

EN

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) / PACKAGE LEAFLET (PL)

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg Tablets

ES

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP)
EN ESPAÑOL / PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Comprimidos de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Disoproxilo Fumarato 300 mg

FR

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) EN FRANÇAIS /
NOTICE D'EMBALLAGE EN FRANÇAIS

Comprimés d'emtricitabine 200 mg et de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg

PT

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM) EM PORTUGUÊS /
FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O DOENTE EM PORTUGUÊS

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg Comprimidos

Item Code/ Code de l'article/
Código del ítem/
Código do item:

P1539738

Effective Date/ Date effective/
Data efectiva/
Data efetiva:

June 2025

S.No	Contents/ Contenu/ Contenidos/ Conteúdos	Page No./Page N.º/ Pág. N.º/ Pág. N.º
1	Summary of Product Characteristic (SmPC) in English	02
2	Package Leaflet (PL) in English	08
3	Ficha Técnica O Resumen De Las Características Del Producto (RCP) En Español	10
4	Prospecto: Información Para EL Paciente	17
5	Résumé Des Caractéristiques Du Produit (RCP) En Français	19
6	Notice D'emballage En Français	26
7	Resumo Das Características Do Medicamento (RCM) Em Português	28
8	Folheto Informativo: Informação Para O Doente Em Português	35

Summary of Product Characteristic (SmPC) in English
Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg Tablets

[Go to Contents ...](#)

1 NAME OF THE FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCT

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg Tablets

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film coated emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablet contains 200 mg of emtricitabine and 300 mg of Tenofovir disoproxil fumarate equivalent to tenofovir disoproxil 245 mg. For excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are white to off-white, modified capsule shaped, film coated tablets, debossed with 'I' on one side '37' on the other side.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

4.1.1 Treatment of HIV-1 Infection

Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are a fixed dose combination of emtricitabine and tenofovir Disoproxil fumarate. It is indicated in antiretroviral combination therapy for the treatment of HIV-1 infected adults.

The demonstration of the benefit of the combination emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy is based solely on studies performed in treatment-naïve patients (see section 5.1).

4.1.2 Pre-Exposure Prophylaxis

Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate tablets are indicated in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in adults at high risk. This indication is based on clinical trials in men who have sex with men (MSM) at high risk for HIV-1 infection and in heterosexual serodiscordant couples.

When considering emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for pre-exposure prophylaxis the following factors may help to identify individuals at high risk:

- has partner(s) known to be HIV-1 infected, or engages in sexual activity within a high prevalence area or social network and one or more of the following:
- inconsistent or no condom use
- diagnosis of sexually transmitted infections
- exchange of sex for commodities (such as money, food, shelter, or drugs)
- use of illicit drugs or alcohol dependence
- incarceration
- partner(s) of unknown HIV-1 status with any of the factors listed above

When prescribing emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for pre-exposure prophylaxis, healthcare providers must:

- prescribe emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets as part of a comprehensive prevention strategy because emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are not always effective in preventing the acquisition of HIV-1 infection (see section 4.4)
- counsel all uninfected individuals to strictly adhere to the recommended emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets dosing schedule because the effectiveness of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in reducing the risk of acquiring HIV-1 was strongly correlated with adherence as demonstrated by measurable drug levels in clinical trials (see section 4.4)•
- confirm a negative HIV-1 test immediately prior to initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for a PrEP indication. If clinical symptoms consistent with acute viral infection are present and recent (<1 month) exposures are suspected, delay starting PrEP for at least one month and reconfirm HIV-1 status or use a test as an aid in the diagnosis of HIV- 1 infection, including acute or primary HIV-1 infection. (see section 4.4) and
- screen for HIV-1 infection at least once every 3 months while taking emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for PrEP.

4.2 Posology and method of administration

4.2.1 Recommended Dose for Treatment of HIV-1 Infection:

Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of HIV infection.

Posology

Adults: The recommended dose of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are one tablet, taken orally, once daily. In order to optimise the absorption of tenofovir, it is recommended that emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets should be taken with food. Even a light meal improves absorption of tenofovir from the combination tablet (see section 5.2).

Where discontinuation of therapy with one of the components of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are indicated or where dose modification is necessary, separate preparations of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate are available.

Please refer to the Summary of Product Characteristics for these medicinal products.

Children and adolescents: Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are not recommended for use in children below the age of 18 years due to insufficient data on safety and efficacy (see section 5.2).

Elderly: No data are available on which to make a dose recommendation for patients over the age of 65 years. However, no adjustment in the recommended daily dose for adults should be required unless there is evidence of renal insufficiency.

Renal insufficiency: Exposure to emtricitabine and tenofovir may be significantly increased when emtricitabine / Tenofovir disoproxil fumarate tablets are administered to patients with moderate to severe renal impairment as emtricitabine and Tenofovir are principally eliminated by renal excretion.

Limited data from clinical studies support once daily dosing of tenofovir disoproxil fumarate with emtricitabine in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50-80 ml/min). Dosing interval adjustment of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are required, however, in all patients with moderate renal impairment (creatinine clearance between 30 and 49 ml/min). The dosing interval adjustment guidelines for this population below are based on modelling of single-dose pharmacokinetic data in non-HIV infected subjects with varying degrees of renal impairment. No safety or efficacy data are available in patients with creatinine clearance between 30 and 49 ml/min who received tenofovir disoproxil fumarate with emtricitabine using this dose interval adjustment. Therefore, clinical response to treatment and renal function should be closely monitored in these patients (see section 4.4).

Creatinine Clearance (ml/min)*		
	50-80	30-49
Recommended Dosing Interval	Every 24 hours (no adjustment required)	Every 48 hours

* Calculated using ideal (lean) body weight

Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are not recommended for patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) and in patients who require haemodialysis since appropriate dose reductions cannot be achieved with the combination tablet.

Hepatic impairment: The pharmacokinetics of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets and emtricitabine have not been studied in patients with hepatic impairment. The pharmacokinetics of tenofovir have been studied in patients with hepatic impairment and no dose adjustment is required for tenofovir disoproxil fumarate in these patients. Based on minimal hepatic metabolism and the renal route of elimination for emtricitabine, it is unlikely that a dose adjustment would be required for emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets in patients with hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). If emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are discontinued in patients co-infected with HIV and HBV, these patients should be closely monitored for evidence of exacerbation of hepatitis (see section 4.4).

Method of administration

If patients have difficulty in swallowing, emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets can be disintegrated in approximately 100 ml of water, orange juice or grape juice and taken immediately.

4.2.2 Recommended Dose for Pre-exposure Prophylaxis

The dose of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in HIV-1 uninfected adults is one tablet (containing 200 mg of emtricitabine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate) once daily taken orally with or without food.

4.3 Contraindications:

Hypersensitivity to the active substances emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarate or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets should not be administered concomitantly with other medicinal products containing emtricitabine, tenofovir disoproxil (as fumarate) or other cytidine analogues, such as lamivudine and zalcitabine (see section 4.5).

Triple nucleoside therapy: There have been reports of a high rate of virological failure and of emergence of resistance at an early stage when tenofovir disoproxil fumarate was combined with lamivudine and abacavir as well as with lamivudine and didanosine as a once daily regimen. There is close structural similarity between lamivudine and emtricitabine and similarities in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of these two agents. Therefore, the same problems may be seen if emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are administered with a third nucleoside analogue.

Patients receiving emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets or any other antiretroviral therapy may continue to develop opportunistic infections and other complications of HIV infection, and therefore should remain under close clinical observation by physicians experienced in the treatment of patients with HIV associated diseases.

Patients must be advised that antiretroviral therapies, including emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets, have not been proven to prevent the risk of transmission of HIV to others through sexual contact or contamination with blood. Appropriate precautions must continue to be used.

Renal impairment: Emtricitabine and tenofovir are primarily excreted by the kidneys by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion. Renal failure, renal impairment, elevated creatinine, hypophosphataemia and proximal tubulopathy (including Fanconi syndrome) have been reported with the use of tenofovir disoproxil fumarate in clinical practice (see section 4.8).

It is recommended that creatinine clearance is calculated in all patients prior to initiating therapy with emtricitabine / Tenofovir disoproxil fumarate tablets and renal function (creatinine clearance and serum phosphate) is also monitored every four weeks during the first year and then every three months. In patients at risk for renal impairment, consideration should be given to more frequent monitoring of renal function.

Pre-exposure Prophylaxis:

Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate for a PrEP indication should not be used in HIV-1 uninfected individuals with creatinine clearance below 60 mL/min. If a decrease in creatinine clearance is observed in uninfected individuals while using

emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for PrEP, evaluate potential causes and re-assess potential risks and benefits of continued use (see section 4.2.2)

Emtricitabine and tenofovir exposure may be markedly increased in patients with moderate or severe renal impairment and a dosing interval adjustment is required in patients with creatinine clearance between 30 and 49 mL/min (see sections 4.2 and 5.2).

The safety and efficacy of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets in patients with creatinine clearance between 30 and 49 mL/min have not been established and so the potential benefit of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate therapy should be assessed against the potential risk of renal toxicity. Careful monitoring for signs of toxicity, such as deterioration of renal function, and for changes in viral load is required in patients with pre-existing renal impairment once emtricitabine / tenofovir Disoproxil fumarate tablets have been started at prolonged dosing intervals. emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are not recommended for patients with creatinine clearance < 30 mL/min or patients who require haemodialysis, as the required dose modifications for emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate cannot be achieved with emtricitabine / tenofovir Disoproxil fumarate tablets (see section 4.2).

