de hepatite. Tais exacerbações verificaram-se após a interrupção do tratamento com emtricitabina em doentes infetados por VHB sem infeção concomitante por VIH e foram detetadas sobretudo por aumento dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e reaparecimento de ADN-VHB. Em alguns destes doentes, a reativação do VHB foi associada a doença hepática mais grave, incluindo descompensação e insuficiência hepática. Não existe evidência suficiente para determinar se o reinício do tratamento com emtricitabina altera o curso das exacerbações de hepatite após tratamento. Em doentes com doença hepática avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada, uma vez que as exacerbações de hepatite após interrupção de tratamento podem dar origem a descompensação hepática.

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

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

### Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. 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.

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

### Osteonecrose

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

Emtriva solução oral contém amarelo sol (E110) o qual pode causar reações alérgicas, metilparahidroxibenzoato (E218) e propilparahidroxibenzoato (E216) os quais podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas). Este medicamento contém 38 mg de sódio por 24 ml, equivalente a 1,8% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

### Idosos

Emtriva não foi estudado em doentes com idade superior a 65 anos. Os doentes idosos são mais suscetíveis de apresentar a função renal diminuída, portanto, o tratamento de doentes idosos com Emtriva deve ser efetuado com precaução.

### População pediátrica

Para além das reações adversas apresentadas em adultos, a anemia e a descoloração da pele ocorreram mais frequentemente em ensaios clínicos envolvendo doentes pediátricos infetados por VIH (ver secção 4.8).

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

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

*In vitro*, a emtricitabina não inibiu o metabolismo mediado por nenhuma das seguintes isoformas humanas do CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4. A emtricitabina não inibiu a enzima responsável pela glucoronidação. Com base nos resultados destes ensaios *in vitro* e da conhecida via de eliminação da emtricitabina, o potencial para interações entre a emtricitabina e fármacos metabolizados pelo CYP450 é baixo.

Não existem interações clinicamente significativas quando a emtricitabina é coadministrada com indinavir, zidovudina, estavudina, famciclovir ou tenofovir disoproxil fumarato.

A emtricitabina é principalmente excretada por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Com exceção do famciclovir e do tenofovir disoproxil fumarato, o efeito da coadministração de emtricitabina com medicamentos que são excretados por via renal, ou com outros medicamentos que se sabe afetarem a função renal, não foram avaliados. A coadministração de emtricitabina com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa pode originar um aumento das concentrações séricas quer da emtricitabina quer do medicamento administrado concomitantemente devido à competição por esta via de eliminação.

Ainda não existe experiência clínica sobre a coadministração de análogos da citidina. Consequentemente, a utilização de emtricitabina em associação com a lamivudina para o tratamento da infecção por VIH não pode ser recomendada neste momento.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300 e 1.000 gravidezes expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal associadas à emtricitabina. Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva. A utilização de emtricitabina pode ser considerada durante a gravidez, se necessário.

##### Amamentação

A emtricitabina é excretada no leite humano. Existe informação insuficiente sobre os efeitos da emtricitabina em recém-nascidos/lactentes. Por este motivo, Emtriva não deve ser utilizada durante a amamentação.

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

##### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito da emtricitabina em humanos. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos da emtricitabina sobre a fertilidade.

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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, os doentes devem ser informados que foram notificadas tonturas durante o tratamento com emtricitabina.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos em adultos infetados por VIH, as reações adversas de ocorrência mais frequente à emtricitabina foram diarreia (14,0 %), cefaleias (10,2 %), elevação da creatina cinase (10,2 %) e náuseas (10,0 %). Para além das reações adversas notificadas em adultos, a anemia (9,5 %) e a descoloração da pele (31,8 %) ocorreram mais frequentemente em ensaios clínicos envolvendo doentes pediátricos infetados por VIH.

A interrupção do tratamento com Emtriva em doentes coinfectados por VIH e VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite (ver secção 4.4).

##### Resumo tabulado das reações adversas

A avaliação das reações adversas dos dados dos estudos clínicos foi baseada na experiência de três estudos realizados em adultos (n = 1.479) e três estudos pediátricos (n = 169). Nos estudos realizados em adultos, 1.039 doentes sem terapêutica antirretroviral prévia e 440 doentes com terapêutica prévia foram medicados com emtricitabina (n = 814) ou com um medicamento comparador (n = 665), em associação com outros medicamentos antirretrovirais, durante 48 semanas.

As reações adversas de relação suspeita (no mínimo possível) com o tratamento em adultos com base em ensaio clínico e experiência de pós-comercialização estão listadas na Tabela 2 abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ou pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabela 2: Resumo tabulado das reações adversas associadas à emtricitabina baseado em estudo clínico e experiência de pós-comercialização**

<b>Frequência</b>	<b>Emtricitabina</b>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	
Frequentes:	neutropenia
Pouco frequentes:	anemia <sup>2</sup>
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	
Frequentes:	reação alérgica
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	
Frequentes:	hipertrigliceridemia, hiperglicemia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	
Frequentes:	insónia, sonhos anormais
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Muito frequentes:	cefaleias
Frequentes:	tonturas
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Muito frequentes:	diarreia, náuseas
Frequentes:	elevação da amilase incluindo elevação da amilase pancreática, elevação da lipase sérica, vômitos, dor abdominal, dispepsia
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	
Frequentes:	elevação dos níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) e/ou elevação dos níveis séricos ALT, hiperbilirrubinemia
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes:	erupção cutânea vesicular bolhosa, erupção cutânea pustular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea, prurido, urticária, descoloração da pele (pigmentação aumentada) <sup>1,2</sup>
Pouco frequentes:	angioedema <sup>3</sup>
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	
Muito frequentes:	elevação da creatina cinase
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Frequentes:	dor, astenia

<sup>1</sup> Ver secção 4.8, *Descrição de reações adversas selecionadas* para mais detalhes.

