

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)*
Dose recomendada de Emtriva solução oral a 10 mg/ml por cada 24 horas	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, consequentemente, 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. Consequentemente, 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

Frequência	Emtricitabina
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	
Frequentes:	neutropenia
Pouco frequentes:	anemia ²
<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) ^{1,2}
Pouco frequentes:	angioedema ³
<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

¹ Ver secção 4.8, *Descrição de reações adversas selecionadas* para mais detalhes.

² 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*).

³ 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:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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 α , β e ϵ dos mamíferos e da ADN polimerase γ 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, virologicamente 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 controle 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 sémen 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-glucononido (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 sistémica 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 sistémica da emtricitabina (média \pm desvio padrão) aumentou de $11,8 \pm 2,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ em indivíduos com função renal normal para $19,9 \pm 1,1$; $25,0 \pm 5,7$ e $34,0 \pm 2,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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

04/2023

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