If serum phosphate is < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) or creatinine clearance is decreased to < 50 mL/min in any patient receiving emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets, renal function should be re-evaluated within one week, including measurements of blood glucose, blood potassium and urine glucose concentrations (see section 4.8, proximal tubulopathy). The dose interval of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets should be adjusted if creatinine clearance is decreased to < 50 mL/min (see section 4.2). Consideration should also be given to interrupting treatment with emtricitabine / tenofovir Disoproxil fumarate tablets in patients with creatinine clearance decreased to < 50 mL/min or decreases in serum phosphate to < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l).

Use of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets should be avoided with concurrent or recent use of a nephrotoxic medicinal product (see section 4.5).

Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets should be avoided in antiretroviral-experienced patients with HIV-1 harbouring the K65R mutation (see section 5.1).

In a 144-week controlled clinical study that compared tenofovir disoproxil fumarate with stavudine in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients, small decreases in bone mineral density of the hip and spine were observed in both treatment groups. Decreases in bone mineral density of spine and changes in bone biomarkers from baseline were significantly greater in the tenofovir disoproxil fumarate treatment group at 144 weeks. Decreases in bone mineral density of hip were significantly greater in this group until 96 weeks. However, there was no increased risk of fractures or evidence for clinically relevant bone abnormalities over 144 weeks. If bone abnormalities are suspected then appropriate consultation should be obtained.

Patients with HIV and hepatitis B or C virus co-infection: Patients with chronic hepatitis B or C treated with antiretroviral therapy are at an increased risk for severe and potentially fatal hepatic adverse reactions.

Physicians should refer to current HIV treatment guidelines for the optimal management of HIV infection in patients co-infected with hepatitis B virus (HBV).

In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please refer also to the relevant Summary of Product Characteristics for these medicinal products.

The safety and efficacy of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets have not been established for the treatment of chronic HBV infection. Emtricitabine and tenofovir individually and in combination have shown activity against HBV in pharmacodynamic studies (see section 5.1). Limited clinical experience suggests that emtricitabine and tenofovir Disoproxil fumarate have anti-HBV activity when used in antiretroviral combination therapy to control HIV infection.

Exacerbations of hepatitis may occur in HIV infected patients co-infected with HBV following the discontinuation of therapy with tenofovir disoproxil fumarate. Such exacerbations have been seen following discontinuation of emtricitabine therapy in HBV infected patients without concomitant HIV infection and have been detected primarily by serum alanine aminotransferase (ALT) elevations in addition to re-emergence of HBV DNA. In some of these patients, HBV reactivation was associated with more severe liver disease, including decompensation and liver failure. Patients with HIV infection co-infected with HBV should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment with emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets. There is insufficient evidence to determine whether re-initiation of tenofovir Disoproxil fumarate or emtricitabine alters the course of post-treatment exacerbations of hepatitis.

Liver disease: The safety and efficacy of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets have not been established in patients with significant underlying liver disorders. The pharmacokinetics of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets and emtricitabine have not been studied in patients with hepatic impairment. The pharmacokinetics of tenofovir have been studied in patients with hepatic impairment and no dose adjustment is required in these patients. Based on minimal hepatic metabolism and the renal route of elimination for emtricitabine, it is unlikely that a dose adjustment would be required for emtricitabine / Tenofovir disoproxil fumarate tablets in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis, have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.

Lactic acidosis: Lactic acidosis, usually associated with hepatic steatosis, has been reported with the use of nucleoside analogues. Early symptoms (symptomatic hyperlactataemia) include benign digestive symptoms (nausea, vomiting and abdominal pain), non- specific malaise, loss of appetite, weight loss, respiratory symptoms (rapid and/or deep breathing) or neurological symptoms (including motor weakness). Lactic acidosis has a high mortality and may be associated with pancreatitis, liver failure or renal failure. Lactic acidosis generally occurred after a few or several months of treatment. Treatment with nucleoside analogues should be discontinued in the setting of symptomatic hyperlactataemia and metabolic/lactic acidosis, progressive hepatomegaly, or rapidly elevating aminotransferase levels. Caution should be exercised when administering nucleoside analogues to any patient (particularly obese women) with hepatomegaly, hepatitis or other known risk factors for liver disease and hepatic steatosis (including certain medicinal products and alcohol). Patients co-infected with hepatitis C and treated with alpha interferon and ribavirin may constitute a special risk. Patients at increased risk should be followed closely.

Lipodystrophy: Combination antiretroviral therapy has been associated with the redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients. The long-term consequences of these events are currently unknown. Knowledge about the mechanism is incomplete. A connection between visceral lipomatosis and protease inhibitors and lipodystrophy and nucleoside reverse transcriptase inhibitors has been hypothesised. A higher risk of lipodystrophy has been associated with individual factors such as older age, and with drug related factors such as longer duration of antiretroviral treatment and associated metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution. Consideration should be given to the measurement of fasting serum lipids and blood glucose. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate (see section 4.8).

Tenofovir is structurally related to nucleoside analogues hence the risk of lipodystrophy cannot be excluded. However, 144-week clinical data from antiretroviral-naïve patients indicate that the risk of lipodystrophy was lower with tenofovir disoproxil fumarate than with stavudine when administered with lamivudine and efavirenz.

Mitochondrial dysfunction: Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated *in vitro* and *in vivo* to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV negative infants exposed *in utero* and/or postnatally to nucleoside analogues. The main adverse events reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia), metabolic disorders (hyperlactataemia, hyperlipasaemia). These events are often transitory. Some late-onset neurological disorders have been reported (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether the neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. Any child exposed *in utero* to nucleoside and nucleotide analogues, even HIV negative children, should have clinical and laboratory follow-up and should be fully investigated for possible mitochondrial dysfunction in case of relevant signs or symptoms. These findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Immune Reactivation Syndrome: In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

Osteonecrosis: Although the etiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV-disease and/or long-term exposure to combination antiretroviral therapy (CART). Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine: is not recommended. Co-administration of tenofovir Disoproxil fumarate and didanosine results in a 40-60% increase in systemic exposure to didanosine that may increase the risk of didanosine-related adverse events (see section 4.5). Rare cases of pancreatitis and lactic acidosis, sometimes fatal, have been reported. Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine at a dose of 400 mg daily has been associated with a significant decrease in CD4 cell count, possibly due to an intracellular interaction increasing phosphorylated (i.e. active) didanosine. A decreased dosage of 250 mg didanosine co-administered with tenofovir disoproxil fumarate therapy has been associated with reports of high rates of virological failure within several tested combinations.

Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets contains lactose monohydrate. Consequently, patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Pre-exposure Prophylaxis:

Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate for a PrEP indication should not be used if creatinine clearance is less than 60 mL/min. If a decrease in creatinine clearance is observed in uninfected individuals while using emtricitabine and tenofovir

disoproxil fumarate for PrEP, evaluate potential causes and re-assess potential risks and benefits of continued use (see section 4.2.2)

Comprehensive Management to Reduce the Risk of Acquiring HIV-1:

Use emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for pre-exposure prophylaxis only as part of a comprehensive prevention strategy that includes other prevention measures, such as safer sex practices, because emtricitabine and tenofovir Disoproxil fumarate is not always effective in preventing the acquisition of HIV-1.

- Counsel uninfected individuals about safer sex practices that include consistent and correct use of condoms, knowledge of their HIV-1 status and that of their partner(s), and regular testing for other sexually transmitted infections that can facilitate HIV- 1 transmission (such as syphilis and gonorrhea).
- Inform uninfected individuals about and support their efforts in reducing sexual risk behavior.

Use emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate to reduce the risk of acquiring HIV-1 only in individuals confirmed to be HIV-negative. HIV-1 resistance substitutions may emerge in individuals with undetected HIV-1 infection who are taking only emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, because emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate alone does not constitute a complete treatment regimen for HIV-1 treatment; therefore, care should be taken to minimize drug exposure in HIV-infected individuals

- Many HIV-1 tests, such as rapid tests, detect anti-HIV antibodies and may not identify HIV-1 during the acute stage of infection.
Prior to initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for a PrEP indication, evaluate seronegative individuals for current or recent signs or symptoms consistent with acute viral infections (e.g., fever, fatigue, myalgia, skin rash, etc.) and ask about potential exposure events (e.g., unprotected, or condom broke during sex with an HIV-1 infected partner) that may have occurred within the last month.
- If clinical symptoms consistent with acute viral infection are present and recent (<1 month) exposures are suspected, delay starting PrEP for at least one month and reconfirm HIV-1 status or use a test approved by the FDA as an aid in the diagnosis of HIV-1 infection, including acute or primary HIV-1 infection.
- While using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for a PrEP indication, HIV-1 screening tests should be repeated at least every 3 months. If symptoms consistent with acute HIV-1 infection develop following a potential exposure event, PrEP should be discontinued until negative infection status is confirmed using a test approved by the FDA as an aid in the diagnosis of HIV-1, including acute or primary HIV-1 infection.