<sup>2</sup> Quando a emtricitabina foi administrada a doentes pediátricos, a anemia foi frequente e a descoloração cutânea (pigmentação aumentada) foi muito frequente (ver secção 4.8, *População pediátrica*).

<sup>3</sup> Esta reação adversa, que foi identificada através da vigilância pós-comercialização, não foi observada nos ensaios clínicos controlados, aleatorizados em adultos ou ensaios clínicos em pediatria VIH, com emtricitabina. A categoria de frequência de pouco frequente foi estimada a partir de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos à emtricitabina nestes ensaios clínicos (n = 1.563)

#### Descrição de reações adversas selecionadas

*Descoloração cutânea (pigmentação aumentada):* A alteração da pigmentação cutânea, manifestada por hiperpigmentação principalmente nas palmas das mãos e/ou plantas dos pés, foi geralmente ligeira, assintomática e de pouco significado clínico. O mecanismo é desconhecido.

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

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

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

### População pediátrica

A avaliação das reações adversas em doentes pediátricos a partir de dados de estudos clínicos baseia-se na experiência em três estudos pediátricos (n = 169), onde doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 4 meses e os 18 anos, sem terapêutica antirretroviral prévia (n = 123) e com terapêutica prévia (n = 46), foram tratados com emtricitabina em associação com outros agentes antirretrovirais.

Para além das reações adversas notificadas em adultos (ver secção 4.8, *Resumo tabulado das reações adversas*), as seguintes reações adversas foram observadas com maior frequência em doentes pediátricos: anemia foi frequente (9,5 %) e a descoloração cutânea (pigmentação aumentada) foi muito frequente (31,8 %) em doentes pediátricos.

### Outra(s) população(ões) especial(ais)

*Idosos*: Emtriva não foi estudado em doentes com idade superior a 65 anos. Os doentes idosos são mais suscetíveis de apresentar a função renal diminuída, portanto, o tratamento de doentes idosos com Emtriva deve ser efetuado com precaução (ver secção 4.2).

*Doentes com compromisso renal*: A emtricitabina é eliminada por excreção renal e a exposição à emtricitabina aumentou significativamente em doentes com insuficiência renal. É necessário proceder a um ajuste da dose ou do intervalo entre doses para todos os doentes com a depuração da creatinina < 30 ml/min (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

*Doentes coinfectados por VIH/VHB*: O perfil das reações adversas em doentes coinfectados por VHB é idêntico ao observado em doentes infetados por VIH sem coinfeção por VHB. No entanto, tal como seria de esperar nesta população de doentes, os aumentos de AST e ALT ocorreram com maior frequência do que na generalidade da população infetada por VIH.

*Exacerbações de hepatite após interrupção do tratamento*: Em doentes infetados por VIH, coinfectados por VHB, podem ocorrer exacerbações de hepatite após a interrupção da terapêutica (ver secção 4.4).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## **4.9 Sobredosagem**

A administração de emtricitabina até 1.200 mg foi associada às reações adversas referidas acima (ver secção 4.8).

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado relativamente aos sinais de toxicidade e, quando necessário, deve ser administrada uma terapêutica de suporte.

A hemodiálise pode remover até 30 % da dose de emtricitabina. Desconhece-se se a emtricitabina pode ser eliminada por diálise peritoneal.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Análogos nucleosídeos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AF09

### Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A emtricitabina é um nucleosídeo sintético análogo da citidina com atividade que é específica para o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

A emtricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a emtricitabina 5'-trifosfato a qual inibe competitivamente a transcriptase reversa do VIH-1, resultando na terminação da cadeia de ADN. A emtricitabina é um inibidor fraco das ADN polimerases  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\epsilon$  dos mamíferos e da ADN polimerase  $\gamma$  mitocondrial.

A emtricitabina não exibiu citotoxicidade, *in vitro*, para células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), nem para linhagens celulares estáveis de linfócitos e de monócitos-macrófagos nem para células precursoras de medula óssea. Não houve evidência de toxicidade mitocondrial, *in vitro* ou *in vivo*.

*Atividade antiviral in vitro:* O valor da concentração de emtricitabina necessário para inibir 50 % dos isolados laboratoriais e clínicos de VIH-1 ( $CI_{50}$ ) foi da ordem de 0,0013 a 0,5  $\mu\text{mol/l}$ . Verificaram-se efeitos desde aditivos a sinérgicos em estudos de associação da emtricitabina com inibidores da protease (PIs), não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa e com análogos nucleosídeos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa do VIH. A maioria destas associações não foi estudada em humanos.

Quando testada relativamente à atividade contra as estirpes laboratoriais de VHB, o valor da concentração da emtricitabina necessário para uma  $CI_{50}$  foi da ordem de 0,01 a 0,04  $\mu\text{mol/l}$ .

*Resistência:* A resistência do VIH-1 à emtricitabina desenvolve-se em resultado da substituição de metionina por valina no codão 184 (um mutante com isoleucina também foi observado) da transcriptase reversa do VIH. Esta mutação do VIH-1 foi observada *in vitro* e em doentes infetados por VIH-1.

Os vírus resistentes à emtricitabina apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas mantiveram-se sensíveis a outros análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs) (zidovudina, estavudina, tenofovir, abacavir e didanosina), a todos os não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs) e a todos os PIs. Vírus resistentes à zidovudina, didanosina e aos NNRTIs mantiveram-se sensíveis à emtricitabina ( $CI_{50} = 0,002 \mu\text{mol/l}$  a  $0,08 \mu\text{mol/l}$ ).

### Eficácia e segurança clínicas

A emtricitabina em associação com outros agentes antirretrovirais, incluindo análogos nucleosídeos, não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa e PIs, demonstrou ser eficaz no tratamento da infeção por VIH em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia e em doentes com terapêutica antirretroviral prévia e controlo virológico estável. Não existem dados sobre o uso da emtricitabina em doentes que estão em falha terapêutica com o seu regime atual ou que tiveram falência a múltiplos regimes antirretrovirais.

Em adultos, sem terapêutica antirretroviral prévia, a emtricitabina foi significativamente superior à estavudina, quando ambos os medicamentos foram administrados em associação com a didanosina e o efavirenz, durante 48 semanas de tratamento. A análise fenotípica não demonstrou haver alterações significativas na suscetibilidade à emtricitabina, exceto quando ocorreu a mutação M184V/I.

Em adultos, com terapêutica antirretroviral prévia, virológicamente estáveis, a emtricitabina, em associação com um NRTI (estavudina ou zidovudina) e um inibidor da protease (PI) ou um NNRTI mostrou não-inferioridade face à lamivudina no que se refere à proporção de doentes com controlo da carga viral ( $< 400$  cópias/ml) durante 48 semanas (77 % emtricitabina, 82 % lamivudina).

Adicionalmente, num segundo estudo, doentes com terapêutica antirretroviral prévia estabilizada contendo um PI foram aleatorizados para um regime de administração única diária contendo emtricitabina ou para continuarem com o seu regime antirretroviral corrente. Às 48 semanas de tratamento, o regime contendo emtricitabina evidenciou uma proporção equivalente de doentes com ARN-VIH  $< 400$  cópias/ml (94 % emtricitabina *versus* 92 % no regime antirretroviral contendo PI) e

uma proporção maior de doentes com ARN-VIH < 50 cópias/ml (95 % emtricitabina *versus* 87 % no regime antirretroviral contendo PI) comparativamente com os doentes que mantiveram o seu regime.

### População pediátrica

Em lactentes e crianças com mais de 4 meses de idade, a maioria dos doentes atingiu, ou manteve, supressão completa do ARN VIH-1 no plasma durante 48 semanas (89 % atingiu  $\leq 400$  cópias/ml e 77 % atingiu  $\leq 50$  cópias/ml).

Não existe experiência clínica de utilização de emtricitabina em lactentes com menos de 4 meses de idade.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A emtricitabina é rápida e extensamente absorvida, após administração oral, apresentando picos de concentração plasmática 1 a 2 horas após a administração da dose. Em 20 indivíduos infetados por VIH medicados, diariamente, com emtricitabina 200 mg na forma de cápsulas, no estado estacionário, os picos de concentração plasmática de emtricitabina ( $C_{max}$ ), as concentrações terapêuticas mínimas ( $C_{min}$ ) e a área sob a curva da concentração plasmática em função do tempo durante um intervalo de dosagem de 24 horas (AUC) foram de  $1,8 \pm 0,7$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $0,09 \pm 0,07$   $\mu\text{g/ml}$  e  $10,0 \pm 3,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respetivamente. As concentrações plasmáticas, no estado de equilíbrio, atingiram níveis, aproximadamente, quatro vezes superiores aos valores de  $CI_{90}$ , *in vitro*, para a atividade anti-VIH.

A biodisponibilidade absoluta da emtricitabina do Emtriva cápsulas de 200 mg estimou-se ser de 93 % e a biodisponibilidade absoluta do Emtriva solução oral a 10 mg/ml estimou-se ser de 75 %.

Num estudo piloto efetuado em crianças e num estudo definitivo de bioequivalência em adultos, o Emtriva solução oral a 10 mg/ml demonstrou ter uma biodisponibilidade de aproximadamente 80 % comparativamente ao Emtriva cápsulas a 200 mg. O motivo para esta diferença é desconhecido. Devido a esta diferença na biodisponibilidade, a administração de 240 mg de emtricitabina na forma de solução oral deverá originar níveis plasmáticos similares aos observados pela administração de uma cápsula de 200 mg de emtricitabina. Desta forma, as crianças com pelo menos 33 kg de peso poderão tomar uma cápsula de 200 mg por dia, ou a solução oral até uma dose máxima de 240 mg (24 ml), uma vez por dia.

A administração de Emtriva cápsulas de 200 mg com uma refeição rica em gorduras ou a administração de Emtriva solução oral a 10 mg/ml com uma refeição com baixo ou elevado teor em gorduras não afetou a exposição sistémica ( $AUC_{0-\infty}$ ) da emtricitabina. Deste modo, Emtriva cápsulas a 200 mg e Emtriva solução oral a 10 mg/ml podem ser administrados com ou sem alimentos.

### Distribuição

*In vitro*, a ligação da emtricitabina, às proteínas plasmáticas humanas foi < 4 % e independente da concentração no intervalo 0,02-200  $\mu\text{g/ml}$ . A média da razão entre a concentração plasmática e a concentração sanguínea foi de, aproximadamente, 1,0 e a média da razão entre a concentração no sêmen e a concentração plasmática foi de, aproximadamente, 4,0.

Após administração intravenosa de emtricitabina, o volume de distribuição aparente, foi de  $1,4 \pm 0,3$  l/kg, o que significa que a emtricitabina é extensamente distribuída por todo o organismo quer nos fluidos dos espaços intracelulares quer extracelulares.