Counsel uninfected individuals to strictly adhere to the recommended emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate dosing schedule. The effectiveness of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in reducing the risk of acquiring HIV-1 is strongly correlated with adherence as demonstrated by measurable drug levels in clinical trials.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:

Interaction studies have only been performed in adults.

The steady-state pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir were unaffected when emtricitabine and tenofovir Disoproxil fumarate were administered together *versus* each medicinal product dosed alone.

In vitro and clinical pharmacokinetic interaction studies have shown the potential for CYP450 mediated interactions involving emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with other medicinal products is low.

Interactions relevant to emtricitabine:

In vitro, emtricitabine did not inhibit metabolism mediated by any of the following human CYP450 isoforms: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4. Emtricitabine did not inhibit the enzyme responsible for glucuronidation.

There are no clinically significant interactions when emtricitabine is co-administered with indinavir, zidovudine, stavudine or famciclovir.

Emtricitabine is primarily excreted via glomerular filtration and active tubular secretion. With the exception of famciclovir and tenofovir disoproxil fumarate, the effect of co-administration of emtricitabine with medicinal products that are excreted by the renal route, or other medicinal products known to affect renal function, has not been evaluated. Co-administration of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets with medicinal products that are eliminated by active tubular secretion may lead to an increase in serum concentrations of either emtricitabine or a co-administered medicinal product due to competition for this elimination pathway.

There is no clinical experience with the co-administration of emtricitabine and cytidine analogues. Consequently, emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets should not be administered in combination with lamivudine or zalcitabine for the treatment of HIV infection (see section 4.4).

Interactions relevant to tenofovir:

Co-administration of lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir or saquinavir (ritonavir boosted) with tenofovir disoproxil fumarate did not result in any clinically relevant interaction.

When tenofovir disoproxil fumarate was administered with lopinavir/ritonavir, no changes were observed in the pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir. Tenofovir AUC was increased by approximately 30% when tenofovir disoproxil fumarate was administered with lopinavir/ritonavir. Higher tenofovir concentrations could potentiate tenofovir associated adverse events, including renal disorders.

When didanosine gastro-resistant capsules were administered 2 hours prior to or concurrently with tenofovir disoproxil fumarate, the AUC for didanosine was on average increased by 48% and 60% respectively. The mean increase in the AUC of didanosine was 44% when the buffered tablets were administered 1 hour prior to tenofovir. In both cases the pharmacokinetic parameters for tenofovir administered with a light meal were unchanged. The co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine is not recommended (see section 4.4).

When tenofovir disoproxil fumarate was administered with atazanavir, a decrease in concentrations of atazanavir was observed (decrease of 25% and 40% of AUC and C respectively compared to atazanavir 400 mg). When ritonavir was added to min atazanavir, the negative impact of tenofovir on atazanavir C was significantly reduced, whereas the decrease of AUC was of the min same magnitude (decrease of 25% and 26% of AUC and C respectively compared to atazanavir/ritonavir 300/100 mg). The co- min administration of atazanavir/ritonavir with tenofovir resulted in increased exposure to tenofovir. Higher tenofovir concentrations could potentiate tenofovir associated adverse events, including renal disorders.

Tenofovir is excreted renally, both by filtration and active secretion via the human organic anion transporter 1 (hOAT1). Coadministration of tenofovir disoproxil fumarate with other medicinal products that are also actively secreted via the anion transporter (e.g. cidofovir) may result in increased concentrations of tenofovir or of the co-administered medicinal product.

Tenofovir disoproxil fumarate has not been evaluated in patients receiving nephrotoxic medicinal products (e.g. aminoglycosides, amphotericin B, fosfarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir or interleukin-2). Use of tenofovir disoproxil fumarate should be avoided with concurrent or recent use of a nephrotoxic medicinal product. If concomitant use of emtricitabine / Tenofovir disoproxil fumarate tablets and nephrotoxic agents is unavoidable, renal function should be monitored weekly (see section 4.4).

Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and methadone, ribavirin, rifampicin, adefovir dipivoxil or the hormonal contraceptive norgestimate/ethinyl oestradiol did not result in any pharmacokinetic interaction.

Interactions relevant to emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets:

Co-administration of tacrolimus with the combination product emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate did not result in any clinically significant interactions.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy:

For emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, insufficient data on exposed pregnancies are available.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of emtricitabine or tenofovir disoproxil fumarate with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

However, emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets should not be used during pregnancy unless no other alternative is available.

The use of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets must be accompanied by the use of effective contraception.

Lactation:

It is not known whether emtricitabine or tenofovir are excreted in human milk.

It is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV to the infant.

4.7 Effects on ability to drive and use machines:

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, patients should be informed that dizziness has been reported during treatment with both emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate.

4.8 Undesirable effects:

4.8.1 Undesirable effects in HIV-1 Infected Subjects

In an open-label randomised clinical study in antiretroviral-naïve patients (GS-01-934; see section 5.1), patients received emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate and efavirenz for 144 weeks (administered as the combination formulation emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets, plus efavirenz from week 96). The safety profile of emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate was consistent with the previous experience with these agents when each was administered with other antiretroviral agents. The most frequently reported adverse reactions considered possibly or probably related to Emtricitabine and/or tenofovir disoproxil fumarate were nausea (12%) and diarrhoea (7%).

The adverse reactions considered at least possibly related to treatment with the components of emtricitabine / tenofovir Disoproxil fumarate tablets from clinical trial and post-marketing experience are listed below by body system organ class and absolute frequency. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as very common (> 1/10), common (> 1/100, < 1/10), uncommon (> 1/1,000, < 1/100), rare (> 1/10,000, < 1/1,000) or very rare (< 1/10,000) including isolated reports, or not known (identified through post-marketing safety surveillance and the frequency cannot be estimated from the available data).

Blood and lymphatic system disorders:

Common: neutropenia

Uncommon: anaemia

Immune system disorders:

Common: allergic reaction

Metabolism and nutrition disorders:

Very common: hypophosphataemia

Common: hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia

Rare: lactic acidosis

Lactic acidosis, usually associated with hepatic steatosis, has been reported with the use of nucleoside analogues (see section 4.4).

Psychiatric disorders:

Common: insomnia, abnormal dreams

Nervous system disorders:
Very common: headache, dizziness
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:
Very rare: dyspnoea
Gastrointestinal disorders:
Very common: diarrhoea, vomiting, nausea
Common: elevated serum lipase, elevated amylase including elevated pancreatic amylase, abdominal pain, dyspepsia, flatulence
Rare: pancreatitis
Hepatobiliary disorders:
Common: increased transaminases, hyperbilirubinaemia
Very rare: hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders:
Common: urticaria, vesiculobullous rash, pustular rash, maculopapular rash, pruritus, rash and skin discolouration (increased pigmentation)
Musculoskeletal and connective tissue disorders:
Very common: elevated creatine kinase
Not known: myopathy, osteomalacia (both associated with proximal renal tubulopathy)
Renal and urinary disorders:
Rare: renal failure (acute and chronic), proximal tubulopathy including Fanconi syndrome, increased creatinine, proteinuria
Very rare: acute tubular necrosis
Not known: nephritis (including acute interstitial nephritis), nephrogenic diabetes insipidus.
General disorders and administration site conditions:
Common: pain, asthenia

In addition anaemia was common and skin discolouration (increased pigmentation) was very common when emtricitabine was administered to paediatric patients.
HIV/HBV or HCV co-infected patients: Only a limited number of patients were co-infected with HBV (n=13) or HCV (n=26) in study GS-01-934. The adverse reaction profile of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients co-infected with HIV/HBV or HIV/HCV was similar to that observed in patients infected with HIV without co-infection. However, as would be expected in this patient population, elevations in AST and ALT occurred more frequently than in the general HIV infected population.
General disorders and administration site conditions:
Common: pain, asthenia

In addition anaemia was common and skin discolouration (increased pigmentation) was very common when emtricitabine was administered to paediatric patients.
HIV/HBV or HCV co-infected patients: Only a limited number of patients were co-infected with HBV (n=13) or HCV (n=26) in study GS-01-934. The adverse reaction profile of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients co-infected with HIV/HBV or HIV/HCV was similar to that observed in patients infected with HIV without co-infection. However, as would be expected in thispatient population, elevations in AST and ALT occurred more frequently than in the general HIV infected population.
Combination antiretroviral therapy has been associated with metabolic abnormalities such as hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, insulin resistance, hyperglycaemia and hyperlactataemia (see section 4.4).
Combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients including the loss of peripheral and facial subcutaneous fat, increased intra-abdominal and visceral fat, breast hypertrophy and dorsocervical fat accumulation (buffalo hump) (see section 4.4).
In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise (see section 4.4).

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to combination antiretroviral therapy (CART). The frequency of this is unknown (see section 4.4).

4.8.2 Undesirable effects in HIV-1 Uninfected Adult Subjects

No new adverse reactions to emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate were identified from two randomized placebocontrolled clinical trials (iPrEx, Partners PrEP) in which 2830 HIV-1 uninfected adults received emtricitabine and tenofovir

disoproxil fumarate once daily for pre-exposure prophylaxis. Subjects were followed for a median of 71 weeks and 87 weeks, respectively. These trials enrolled HIV-negative individuals ranging in age from 18 to 67 years. The iPrEx trial enrolled only males or transgender females of Hispanic/Latino (72%), White (18%), Black (9%) and Asian (5%) race. The Partners PrEP trial enrolled both males (61 to 64% across treatment groups) and females in Kenya and Uganda. Table 2 provides a list of all adverse events that occurred ≥2% of subjects in any treatment group in the iPrEx and Partners PrEP trials.