### Biotransformação

O metabolismo da emtricitabina é limitado. A biotransformação da emtricitabina inclui a oxidação da metade tiol para formar os diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente 9 % da dose) e a conjugação com o ácido glucorónico para formar o 2'-O-glucoronido (aproximadamente 4 % da dose).



*In vitro*, a emtricitabina não inibiu o metabolismo de fármacos mediado pelas seguintes isoenzimas humanas do CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4.

A emtricitabina também não inibiu a uridina-5'-difosfato glucoroniltransferase a enzima responsável pela glucoronidação.

#### Eliminação

A emtricitabina é excretada principalmente por via renal, havendo completa recuperação da dose alcançada na urina (aproximadamente 86 %) e fezes (aproximadamente 14 %). Treze por cento da dose de emtricitabina foi recuperada na urina na forma de três metabolitos. A depuração sistêmica da emtricitabina foi, em termos médios, 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). O tempo de semivida de eliminação da emtricitabina, após administração oral, é de, aproximadamente, 10 horas.

#### Linearidade/não linearidade

Após administração única ou repetida, a farmacocinética da emtricitabina é proporcional à dose, no intervalo de dosagem de 25-200 mg.

*Farmacocinética intracelular:* Num estudo clínico, a semivida intracelular da emtricitabina-trifosfato em PBMCs foi de 39 horas. Os níveis intracelulares de trifosfato aumentaram com a dose, mas atingiram um *plateau* com doses de 200 mg ou superiores.

#### Adultos com insuficiência renal

Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados após administração de uma dose única de 200 mg de emtricitabina na forma de cápsulas a 30 indivíduos não infetados por VIH, com vários graus de insuficiência renal. Os indivíduos foram agrupados tendo em conta os valores basais da depuração da creatinina (> 80 ml/min como função normal; 50-80 ml/min como compromisso ligeiro; 30-49 ml/min como compromisso moderado; < 30 ml/min como compromisso grave; < 15 ml/min como compromisso renal terminal necessitando de hemodiálise).

A exposição sistêmica da emtricitabina (média  $\pm$  desvio padrão) aumentou de  $11,8 \pm 2,9$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  em indivíduos com função renal normal para  $19,9 \pm 1,1$ ;  $25,0 \pm 5,7$  e  $34,0 \pm 2,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente.

Em doentes com doença renal em fase terminal (ESRD), a realizar hemodiálise, aproximadamente 30 % da dose de emtricitabina foi recuperada no dialisado durante um período de diálise de 3 horas de duração e que tenha sido iniciada até 1,5 hora após a administração de emtricitabina (taxa de fluxo sanguíneo de 400 ml/min e taxa de fluxo do dialisado de, aproximadamente, 600 ml/min).

#### Insuficiência hepática

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

#### Idade

Não estão disponíveis dados de farmacocinética em idosos (com mais de 65 anos de idade).

#### Sexo

Apesar da  $C_{\text{max}}$  e  $C_{\text{min}}$  médias terem sido aproximadamente 20 % mais altas e a AUC média ter sido 16 % mais alta nas mulheres comparativamente com os homens, esta diferença não foi considerada clinicamente significativa.

#### Etnicidade

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes relacionadas com a etnicidade.

### População pediátrica

De um modo geral, a farmacocinética da emtricitabina em lactentes, crianças e adolescentes (com idades compreendidas entre os 4 meses e os 18 anos) é idêntica à verificada em adultos.

Em 77 lactentes, crianças e adolescentes que receberam 6 mg/kg de emtricitabina, uma vez por dia, na forma de solução oral ou 200 mg de emtricitabina, na forma de cápsulas, uma vez por dia, a AUC média foi idêntica à AUC média de 10,0 µg·h/ml em 20 adultos que receberam 200 mg na forma de cápsulas uma vez por dia.

Num estudo aberto, não comparativo, os dados de farmacocinética foram obtidos a partir de 20 recém-nascidos de mães infetadas por VIH que receberam dois tratamentos de 4 dias, entre a primeira semana de vida e os 3 meses de idade, com a solução oral de emtricitabina numa dose de 3 mg/kg uma vez por dia. Esta dose é metade daquela que está aprovada para crianças com idade igual ou superior a 4 meses (6 mg/kg). A depuração corporal total aparente no estado estacionário (Cl/F) aumentou com a idade durante o período de 3 meses com a correspondente diminuição na AUC. A exposição plasmática à emtricitabina (AUC) em crianças até aos 3 meses de idade que receberam emtricitabina numa dose de 3 mg/kg, uma vez por dia, foi semelhante à observada utilizando doses diárias de 6 mg/kg em adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 meses infetados por VIH.

### **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 e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Aromatizante de algodão doce  
Edetato dissódico  
Ácido clorídrico  
Metilparahidroxibenzoato (E218)  
Propilenoglicol  
Propilparahidroxibenzoato (E216)  
Hidróxido de sódio  
Fosfato de sódio monobásico hidratado  
Amarelo sol (E110)  
Água purificada  
Xilitol (E967)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

Após a primeira abertura: 45 dias.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Depois de aberto: Não conservar acima de 25°C.

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

Frasco de polietileno tereftalato (PET), de cor âmbar, com um fecho resistente à abertura por crianças. A embalagem também contém um copo-medida de polipropileno de 30 ml com graduações de 1,0 ml. O frasco contém 170 ml de solução.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Os doentes deverão ser instruídos que qualquer solução que reste no frasco, 45 dias após a sua abertura, deve ser eliminada de acordo com as exigências locais ou devolvida à farmácia.

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

EU/1/03/261/003

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

Data da primeira autorização: 24 de outubro de 2003

Data da última renovação: 22 de setembro de 2008

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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

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

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

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlanda

## **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**

O titular da presente autorização de introdução no mercado deverá informar a Comissão Europeia sobre os planos de introdução no mercado do medicamento autorizado pela presente decisão.

### **• 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 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).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

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

**ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emtriva 200 mg cápsulas  
emtricitabina

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

Cada cápsula contém 200 mg de emtricitabina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 cápsulas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**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**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

EU/1/03/261/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Emtriva [Apenas no acondicionamento secundário.]

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

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

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

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

**ROTULAGEM DO BLISTER E DA EMBALAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emtriva 200 mg cápsulas  
emtricitabina

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

Cada cápsula contém 200 mg de emtricitabina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 cápsulas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**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**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

EU/1/03/261/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Emtriva [Apenas no acondicionamento secundário.]

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

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

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emtriva 200 mg cápsulas  
emtricitabina

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

Gilead Sciences Ireland UC

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

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

**ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emtriva 10 mg/ml solução oral  
emtricitabina

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

Cada ml contém 10 mg de emtricitabina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém E110, E216, E218, sódio e propilenoglicol, consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

170 ml de solução oral.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**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

Após abertura: a solução deve ser utilizada dentro de 45 dias. É aconselhável escrever na embalagem a data de remoção do frigorífico.

Aberto:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Após abertura: não conservar acima de 25°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**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

EU/1/03/261/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Emtriva [Apenas no acondicionamento secundário.]

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

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

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Emtriva 200 mg cápsulas emtricitabina

**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 médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

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

#### **1. O que é Emtriva e para que é utilizado**

**O Emtriva é um tratamento para a infeção causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), em adultos, crianças e lactentes com 4 meses de idade ou mais. O Emtriva cápsulas a 200 mg apenas é adequado para doentes que pesam pelo menos 33 kg.** O Emtriva Solução Oral está disponível para pessoas com dificuldade em engolir Emtriva Cápsulas.

**Emtriva contém a substância ativa, *emtricitabina*.** Esta substância ativa é um fármaco *antirretroviral* utilizado para tratar a infeção por VIH. A emtricitabina é um *análogo nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa* que atua interferindo com a atividade normal de uma enzima (transcriptase reversa) que é fundamental para que o vírus VIH se possa reproduzir. O Emtriva pode baixar a quantidade de VIH no sangue (carga viral). Também poderá ajudar a aumentar o número de células T chamadas células CD4. Emtriva deve ser sempre associado com outros medicamentos para tratar a infeção por VIH.

**Este medicamento não constitui uma cura para a infeção por VIH.** Enquanto toma Emtriva pode continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Emtriva**

##### **Não tome Emtriva**

- **se tem alergia** à emtricitabina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

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

##### **Advertências e precauções**

- **Se tiver tido uma doença nos rins,** ou se as análises tiverem apresentado alterações relativas aos seus rins, **informe o seu médico.** Antes de iniciar o tratamento, o seu médico pode pedir-lhe análises ao sangue para avaliar a função dos seus rins e poderá aconselhá-lo a tomar as cápsulas menos frequentemente, ou prescrever Emtriva solução oral. O seu médico também poderá



pedir-lhe análises ao sangue durante o tratamento, para verificar se os seus rins estão a funcionar corretamente.

- **Se tem mais de 65 anos, fale com o seu médico.** Emtriva não foi estudado em doentes com mais de 65 anos de idade. Caso tenha mais de 65 anos e lhe seja receitado Emtriva, o seu médico irá observá-lo mais cuidadosamente.
- **Se tem ou tiver tido uma doença no fígado, incluindo hepatite, fale com o seu médico.** Os doentes com doença no fígado, incluindo hepatite B ou C crónica, que estejam a ser tratados com medicamentos antirretrovirais, apresentam um risco superior ao normal de sofrerem complicações graves e potencialmente fatais ao nível do fígado. Se tem hepatite B, o seu médico irá considerar exatamente o melhor regime terapêutico para si. Se tem antecedentes de uma doença no fígado ou hepatite B crónica, o seu médico pedir-lhe-á análises ao sangue para verificar se o seu fígado está a funcionar corretamente.
- **Esteja atento a infeções.** Se tem doença avançada por VIH (SIDA) e outra infeção, poderá desenvolver inflamação ou piorar os sintomas da infeção assim que inicie o tratamento com Emtriva. Estes sinais podem indicar que o seu sistema imunitário está melhor e está a combater a infeção. Se se aperceber de sinais de inflamação ou infeção, assim que inicie a toma de Emtriva, **informe imediatamente o seu médico.**

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

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

## **Crianças e adolescentes**

**Não dê Emtriva a crianças** com menos de 4 meses de idade.

## **Outros medicamentos e Emtriva**

**Não deve tomar Emtriva** se já estiver a tomar outros medicamentos que contenham emtricitabina ou lamivudina, os quais são também utilizados para tratar a infeção por VIH, a menos que o seu médico lhe dê outras indicações.

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

**Não interrompa o seu tratamento sem falar primeiro com 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 tomou Emtriva durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram NRTIs durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos indesejáveis.

**Não deverá amamentar se estiver a tomar Emtriva.** Isto deve-se ao fato de que a substância ativa deste medicamento é excretada no leite humano.