Laboratory Abnormalities: Table 3 provides a list of laboratory abnormalities observed in both trials. Six subjects in the TDFcontaining arms of the Partners PrEP trial discontinued participation in the study due to an increase in blood creatinine compared with no discontinuations in the placebo group. One subject in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate arm of the iPrEx trial discontinued from the study due to an increase in blood creatinine and another due to low phosphorous.

In addition to the laboratory abnormalities described above, Grade 1 proteinuria (1+) occurred in 6% of subjects receiving emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in the iPrEx trial. Grade 2 to 3 proteinuria (2 to 4+) and glycosuria (3+) occurred in less than 1% of subjects treated with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in the iPrEx trial and Partners PrEP trial.

Table 2 Selected Adverse-Events (All Grades) Reported in ≥2% in Any Treat ment Group in the iPrEx Trial and Partners PrEP Trial

	iPrEx Trial		Partners PrEP Trial	
	FTC/TDF (N=1251)	Placebo (N=1248)	FTC/TDF (N=1579)	Placebo (N= 1584)
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	7%	8%	2%	3%
Abdominal pain	4%	2%	-	-
Infections and Infestations				
Pharyngitis	13%	16%	-	-
Urethritis	5%	7%	-	-
Urinary tract infection	2%	2%	7%	7%
Syphilis	6%	5%	-	-
Secondary syphilis	6%	4%	-	-
Anogenital warts	2%	3%	-	-
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Back pain	5%	5%	-	-
Nervous System Disorders				
Headache	7%	6%	-	-
Psychiatric Disorders				
Depression	6%	7%	-	-
Anxiety	3%	3%	-	-
Reproductive System and Breast Disorders				
Genital ulceration	2%	2%	2%	2%
Investigations				
Weight decreased	3%	2%	-	-

* not reported or reported below 2%.

Table 3 Laboratory Abnormalities (Highest Toxicity Grade) Reported for Each Subject in the iPrEx Trial and Partners PrEP Trial

Grade†		Essai iPrEx		Essai Partners PrEP	
		FTC/TDF N= 1251	Placebo N= 1248	FTC/TDF N=1579	Placebo N=1584
Créatinine	1 (1.1-1.3 X ULN)	27 (2%)	21 (2%)	18 (1%)	12 (<1%)
	2-4 (> 1.4 x ULN)	5 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Phosphore	1 (2.5 - <LLN mg/dL)	81 (7%)	110 (9%)	NR*	NR*
	2-4 (<2 mg/dL)	123 (10%)	101 (8%)	140 (9%)	136 (9%)
ASAT	1 (1.25-<2.5 x ULN)	175 (14%)	175 (14%)	20 (1%)	25 (2%)
	2-4 (> 2.6 x ULN)	57 (5%)	61 (5%)	10 (<1%)	4 (<1%)
ALAT	1 (1.25-<2.5 x ULN)	178 (14%)	194 (16%)	21 (1%)	13 (<1%)
	2-4 (> 2.6 x ULN)	84 (7%)	82 (7%)	4 (<1%)	6 (<1%)
Hémoglobine	1 (8.5 - 10 mg/dL)	49 (4%)	62 (5%)	56 (4%)	39 (2%)
	2-4 (<9.4 mg/dL)	13 (1%)	19 (2%)	28 (2%)	39 (2%)
Hémoglobine	1 (1000-1300/mm3)	23 (2%)	25 (2%)	208 (13%)	163 (10%)
	2-4 (<750/mm3)	7 (<1%)	7 (<1%)	73 (5%)	56 (3%)

* Grade 1 phosphorus was not reported for the Partners PrEP trial.

† Grading is per DAIDS criteria.

4.9 Overdose

If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity (see section 4.8), and standard supportive treatment applied as necessary.

Up to 30% of the emtricitabine dose and approximately 10% of the tenofovir dose can be removed by haemodialysis. It is not known whether emtricitabine or tenofovir can be removed by peritoneal dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors, ATC code: J05AR03

Mechanism of action and pharmacodynamic effects: Emtricitabine is a nucleoside analogue of cytidine. Tenofovir Disoproxil fumarate is converted *in vivo* to tenofovir, a nucleoside monophosphate (nucleotide) analogue of adenosine monophosphate.

Both emtricitabine and tenofovir have activity that is specific to human immunodeficiency virus (HIV-1 and HIV-2) and hepatitis B virus.

Emtricitabine and tenofovir are phosphorylated by cellular enzymes to form emtricitabine triphosphate and tenofovir diphosphate, respectively. *In vitro* studies have shown that both emtricitabine and tenofovir can be fully phosphorylated when combined together in cells. Emtricitabine triphosphate and tenofovir diphosphate competitively inhibit HIV-1 reverse transcriptase, resulting in DNA chain termination.

Both emtricitabine triphosphate and tenofovir diphosphate are weak inhibitors of mammalian DNA polymerases and there was no evidence of toxicity to mitochondria *in vitro* and *in vivo*.

Antiviral activity *in vitro*: Synergistic antiviral activity was observed with the combination of emtricitabine and tenofovir *in vitro*.

Additive to synergistic effects were observed in combination studies with protease inhibitors, and with nucleoside and nonnucleoside analogue inhibitors of HIV reverse transcriptase.

Resistance: Resistance has been seen *in vitro* and in some HIV-1 infected patients due to the development of the M184V/I mutation with emtricitabine or the K65R mutation with tenofovir. No other pathways of resistance to emtricitabine or tenofovir have been identified. Emtricitabine-resistant viruses with the M184V/I mutation were cross-resistant to lamivudine, but retained sensitivity to didanosine, stavudine, tenofovir, zalcitabine and zidovudine. The K65R mutation can also be selected by abacavir, didanosine or zalcitabine and results in reduced susceptibility to these agents plus lamivudine, emtricitabine and tenofovir.

Tenofovir disoproxil fumarate should be avoided in patients with HIV-1 harbouring the K65R mutation.

Patients with HIV-1 expressing three or more thymidine analogue associated mutations (TAMs) that included either the M41L or L210W reverse transcriptase mutation showed reduced susceptibility to tenofovir disoproxil fumarate.

In vivo resistance (antiretroviral-naïve patients): In an open-label randomised clinical study (GS-01-934) in antiretroviral-naïve patients, genotyping was performed on plasma HIV-1 isolates from all patients with confirmed HIV RNA > 400 copies/ml at weeks 48, 96 or 144 or at the time of early study drug discontinuation. As of week 144:

- The M184V/I mutation developed in 2/19 (10.5%) isolates analysed from patients in the emtricitabine/tenofovir Disoproxil fumarate/efavirenz group and in 10/29 (34.5%) isolates analysed from the lamivudine/zidovudine/efavirenz group (p-value < 0.05, Fisher’s Exact test comparing the emtricitabine+tenofovir disoproxil fumarate group to the lamivudine/zidovudine group among all subjects).
- Genotypic resistance to efavirenz, predominantly the K103N mutation, developed in virus from 13/19 (68%) patients in the emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/efavirenz group and in virus from 21/29 (72%) patients in the comparative group.

Clinical experience: In an open-label randomised clinical study (GS-01-934), antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients received either a once daily regimen of emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate and efavirenz (n=255) or a fixed combination of lamivudine and zidovudine (Combivir) administered twice daily and efavirenz once daily (n=254). Patients in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group were given emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets and efavirenz from week 96 to week 144. At baseline the randomised groups had similar median plasma HIV-1 RNA (5.02 and 5.00 log10 copies/ml) and CD4 counts (233 and 241 cells/mm3). The primary efficacy endpoint for this study was the achievement and maintenance of confirmed HIV-1 RNA concentrations < 400 copies/ml over 48 weeks. Secondary efficacy analyses over 144 weeks included the proportion of patients with HIV-1 RNA concentrations < 400 or < 50 copies/ml, and change from baseline in CD4 cell count.

The 48-week primary endpoint data showed that the combination of emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate and efavirenz provided superior antiviral efficacy as compared with the fixed combination of lamivudine and zidovudine (Combivir) with efavirenz as shown in Table 1. The 144 week secondary endpoint data are also presented in Table 1.

Table 1: 48- and 144-week efficacy data from study GS-01-934 in which emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate and efavirenz were administered to antiretroviral-naïve patients with HIV-1 infection

	GS-01-934 Treatment for 48 weeks		GS-01-934 Treatment for 144 weeks	
	Emtricitabine+ tenofovir disoproxil fumarate+ efavirenz	Lamivudine+ zidovudine+ efavirenz	Emtricitabine+ tenofovir disoproxil fumarate+ efavirenz*	Lamivudine+ zidovudine+ efavirenz
HIV-1 RNA < 400 copies/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
% difference (95%CI)	11% (4% to 19%)		13% (4% to 22%)	
HIV-1 RNA < 50 copies/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-value	0.021**		0.082**	
% difference (95%CI)	9% (2% to 17%).		8% (-1% to 17%).	
Mean change from baseline in CD4 cell count (cells/mm3)	+190	+158	+312	+271
p-value	0,002		0,089a	
Difference (95%CI)	32 (9 to 55)		41 (4 to 79)	

* Patients receiving emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate and efavirenz were given emtricitabine / tenofovir Disoproxil fumarate tablets plus efavirenz from week 96 to 144.