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**

O Emtriva pode causar tonturas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar Emtriva, **não conduza** e não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **3. Como tomar Emtriva**

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

#### **A dose recomendada é:**

- **Adultos: uma cápsula de 200 mg, por dia, com ou sem alimentos.** Engula a cápsula com um copo de água.
- **Crianças e adolescentes até 18 anos de idade,** que pesam pelo menos 33 kg e que conseguem engolir cápsulas: uma cápsula de 200 mg, por dia com ou sem alimentos.

Para lactentes a partir dos 4 meses, crianças e doentes que não conseguem engolir cápsulas e doentes com problemas nos rins, o Emtriva está disponível na forma líquida (uma solução oral). Por favor informe o seu médico se tiver dificuldade em engolir as cápsulas.

- **Tomar sempre a dose recomendada pelo seu médico.** Isto para ter a certeza que o seu medicamento é totalmente eficaz, e para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência ao tratamento. Não altere a dose a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.
- **Se tiver problemas com os seus rins,** o seu médico pode aconselhá-lo a tomar Emtriva menos frequentemente.
- **O seu médico irá receitar-lhe Emtriva com outros medicamentos antirretrovirais.** Por favor consulte os folhetos informativos dos outros medicamentos antirretrovirais para orientação sobre o modo como tomar esses medicamentos.

### **Se tomar mais Emtriva do que deveria**

Se acidentalmente tomar demasiadas cápsulas de Emtriva, consulte o seu médico ou aconselhe-se junto do serviço de urgência mais próximo. Mantenha a embalagem consigo para que facilmente possa descrever o que tomou.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Emtriva**

É importante que não falhe nenhuma dose de Emtriva.

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

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

#### **Se tiver vomitado**

**Se tiver passado menos de uma hora da toma de Emtriva,** tome outra cápsula. Não terá de tomar outra cápsula se tiver vomitado após uma hora da toma de Emtriva.

#### **Se parar de tomar Emtriva**

- **Não pare de tomar Emtriva sem consultar o seu médico.** Parar o tratamento com Emtriva pode resultar numa diminuição da eficácia da terapêutica anti-VIH recomendada pelo seu médico. Fale com o seu médico antes de parar, particularmente se detetar alguns efeitos indesejáveis ou tiver qualquer outra doença. Consulte novamente o seu médico antes de voltar a tomar Emtriva em cápsulas.
- **Se tiver infeção por VIH e hepatite B,** é particularmente importante não parar o tratamento com Emtriva sem previamente consultar o seu médico. Alguns doentes apresentaram análises ao sangue ou sintomas indicativos de que a sua hepatite tinha agravado após interrupção do tratamento com Emtriva. Poderá necessitar de análises ao sangue durante vários meses após interrupção do tratamento. Nalguns doentes com doença do fígado avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada pois pode levar a um agravamento da hepatite.

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

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

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

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

**Informe o seu médico acerca de qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:**

#### **Efeitos indesejáveis mais frequentes**

Os seguintes efeitos indesejáveis são **muito frequentes** (estes podem afetar pelo menos 10 em cada 100 doentes):

- dor de cabeça, diarreia, sentir-se enjoado (náuseas)
- dores musculares e fraqueza (se os níveis de creatina cinase no sangue estiverem aumentados)

## Outros efeitos indesejáveis possíveis

Os seguintes efeitos indesejáveis são **frequentes** (estes podem afetar até 10 em cada 100 doentes):

- tonturas, fraqueza, dificuldade em dormir, sonhos anormais
- estar enjoado (*vômitos*), problemas digestivos que podem resultar em desconforto após as refeições, dor de estômago
- erupções cutâneas (incluindo manchas vermelhas ou pústulas algumas vezes com bolhas e inchaço da pele), que poderão ser reações alérgicas, comichão, alterações na cor da pele incluindo escurecimento da pele em manchas
- dor

*As análises também podem revelar:*

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

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

- anemia (baixa contagem de glóbulos vermelhos)
- inchaço da face, lábios, língua e garganta

## Outros efeitos indesejáveis

Nas crianças a tomar emtricitabina também ocorreu, muito frequentemente, **alterações na cor da pele** incluindo escurecimento da pele em manchas e frequentemente, **anemia** (baixa contagem de glóbulos vermelhos). Se a produção de glóbulos vermelhos estiver reduzida, a criança pode ter sintomas de fadiga ou dificuldades de respiração.

## 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 Emtriva

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

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

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais 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 Emtriva

- **A substância ativa é a emtricitabina.** Cada cápsula de Emtriva contém 200 mg de emtricitabina.
- **Os outros componentes são:**

*Conteúdo da cápsula:* celulose microcristalina (E460), crospovidona, estearato de magnésio (E572), povidona (E1201)

*Invólucro da cápsula:* gelatina, indigotina (E132), dióxido de titânio (E171)

*Tinta de impressão contendo:* óxido de ferro preto (E172), goma laca (E904)

### Qual o aspeto de Emtriva e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Emtriva têm um corpo branco opaco e uma tampa azul clara opaca. Cada cápsula tem impresso, a tinta preta, “200 mg” na tampa e “GILEAD” e [Gilead logotipo] no corpo. Emtriva vem em frascos ou blisters contendo 30 cápsulas.

Emtriva está também disponível na forma de solução oral para utilização em crianças e lactentes com 4 meses de idade ou mais, doentes que têm dificuldade em engolir e doentes com problemas nos rins. Existe um Folheto Informativo separado para Emtriva 10 mg/ml solução oral.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### Fabricante

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlanda

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

#### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

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

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

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Emtriva 10 mg/ml solução oral emtricitabina

**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 médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

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

#### **1. O que é Emtriva e para que é utilizado**

**O Emtriva é um tratamento para a infeção causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)**, em adultos, crianças e lactentes com 4 meses de idade ou mais. O Emtriva Solução Oral é particularmente adequado para pessoas com dificuldade em engolir Emtriva Cápsulas.