** The p-value based on the Cochran-Mantel-Haenszel Test stratified for baseline CD4 cell count

TLOVR=Time to Loss of Virologic Response

a: Van Elteren Test

In a separate randomised clinical study (M02-418), one hundred and ninety antiretroviral-naïve adults were also treated once daily with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in combination with lopinavir/ritonavir given once or twice daily. At 48 weeks, 70% and 64% of patients demonstrated HIV-1 RNA < 50 copies/ml with the once and twice daily regimens of lopinavir/ritonavir, respectively. The mean changes in CD4 cell count from baseline were +185 cells/mm3 and +196 cells/mm3 with the once and twice daily regimens of lopinavir/ritonavir, respectively.

Limited clinical experience in patients co-infected with HIV and HBV suggests that treatment with emtricitabine or Tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral combination therapy to control HIV infection also results in a reduction in HBV DNA (3 log10 reduction or 4 to 5 log10 reduction, respectively) (see section 4.4).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption: The bioequivalence of one emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate film-coated tablet with one emtricitabine 200 mg hard capsule and one tenofovir disoproxil fumarate 245 mg film-coated tablet was established following single dose administration to fasting healthy subjects. Following oral administration of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets to healthy subjects, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate are rapidly absorbed and tenofovir disoproxil fumarate is converted to tenofovir. Maximum emtricitabine and tenofovir concentrations are observed in serum within 0.5 to 3.0 h of dosing in the fasted state. Administration of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets with food resulted in a delay of approximately three quarters of an hour in reaching maximum tenofovir concentrations and increases in tenofovir AUC and Cmax of approximately 35% and 15%, respectively, when administered with a high fat or light meal, compared to administration in the fasted state. In order to optimise the absorption of tenofovir, it is recommended that emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets should be taken with food.

Distribution: Following intravenous administration the volume of distribution of emtricitabine and tenofovir was approximately 1.4 l/kg and 800 ml/kg, respectively. After oral administration of emtricitabine or tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine and tenofovir are widely distributed throughout the body. In vitro binding of emtricitabine to human plasma proteins was < 4% and independent of concentration over the range of 0.02 to 200 µg/ml. *In vitro* protein binding of tenofovir to plasma or serum protein was less than 0.7 and 7.2%, respectively, over the tenofovir concentration range 0.01 to 25 µg/ml.

Biotransformation: There is limited metabolism of emtricitabine. The biotransformation of emtricitabine includes oxidation of the thiol moiety to form the 3'-sulphoxide diastereomers (approximately 9% of dose) and conjugation with glucuronic acid to form 2'- O-glucuronide (approximately 4% of dose). *In vitro* studies have determined that neither tenofovir disoproxil fumarate nor tenofovir are substrates for the CYP450 enzymes. Neither emtricitabine nor tenofovir inhibited in vitro drug metabolism mediated by any of the major human CYP450 isoforms involved in drug biotransformation. Also, emtricitabine did not inhibit uridine-5'- diphosphoglucuronyl transferase, the enzyme responsible for glucuronidation.

Elimination: Emtricitabine is primarily excreted by the kidneys with complete recovery of the dose achieved in urine (approximately 86%) and faeces (approximately 14%). Thirteen percent of the emtricitabine dose was recovered in urine as three metabolites. The systemic clearance of emtricitabine averaged 307 ml/min. Following oral administration, the elimination half-life of emtricitabine is approximately 10 hours.

Tenofovir is primarily excreted by the kidney by both filtration and an active tubular transport system with approximately 70-80% of the dose excreted unchanged in urine following intravenous administration. The apparent clearance of tenofovir averaged approximately 307 ml/min. Renal clearance has been estimated to be approximately 210 ml/min, which is in excess of the glomerular filtration rate. This indicates that active tubular secretion is an important part of the elimination of tenofovir. Following oral administration, the elimination half-life of tenofovir is approximately 12 to 18 hours.

Age, gender and ethnicity: Emtricitabine and tenofovir pharmacokinetics are similar in male and female patients. In general, the pharmacokinetics of emtricitabine in infants, children and adolescents (aged 4 months up to 18 years) are similar to those seen in adults. Pharmacokinetic studies have not been performed with tenofovir in children and adolescents (under 18 years).

Pharmacokinetic studies have not been performed with emtricitabine or tenofovir in the elderly (over 65 years).

Renal impairment: The pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir after co-administration of separate preparations or as emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets have not been studied in patients with renal impairment. Pharmacokinetic parameters were determined following administration of single doses of emtricitabine 200 mg or tenofovir disoproxil 245 mg to non-HIV infected patients with varying degrees of renal impairment. The degree of renal impairment was defined according to baseline creatinine clearance (CrCl) (normal renal function when CrCl > 80 ml/min; mild impairment with CrCl = 50-79 ml/min; moderate impairment with CrCl = 30-49 ml/min and severe impairment with CrCl = 10-29 ml/min).

The mean (%CV) emtricitabine drug exposure increased from 12 (25%) µg.h/ml in subjects with normal renal function, to 20 (6%) µg.h/ml, 25 (23%) µg.h/ml and 34 (6%) µg.h/ml, in patients with mild, moderate and severe renal impairment, respectively.

The mean (%CV) tenofovir drug exposure increased from 2,185 (12%) ngh/ml in patients with normal renal function, to 3,064 (30%) ngh/ml, 6,009 (42%) ngh/ml and 15,985 (45%) ngh/ml, in patients with mild, moderate and severe renal impairment, respectively.

The increased dose interval for emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets in patients with moderate renal impairment is expected to result in higher peak plasma concentrations and lower Cmin levels as compared to patients with normal renal function. The clinical implications of this are unknown.

In patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis, between dialysis drug exposures substantially increased over 72 hours to 53 (19%) µg.h/ml of emtricitabine, and over 48 hours to 42,857 (29%) ngh/ml of tenofovir.

It is recommended that the dosing interval for emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are modified in patients with creatinine clearance between 30 and 49 ml/min. Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are not suitable for patients with CrCl < 30 ml/min or for those on haemodialysis (see section 4.2).

Hepatic impairment: The pharmacokinetics of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets have not been studied in patients with hepatic impairment. However, it is unlikely that a dose adjustment would be required for emtricitabine / Tenofovir disoproxil fumarate tablets in patients with hepatic impairment.

The pharmacokinetics of emtricitabine have not been studied in non-HBV infected subjects with varying degrees of hepatic insufficiency. In general, emtricitabine pharmacokinetics in HBV infected subjects were similar to those in healthy subjects and in HIV infected subjects.

A single 245 mg dose of tenofovir disoproxil was administered to non-HIV infected patients with varying degrees of hepatic impairment defined according to Child-Pugh-Turcotte (CPT) classification. Tenofovir pharmacokinetics were not substantially altered in subjects with hepatic impairment suggesting that no dose adjustment is required in these subjects. The mean (%CV) tenofovir Cmax and AUC values were 223 (34.8%) ng/ml and 2,050 (50.8%) ngh/ml, respectively, in normal subjects compared 0-∞ with 289 (46.0%) ng/ml and 2,310 (43.5%) ngh/ml in subjects with moderate hepatic impairment, and 305 (24.8%) ng/ml and 2,740 (44.0%) ngh/ml in subjects with severe hepatic impairment.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data on emtricitabine reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity and genotoxicity. Emtricitabine did not show any carcinogenic potential in long-term oral carcinogenicity studies in mice and rats.

Preclinical studies of tenofovir disoproxil fumarate conducted in rats, dogs and monkeys revealed target organ effects in gastrointestinal tract, kidney, bone and a decrease in serum phosphate concentration. Bone toxicity was diagnosed as osteomalacia (monkeys) and reduced bone mineral density (rats and dogs). Findings in the rat and monkey studies indicated that there was a substance-related decrease in intestinal absorption of phosphate with potential secondary reduction in bone mineral density. The mechanisms of these toxicities are not completely understood.

Conventional reproductive/developmental toxicity studies with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate reveal no special hazard for humans.

Tenofovir disoproxil fumarate was positive in two out of three *in vitro* genotoxicity studies but negative in the *in vivo* micronucleus assay.

Tenofovir disoproxil fumarate did not show any carcinogenic potential in a long-term oral carcinogenicity study in rats. A long-term oral carcinogenicity study in mice showed a low incidence of duodenal tumours, considered likely related to high local concentrations in the gastrointestinal tract at a dose of 600 mg/kg/day. While the mechanism of tumour formation is uncertain, the findings are unlikely to be of relevance to humans.

The combination of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate was positive in the in vitro mouse lymphoma assay, with comparable results to those obtained for tenofovir disoproxil fumarate alone. The combination of emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate was negative in the bacterial reverse mutation assay (Ames assay).

A one month dog study using the combination of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, found no exacerbation of toxicological effects compared to the separate components.

6.1 List of excipients

Microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, pregelatinized starch, magnesium stearate, titanium dioxide, triacetin and Hypromellose.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf-life

24 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original package in order to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

6.5 Nature and contents of container

HDPE container containing 30 tablets.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements

MARKETING AUTHORIZATION HOLDER:

Aurobindo Pharma Limited



AUROBINDO

Manufactured By:

Aurobindo Pharma Limited
Unit-III Survey No313, 314
Bachupally, Bachupally Mandal
Medchal-Malkajigiri District
Telangana State, India.

DATE OF REVISION OF TEXT: June 2025

POM

NDC 65862-354-30

Botswana Reg. No. : BOT1502825

NAFDAC Reg. No. : A4-5095

Tanzania Reg. No. : TZ10H094

Zambia Reg. No. : 127/074

Mozambique Reg no: 2516

Rwanda Reg No: XXXX

Package Leaflet (PL) in English

“Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg Tablets”

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.

- Keep this leaflet since you may need to read it again
- If you have further questions, please ask your doctor
- This medicine has been prescribed for you personally and you should not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.

In this leaflet:

1. What are emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets and what are they used for?
2. Before you take emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate tablets
3. How to take emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate tablets
4. Possible side effects of emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate tablets
5. How to store emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate tablets
6. Further information

Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg Tablets

Each film coated emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablet contains 200 mg of emtricitabine and 300 mg of Tenofovir disoproxil fumarate equivalent to tenofovir disoproxil 245 mg.

The other ingredients in the tablets are microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, pregelatinized starch, magnesium stearate, titanium dioxide, triacetin and Hypromellose.

Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are white to off-white, modified capsule shaped, film coated tablets, debossed with 'I' on one side '37' on the other side.

The Marketing Authorisation Holder for emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are:

M/s Aurobindo Pharma Ltd
Telangana State, India.

Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are manufactured by:

Unit III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal,
Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State, India.

WHAT EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLETS ARE AND WHAT IT IS USED FOR

Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are a treatment for Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in adults over 18 years of age.

Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets contains two active substances, *emtricitabine* and *tenofovir disoproxil*.

Both of these active substances are *antiretroviral* medicines which are used to treat HIV infection. Emtricitabine is a *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* and tenofovir is a *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*. However, both are generally known as NRTIs and they work by interfering with the normal working of an enzyme (reverse transcriptase) that is essential for the virus to reproduce itself. Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets should always be used combined with other medicines to treat HIV infection. Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets can be administered in place of emtricitabine and Tenofovir disoproxil used separately at the same doses.

This medicine is not a cure for HIV infection. While taking emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets you may still develop infections or other illnesses associated with HIV infection. You can also pass on the virus to others, so it is important to take precautions to avoid infecting other people.

With safer sex practices at all times, to reduce the risk of getting HIV-1 in men who have sex with men who are at high risk of getting infected with HIV-1 through sex, and heterosexual couples where one partner has HIV-1 and the other does not. This is called Pre-Exposure Prophylaxis or PrEP.

BEFORE YOU TAKE EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLETS

Do not take emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets

- **If you are allergic (*hypersensitive*)** to emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarate, or any of the other ingredients of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets listed at the end of this leaflet.

If this applies to you, tell your doctor immediately

Take special care with emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets

- **Tell your doctor if you have had kidney disease, or if tests have shown problems with your kidneys.** Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets may affect your kidneys. Before starting treatment, your doctor may order blood tests to assess kidney function and may advise you to take the tablets less often. Your doctor may also order blood tests during treatment to monitor your kidneys.

Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets are not usually taken with other medicines that can damage your kidneys (see Taking other medicines). If this is unavoidable, your doctor will monitor your kidney function once a week.

- **Talk to your doctor if you are over 65.** Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets have not been studied in patients over 65 years of age. If you are older than this and are prescribed emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets, your doctor will monitor you carefully.
- **Do not give emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets to children and adolescents** under 18 years of age.
- **Talk to your doctor if you have a history of liver disease, including hepatitis.** Patients with liver disease including chronic hepatitis B or C, who are treated with antiretrovirals, have a higher risk of severe and potentially fatal liver complications. If you have hepatitis B infection, your doctor will carefully consider the best treatment regimen for you. Both active substances in emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets show some activity against hepatitis B virus although they are not approved for the treatment of hepatitis B infection. If you have a history of liver disease or chronic hepatitis B infection your doctor may conduct blood tests in order to carefully monitor liver function.
- **Once you start taking emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets, look out for possible signs of lactic acidosis.** Medicines containing nucleoside analogues, including emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets, can cause lactic acidosis (excess of lactic acid in your blood), together with an enlarged liver. Deep, rapid breathing, drowsiness, and non specific symptoms such as nausea, vomiting and stomach pain, might indicate the development of lactic acidosis.

This rare but serious side effect has occasionally been fatal. Lactic acidosis occurs more often in women, particularly if they are very overweight. If you have liver disease you may also be more at risk of getting this condition. While you are being treated with emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets, your doctor will monitor you closely for any signs that you may be developing lactic acidosis.

Other precautions

Combination antiretroviral therapies (including emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets) may raise blood sugar, increase blood fats (hyperlipaemia), cause changes to body fat, and resistance to insulin (see section 4, *Possible side effects*).

If you are diabetic, overweight or have high cholesterol, talk to your doctor.

Look out for infections. If you have advanced HIV infection (AIDS) and have an infection, you may develop symptoms of infection and inflammation or worsening of the symptoms of an existing infection once treatment with emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets is started. These symptoms may indicate that your body's improved immune system is fighting infection. Look out for signs of inflammation or infection soon after you start taking emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets. If you notice signs of inflammation or infection, **tell your doctor at once.**

Bone problems. Some patients taking combination antiretroviral therapy may develop a bone disease called osteonecrosis (death of bone tissue caused by loss of blood supply to the bone). The length of combination antiretroviral therapy, corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index, among others, may be some of the many risk factors for developing this disease.

Signs of osteonecrosis are joint stiffness, aches and pains (especially of the hip, knee and shoulder) and difficulty in movement. If you notice any of these symptoms please inform your doctor.

Taking other medicines

You should not take emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets if you are already taking other medicines that contain emtricitabine, tenofovir disoproxil, lamivudine or zalcitabine.

Please tell your doctor if you are taking, or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

It is especially important to tell your doctor if you are taking other medicines which may damage your kidneys.

These include:

- aminoglycosides (for bacterial infection)
- amphotericin B (for fungal infection)
- foscarnet (for viral infection)
- ganciclovir (for viral infection)
- pentamidine (for infections)
- vancomycin (for bacterial infection)
- interleukin-2 (to treat cancer)
- cidofovir (for viral infection)
- **Other medicines containing didanosine (for HIV infection):** Taking emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets with other antiviral medicines that contain didanosine can raise the levels of didanosine in your blood and may reduce CD4 cell counts. Rarely, inflammation of the pancreas and lactic acidosis (excess lactic acid in the blood), which sometimes caused death, have been reported when medicines containing tenofovir disoproxil fumarate and didanosine were taken together. Your doctor will carefully consider whether to treat you with combinations of tenofovir and didanosine.

Do not stop your treatment without contacting your doctor.

Taking emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets with food and drink

- **Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets should be taken with food** (for example, a meal or a snack).

Pregnancy and breast-feeding

Ask your doctor for advice before taking any medicine.

- **You must not take emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets during pregnancy** unless specifically discussed with your doctor. There are no clinical data on the use of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets in pregnant women and it is not usually used unless absolutely necessary.
- If you are a woman who could get pregnant during treatment with emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets, you must use an effective method of contraception to avoid becoming pregnant.
- If you become pregnant, or plan to become pregnant, ask your doctor about the potential benefits and risks of antiretroviral therapy to you and your child.

If you have taken emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets during your pregnancy, your doctor may request regular blood tests and other diagnostic tests to monitor the development of your child. In children whose mothers took NRTIs during pregnancy, the benefit from the protection against HIV outweighed the risk of side effects.

- **Do not breast-feed during treatment with emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets.** It is not yet known whether the active substances in this medicine pass into human breast milk.
- If you are a woman with HIV it is recommended that you do not breast-feed, to avoid passing the virus to the baby in breast milk.

Driving or using machines

Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets can cause dizziness. If you feel dizzy while taking emtricitabine / Tenofovir disoproxil fumarate tablets, do not drive and do not use any tools or machines.

Important information about some of the ingredients of Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets

Tell your doctor if you are lactose-intolerant or intolerant to other sugars.

Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets contains lactose monohydrate. If you know you are lactose-intolerant, or if you have been told that you have an intolerance to any other sugars, talk to your doctor before taking this medicine.

3. HOW TO TAKE EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLETS

- **Always take emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets exactly as your doctor has told you.**

You should check with your doctor if you are not sure.

The usual dose:

- **Adults: one tablet each day with food** (for example, a meal or a snack).
- **Not for children and adolescents**

If you have difficulty swallowing, you can use the tip of a spoon to crush the tablet. Then mix the powder with about 100 ml (half a glass) of water, orange juice or grape juice, and drink immediately.