**Emtriva contém a substância ativa, *emtricitabina*.** Esta substância ativa é um fármaco *antirretroviral* utilizado para tratar a infeção por VIH. A emtricitabina é um *análogo nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa* que atua interferindo com a atividade normal de uma enzima (transcriptase reversa) que é fundamental para que o vírus VIH se possa reproduzir. O Emtriva pode baixar a quantidade de VIH no sangue (carga viral). Também poderá ajudar a aumentar o número de células T chamadas células CD4. Emtriva deve ser sempre associado com outros medicamentos para tratar a infeção por VIH.

**Este medicamento não constitui uma cura para a infeção por VIH.** Enquanto toma Emtriva pode continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Emtriva**

##### **Não tome Emtriva**

- **se tem alergia** à emtricitabina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

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

##### **Advertências e precauções**

- **Se tiver tido uma doença nos rins**, ou se as análises tiverem apresentado alterações relativas aos seus rins, **informe o seu médico.** Antes de iniciar o tratamento, o seu médico pode pedir-lhe análises ao sangue para avaliar a função dos seus rins e poderá aconselhá-lo a tomar uma dose reduzida da solução oral ou prescrever Emtriva cápsulas. O seu médico também poderá

pedir-lhe análises ao sangue durante o tratamento, para verificar se os seus rins estão a funcionar corretamente.

- **Se tem mais de 65 anos, fale com o seu médico.** Emtriva não foi estudado em doentes com mais de 65 anos de idade. Caso tenha mais de 65 anos e lhe seja receitado Emtriva, o seu médico irá observá-lo mais cuidadosamente.
- **Se tem ou tiver tido uma doença no fígado, incluindo hepatite, fale com o seu médico.** Os doentes com doença no fígado, incluindo hepatite B ou C crónica, que estejam a ser tratados com medicamentos antirretrovirais, apresentam um risco superior ao normal de sofrerem complicações graves e potencialmente fatais ao nível do fígado. Se tem hepatite B, o seu médico irá considerar exatamente o melhor regime terapêutico para si. Se tem antecedentes de uma doença no fígado ou hepatite B crónica, o seu médico pedir-lhe-á análises ao sangue para verificar se o seu fígado está a funcionar corretamente.
- **Esteja atento a infeções.** Se tem doença avançada por VIH (SIDA) e outra infeção, poderá desenvolver inflamação ou piorar os sintomas da infeção assim que inicie o tratamento com Emtriva. Estes sinais podem indicar que o seu sistema imunitário está melhor e está a combater a infeção. Se se aperceber de sinais de inflamação ou infeção, assim que inicie a toma de Emtriva, **informe imediatamente o seu médico.**

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

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

## **Crianças e adolescentes**

**Não dê Emtriva a crianças** com menos de 4 meses de idade.

## **Outros medicamentos e Emtriva**

**Não deve tomar Emtriva** se já estiver a tomar outros medicamentos que contenham emtricitabina ou lamivudina, os quais são também utilizados para tratar a infeção por VIH, a menos que o seu médico lhe dê outras indicações.

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

**Não interrompa o seu tratamento sem falar primeiro com 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 tomou Emtriva durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram NRTIs durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos indesejáveis.

**Não deverá amamentar se estiver a tomar Emtriva.** Isto deve-se ao fato de que a substância ativa deste medicamento é excretada no leite humano.

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**

O Emtriva pode causar tonturas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar Emtriva, **não conduza** e não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **Emtriva solução oral contém:**

O amarelo sol (E110) pode causar reações alérgicas. O metilparahidroxibenzoato (E218) e o propilparahidroxibenzoato (E216) podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas). Este medicamento contém 38 mg de sódio (um dos principais ingredientes de culinária/sal de mesa) por dose de 24 ml. Isto equivale a 1,8% da dose diária máxima recomendada de ingestão de sódio para um adulto. Este medicamento também contém 480 mg de propilenoglicol por 24 ml (dose única máxima), o que é equivalente a um máximo de 12 mg/kg/dia.

### **3. Como tomar Emtriva**

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

#### **A dose recomendada é:**

- **Adultos:** O seu médico indicar-lhe-á a quantidade correta de Emtriva solução oral que deverá ser tomada. O Emtriva solução oral pode ser tomado com ou sem alimentos.
- **Lactentes, crianças e adolescentes que pesam 40 kg ou menos:** a dose de Emtriva solução oral a 10 mg/ml é calculada de acordo com o seu peso corporal. Na tabela seguinte são indicados exemplos de peso corporal e as doses correspondentes e volumes de solução oral a serem tomadas diariamente:

<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Dose Diária</b>	
	<b>Dose de emtricitabina (mg)</b>	<b>Quantidade de solução a tomar (ml)</b>
5 kg	30 mg	3 ml
10 kg	60 mg	6 ml
15 kg	90 mg	9 ml
20 kg	120 mg	12 ml
25 kg	150 mg	15 ml
30 kg	180 mg	18 ml
35 kg	210 mg	21 ml
40 kg	240 mg	24 ml

Certifique-se que compreendeu a forma de medir e dar a quantidade certa de solução oral de acordo com o peso da pessoa que está a ser tratada. Utilize o copo-medida fornecido na embalagem para medir a dose correta. O copo tem linhas que indicam cada ml de solução.