- **Always take the dose recommended by your doctor.** This is to make sure that your medicine is fully effective, and to reduce the risk of developing resistance to the treatment. Do not change the dose unless your doctor tells you to.
- **If you have problems with your kidneys,** your doctor may advise you to take emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets less frequently.
- **If your doctor decides to stop** one of the components of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets or change the dose of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets, you may be given emtricitabine and/or tenofovir separately instead of the combined medicine or other medicines for the treatment of HIV infection.
- **Your doctor will prescribe emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets with other antiretroviral medicines.**

Please refer to the patient information leaflets of the other antiretroviral for guidance on how to take those medicines.

If you take more emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets than you should

If you accidentally take too many emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets, contact your doctor or nearest emergency department for advice. Keep the tablet bottle with you so that you can easily describe what you have taken.

If you forget to take emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets

It is important not to miss a dose of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets.

If you do miss a dose of emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets, take it as soon as you can, and then take your next dose at its regular time.

If it is almost time for your next dose anyway, forget about the missed dose. Wait and take the next dose at the regular time. Do not take a double dose to make up for a forgotten tablet.

If you throw up less than 1 hour after taking emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets, take another tablet. You do not need to take another tablet if you were sick more than 1 hour after taking emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets.

If you stop taking emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets

- **Stopping treatment** with emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets may reduce the effectiveness of the anti-HIV therapy recommended by your doctor. Speak with your doctor before you stop taking emtricitabine / tenofovir Disoproxil fumarate tablets for any reason, particularly if you are experiencing any side effects or you have another illness. Contact your doctor before you restart taking emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets.
- **If you have HIV infection and hepatitis B,** it is especially important not to stop your emtricitabine / tenofovir Disoproxil fumarate tablets treatment without talking to your doctor first. Some patients have had blood tests or symptoms indicating that their hepatitis has got worse after stopping emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets. You may require blood tests for several months after stopping treatment.

Tell your doctor immediately about new or unusual symptoms after you stop treatment, particularly symptoms you associate with hepatitis B infection.

If you have any further questions on the use of this product, ask your doctor.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor about any of the following side effects:

Very common side effects

(These can affect at least 10 in every 100 patients treated)

- dizziness, headache, diarrhoea, feeling sick (nausea), being sick (vomiting)
- muscle pain and weakness (if creatine kinase levels in the blood are increased)

Tests may also show:

- decreases in phosphate in the blood

Common side effects

(These can affect 1 to 10 in every 100 patients treated)

- pain, stomach pain
- difficulty sleeping, abnormal dreams
- problems with digestion resulting in discomfort after meals, flatulence
- rashes (including red spots or blotches sometimes with blistering and swelling of the skin), which may be allergic reactions, itching, changes in skin colour including darkening of the skin in patches
- other allergic reactions, such as wheezing, swelling or feeling light-headed
- feeling weak

Tests may also show:

- low white blood cell count (a reduced white blood cell count can make you more prone to infection)
- increased triglycerides (fatty acids), bile or sugar in the blood
- liver and pancreas problems

Uncommon side effects

(These can affect at least 1 in every 1,000 patients treated, but less than 1 in every 100 patients treated)

anaemia (low red blood cell count)

Rare side effects

(These can affect at least 1 in every 10,000 patients treated, but less than 1 in every 1,000 patients treated)

- increased creatinine in your blood
- lactic acidosis (excess lactic acid in the blood, a serious side effect that can be fatal). The following side effects may be signs of lactic acidosis:

deep rapid breathing

drowsiness

feeling sick (nausea), being sick (vomiting) and stomach pain

If you think you may have lactic acidosis, contact your doctor immediately.

- pain in the abdomen (tummy) caused by inflammation of the pancreas
- changes to your urine and back pain caused by kidney problems, including kidney failure.

Very rare side effects

(These can affect less than 1 in every 10,000 patients treated)

- shortness of breath
- yellow skin or eyes, itching, or pain in the abdomen (tummy) caused by inflammation of the liver

Tests may also show:

- damage to kidney tubule cells

Other possible effects

You may also experience muscle pain or weakness and softening of the bones (both associated with kidney problems), inflammation of the kidney, passing a lot of urine and feeling thirsty.

Children who were administered emtricitabine, one of the components of Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets, also experienced anaemia (low red blood cell count), commonly and changes in skin colour including darkening of the skin in patches, very commonly. If the production of red blood cells is reduced, a child may have symptoms of tiredness or breathlessness.

Combination antiretroviral therapy (such as emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate fumarate tablets) may change your body shape, by changing the way body fat is distributed. You may lose fat from your legs, arms and face; gain fat around the abdomen (tummy) and internal organs; get larger breasts or fatty lumps on the back of the neck ('buffalo hump'). The cause and the long-term effects of these changes are not yet known.

Combination antiretroviral therapy may also cause hyperlipaemia (increased fats in the blood) and resistance to insulin. Your doctor will test for these changes.

If any of the side effects get serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor.

5. HOW TO STORE EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLETS

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate tablets after the expiry date which is stated on the bottle and carton after (EXP). The expiry date refers to the last day of that month.

Store in the original package in order to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

"If you notice any side effect (s) with the use of this drug, please report it immediately via internet to the following e-mail address: pharmacovigilance@aurobindo.com".

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

This leaflet was last approved on 06/2025.

Ficha Técnica O Resumen De Las Características Del Producto (RCP) En Español

“Comprimidos de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Disoproxilo Fumarato 300 mg”

Solo con receta médica

Seguir para Contenidos



1 NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO TERMINADO

Comprimidos de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Disoproxilo Fumarato 300 mg

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato contiene 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxilo.

Para excipientes, consulte la sección 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato son de color blanco a blanco hueso, tienen una forma modificada de cápsula, están recubiertos con película y presentan una inscripción “1” en un lado y “37” en el otro lado.

4 PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Instrucciones terapéuticas

4.1.1 Tratamiento de la infección por VIH-1

Los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato son una combinación de dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato. Están indicados en la terapia antirretroviral para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1.

La demostración del beneficio de la combinación emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en la terapia antirretroviral se basa únicamente en estudios realizados en pacientes sin tratamiento previo (ver sección 5.1).

4.1.2 Profilaxis Pre-Exposición

Los comprimidos de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato están indicados en combinación con prácticas sexuales seguras para la profilaxis pre-exposición (PrEP) para reducir el riesgo de adquirir el VIH-1 en adultos de alto riesgo. Esta indicación se basa en ensayos clínicos en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) con alto riesgo de infección por VIH-1 y en parejas heterosexuales serodiscordantes.

Al considerar los comprimidos de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para la profilaxis pre-exposición, los siguientes factores pueden ayudar a identificar a las personas con alto riesgo:

- Tiene pareja(s) conocida(s) con infección por VIH-1, o participa en actividad sexual en áreas de alta prevalencia o redes sociales de alto riesgo, y presenta uno o más de los siguientes:
- Uso inconsistente o nulo de condones;
- Diagnóstico de infecciones de transmisión sexual;
- Intercambio de sexo por bienes (como dinero, alimentos, refugio o drogas);
- Uso de drogas ilícitas o dependencia del alcohol;
- Reclusión en prisión, o
- Pareja(s) con estado de VIH-1 desconocido con alguno de los factores mencionados anteriormente.

Al recetar los comprimidos de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para la profilaxis pre-exposición, los profesionales médicos deben hacer lo siguiente:

- Recetar los comprimidos de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato como parte de una estrategia integral de prevención, ya que estos no son siempre efectivos en prevenir la adquisición de la infección por VIH-1 (ver sección 4.4).
- Aconsejar a todas las personas no infectadas adherirse estrictamente al programa de dosificación recomendado, ya que la eficacia de los comprimidos de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para reducir el riesgo de adquirir VIH-1 está fuertemente correlacionada con la adherencia, como se demostró en ensayos clínicos (ver sección 4.4).
- Confirmar una prueba negativa de VIH-1 inmediatamente antes de iniciar los comprimidos de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para la indicación de PrEP. Si hay síntomas clínicos consistentes con infección viral aguda y se sospechan exposiciones recientes (< 1 mes), retrasar el inicio de la PrEP durante al menos un mes y volver a confirmar el estado de VIH-1 o utilizar una prueba como ayuda en el diagnóstico de la infección por VIH-1, incluida la infección aguda o primaria por VIH-1 (ver sección 4.4).
- Realizar pruebas de detección de la infección por VIH-1 al menos una vez cada 3 meses durante la toma de los comprimidos de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para la PrEP.

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Dosis recomendada para el tratamiento de la infección por VIH-1:

La terapia debe ser iniciada por un médico experimentado en el manejo de la infección por VIH.

Posología

Adultos: La dosis recomendada de los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato es un comprimido, administrado por vía oral, una vez al día. Con el fin de optimizar la absorción de tenofovir, se recomienda tomar los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato con alimentos. Incluso una comida ligera mejora la absorción de tenofovir de la tableta combinada (ver sección 5.2).

En casos donde se indique la interrupción de la terapia con uno de los componentes de los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato o cuando sea necesario realizar una modificación de la dosis, se dispone de preparaciones separadas de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato.

Consulte el Resumen de las Características del Producto para estos medicamentos.