Se não tem a certeza da quantidade de Emtriva que deve tomar pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

- **Tomar sempre a dose recomendada pelo seu médico.** Isto para ter a certeza que o seu medicamento é totalmente eficaz, e para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência ao tratamento. Não altere a dose a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.
- **Se tiver problemas com os seus rins,** o seu médico pode aconselhá-lo a tomar Emtriva menos frequentemente.
- **O seu médico irá receitar-lhe Emtriva com outros medicamentos antirretrovirais.** Por favor consulte os folhetos informativos dos outros medicamentos antirretrovirais para orientação sobre o modo como tomar esses medicamentos.

O Emtriva também está disponível na forma de cápsulas. Estas apenas são adequadas para doentes que pesam pelo menos 33 kg e podem engolir cápsulas. Os níveis sanguíneos que são obtidos após a toma de uma cápsula de 200 mg de Emtriva são similares aos que são obtidos após a toma de 24 ml de solução oral. Se quiser tomar Emtriva cápsulas em vez de Emtriva solução oral, por favor fale com o seu médico.

### **Se tomar mais Emtriva do que deveria**

Se acidentalmente tomar demasiada solução oral de Emtriva, consulte o seu médico ou aconselhe-se junto do serviço de urgência mais próximo. Mantenha o frasco de solução oral consigo para que facilmente possa descrever o que tomou.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Emtriva**

É importante que não falhe nenhuma dose de Emtriva.

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

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

### **Se tiver vomitado**

**Se tiver passado menos de uma hora da toma de Emtriva,** tome outra dose. Não terá de tomar outra dose se tiver vomitado após uma hora da toma de Emtriva.

### **Se parar de tomar Emtriva**

- **Não pare de tomar Emtriva sem consultar o seu médico.** Parar o tratamento com Emtriva pode resultar numa diminuição da eficácia da terapêutica anti-VIH recomendada pelo seu médico. Fale com o seu médico antes de parar, particularmente se detetar alguns efeitos indesejáveis ou tiver qualquer outra doença. Consulte novamente o seu médico antes de voltar a tomar Emtriva solução oral.
- **Se tiver infeção por VIH e hepatite B,** é particularmente importante não parar o tratamento com Emtriva sem previamente consultar o seu médico. Alguns doentes apresentaram análises ao

sangue ou sintomas indicativos de que a sua hepatite tinha agravado após interrupção do tratamento com Emtriva. Poderá necessitar de análises ao sangue durante vários meses após interrupção do tratamento. Nalguns doentes com doença do fígado avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada pois pode levar a um agravamento da hepatite.

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

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

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

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

**Informe o seu médico acerca de qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:**

##### **Efeitos indesejáveis mais frequentes**

Os seguintes efeitos indesejáveis são **muito frequentes** (estes podem afetar pelo menos 10 em cada 100 doentes):

- dor de cabeça, diarreia, sentir-se enjoado (*náuseas*)
- dores musculares e fraqueza (se os níveis de creatina cinase no sangue estiverem aumentados)

##### **Outros efeitos indesejáveis possíveis**

Os seguintes efeitos indesejáveis são **frequentes** (estes podem afetar até 10 em cada 100 doentes):

- tonturas, fraqueza, dificuldade em dormir, sonhos anormais
- estar enjoado (*vómitos*), problemas digestivos que podem resultar em desconforto após as refeições, dor de estômago
- erupções cutâneas (incluindo manchas vermelhas ou pústulas algumas vezes com bolhas e inchaço da pele), que poderão ser reações alérgicas, comichão, alterações na cor da pele incluindo escurecimento da pele em manchas
- dor

*As análises também podem revelar:*

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

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

- anemia (baixa contagem de glóbulos vermelhos)
- inchaço da face, lábios, língua e garganta

## Outros efeitos indesejáveis

Nas crianças a tomar emtricitabina também ocorreu, muito frequentemente, **alterações na cor da pele** incluindo escurecimento da pele em manchas e frequentemente, **anemia** (baixa contagem de glóbulos vermelhos). Se a produção de glóbulos vermelhos estiver reduzida, a criança pode ter sintomas de fadiga ou dificuldades de respiração.

## 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 Emtriva

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

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

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C) até à abertura.

Depois de abrir o frasco não conservar acima de 25°C. O conteúdo do frasco deverá ser utilizado dentro de 45 dias após a sua abertura. É aconselhável escrever na embalagem a data de remoção do frigorífico.

Se após 45 dias ainda sobrar alguma solução no frasco, este deverá ser eliminado de acordo com as exigências locais ou devolvido à farmácia.

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 Emtriva

- **A substância ativa é a emtricitabina.** Cada ml de Emtriva solução oral contém 10 mg de emtricitabina (10 mg/ml).
- **Os outros componentes são:** aromatizante de algodão doce, edetato dissódico, ácido clorídrico, metilparahidroxibenzoato (E218), propilenoglicol, propilparahidroxibenzoato (E216), hidróxido de sódio, fosfato de sódio monobásico hidratado, amarelo sol (E110), água purificada, xilitol (E967).

### Qual o aspeto de Emtriva e conteúdo da embalagem

Emtriva solução oral é uma solução límpida, cor de laranja a cor de laranja escuro, que vem em frascos contendo 170 ml e com um copo-medida.

Emtriva também está disponível na forma de cápsulas. Estas apenas são adequadas para doentes que pesam pelo menos 33 kg e que podem engolir cápsulas. Existe um Folheto Informativo separado para Emtriva 200 mg cápsulas.

## **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### **Fabricante**

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlanda

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

### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

### **Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

### **Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

### **Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

### **Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

### **España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

### **France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

### **Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

### **Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

### **Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

### **Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

### **Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

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

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