Niños y adolescentes: No se recomienda el uso de los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato en menores de 18 años debido a datos insuficientes sobre su seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

Personas mayores: No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis para pacientes mayores de 65 años. Sin embargo, no debería ser necesario ajustar la dosis diaria recomendada para adultos a menos que haya evidencia de insuficiencia renal.

Insuficiencia renal: La exposición a emtricitabina y tenofovir puede aumentar significativamente cuando los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato se administran a pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, ya que la emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por excreción renal.

Datos limitados de estudios clínicos respaldan la dosificación una vez al día de tenofovir disoproxilo fumarato con emtricitabina en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min). Sin embargo, se requiere un ajuste del intervalo de dosificación en todos los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min). Las pautas de ajuste del intervalo de dosificación para esta población a continuación se basan en la modelización de datos farmacocinéticos de dosis única en sujetos no infectados por el VIH con diversos grados de insuficiencia renal. No hay datos de seguridad o eficacia disponibles en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que recibieron fumarato de tenofovir disoproxilo con emtricitabina utilizando este ajuste del intervalo de dosificación. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser monitoreadas de cerca en estos pacientes (ver sección 4.4).

Aclaramiento de creatinina (ml/min)*		
	50-80	30-49
Intervalo de dosificación recomendado	Cada 24 horas (sin necesidad de realizar ningún ajuste)	Cada 48 horas

* Cálculo con peso corporal ideal (magro)

Se recomienda no usar los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato en pacientes con deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y en pacientes que requieren hemodiálisis, ya que no se pueden lograr reducciones adecuadas de dosis con el comprimido combinado.

Insuficiencia hepática: Las farmacocinéticas de los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato y de la emtricitabina no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Las farmacocinéticas de tenofovir se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, y no se requiere ajuste de dosis para el fumarato de tenofovir disoproxilo en estos pacientes. Dado el mínimo metabolismo hepático y la vía de eliminación renal para la emtricitabina, es poco probable que se necesite un ajuste de dosis para los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). Si se suspenden los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato en pacientes coinfectados con VIH y VHB, se debe realizar un seguimiento cercano de estos pacientes en busca de evidencia de exacerbación de la hepatitis (ver sección 4.4).

Forma de administración

Si los pacientes presentan dificultades para tragar, los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato se pueden desintegrar en aproximadamente 100 ml de agua, jugo de naranja o jugo de uva y tomarse de inmediato.

4.2.2 Dosis recomendada para la Profilaxis Pre-Exposición

La dosis de los comprimidos de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en adultos no infectados por el VIH-1 es un comprimido (que contiene 200 mg de emtricitabina y 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo) una vez al día, por vía oral, con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones:

No se recomienda en caso de hipersensibilidad a las sustancias activas emtricitabina, tenofovir, fumarato de tenofovir disoproxilo o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso

Los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato no se deben administrar de manera concomitante con otros productos medicinales que contengan emtricitabina, tenofovir disoproxilo (como fumarato) u otros análogos de citidina, como lamivudina y zalcitabina (ver sección 4.5).

Terapia triple de nucleósidos: Se han informado tasas elevadas de fracaso virológico y emergencia de resistencia en una etapa temprana cuando el fumarato de tenofovir disoproxilo se combinó con lamivudina y abacavir, así como con lamivudina y didanosina como régimen diario único. Dada la similitud estructural entre la lamivudina y la emtricitabina, y debido a similitudes en la farmacocinética y farmacodinamia de estos dos agentes, pueden surgir los mismos problemas si se administran los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato con un tercer análogo de nucleósidos.

Los pacientes que reciben los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato o cualquier otra terapia antirretroviral pueden seguir desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH, por lo que deben permanecer bajo observación clínica cercana por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Se le debe informar a los pacientes que las terapias antirretrovirales, incluidos los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato, no han demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o la contaminación con sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

Insuficiencia renal: La emtricitabina y el tenofovir son excretados principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa.

Se han informado casos de insuficiencia renal, deterioro renal, aumento de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluido el síndrome de Fanconi) con el uso de fumarato de tenofovir disoproxilo en la práctica clínica (ver sección 4.8).

Se recomienda calcular el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar la terapia con comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato, y la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) también debe monitorearse cada cuatro semanas durante el primer año y luego cada tres meses. En pacientes con riesgo de deterioro renal, se debe considerar la posibilidad de monitoreo más frecuente de la función renal.

Profilaxis Pre-Exposición:

No debe utilizarse emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo en individuos no infectados por el VIH-1 con un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min. Si se observa una disminución en el aclaramiento de creatinina en individuos no infectados mientras utilizan emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo para la profilaxis pre-exposición (PrEP), se deben evaluar las posibles causas y volver a evaluar los riesgos y beneficios continuos (ver sección 4.2.2).

La exposición a la emtricitabina y al tenofovir puede aumentar de manera significativa en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, y se requiere un ajuste en el intervalo de dosificación en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2).

No se han establecido la seguridad y eficacia de los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min, por lo que se debe evaluar el beneficio potencial de la terapia con emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato en comparación con el riesgo potencial de toxicidad renal. Se requiere un monitoreo cuidadoso de signos de toxicidad, como el deterioro de la función renal, y de cambios en la carga viral en pacientes con deterioro renal preexistente una vez que se han iniciado los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato a intervalos de dosificación prolongados. No se recomiendan los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato para pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o pacientes que requieren hemodiálisis, ya que las modificaciones de dosis necesarias no se pueden lograr con los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato (ver sección 4.2).

Si el fosfato sérico es < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a < 50 ml/min en cualquier paciente que recibe comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato, la función renal debe ser reevaluada dentro de una semana, incluyendo mediciones de glucosa en sangre, potasio en sangre y concentraciones de glucosa en la orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). El intervalo de dosificación de los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato debe ajustarse si el aclaramiento de creatinina disminuye a < 50 ml/min (ver sección 4.2). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato en pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido a < 50 ml/min o disminuciones en el fosfato sérico a < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Debe evitarse el uso de comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato con el uso concurrente o reciente de un producto medicinal nefrotóxico (ver sección 4.5).

Los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato deben evitarse en pacientes con experiencia en tratamiento antirretroviral con VIH-1 que albergan la mutación K65R (ver sección 5.1).

En un estudio clínico controlado de 144 semanas que comparó el fumarato de tenofovir disoproxilo con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes sin tratamiento antirretroviral, se observaron pequeñas disminuciones en la densidad mineral ósea de la cadera y la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. Las disminuciones en la densidad mineral ósea de la columna vertebral y los cambios en los biomarcadores óseos desde el inicio fueron significativamente mayores en el grupo de tratamiento con fumarato de tenofovir disoproxilo a las 144 semanas. Las disminuciones en la densidad mineral ósea de la cadera fueron significativamente mayores en este grupo hasta las 96 semanas. Sin embargo, no hubo un aumento en el riesgo de fracturas ni evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes durante 144 semanas. Si se sospechan anomalías óseas, se debe buscar la consulta adecuada.

Pacientes con coinfección de VIH y hepatitis B o C: Los pacientes con hepatitis crónica B o C tratados con terapia antirretroviral tienen un mayor riesgo de reacciones hepáticas adversas graves y potencialmente fatales.

Los médicos deben consultar las pautas actuales de tratamiento del VIH para el manejo óptimo de la infección por VIH en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB).

En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, consulte también el Resumen de las Características del Producto correspondiente de estos productos medicinales.

La seguridad y eficacia de los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato no se han establecido para el tratamiento de la infección crónica por VHB. La emtricitabina y el tenofovir individualmente y en combinación han mostrado actividad contra el VHB en estudios farmacodinámicos (ver sección 5.1). La experiencia clínica limitada sugiere que la emtricitabina y el fumarato de tenofovir disoproxilo tienen actividad contra el VHB cuando se utilizan en terapia antirretroviral combinada para controlar la infección por VIH.

Pueden ocurrir exacerbaciones de la hepatitis en pacientes con VIH coinfectados con VHB después de la interrupción de la terapia con fumarato de tenofovir disoproxilo. Se han observado tales exacerbaciones después de la interrupción de la terapia con emtricitabina en pacientes infectados con VHB sin infección concomitante por VIH y se han detectado principalmente por elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) en suero, además de la reaparición de ADN de VHB. En algunos de estos pacientes, la reactivación del VHB se asoció con enfermedad hepática más grave, incluida la descompensación y la insuficiencia hepática. Los pacientes con infección por VIH coinfectados con VHB deben ser monitoreados de cerca con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento con comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato. No hay evidencia suficiente para determinar si la reanudación del fumarato de tenofovir disoproxilo o de la emtricitabina altera el curso de las exacerbaciones posteriores al tratamiento de la hepatitis.

Enfermedad hepática: La seguridad y eficacia de los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato no se han establecido en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. La farmacocinética de los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato y de la emtricitabina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. La farmacocinética del tenofovir se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes. Según el mínimo metabolismo hepático y la vía de eliminación renal de la emtricitabina, es poco probable que se requiera un ajuste de dosis para los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deben ser monitoreados según la práctica estándar. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en tales pacientes, se debe considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Acidosis láctica: Se han informado casos de acidosis láctica, que por lo general se asocia a la esteatosis hepática, con el uso de análogos de nucleósidos. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar no específico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida o profunda) o síntomas neurológicos (incluida debilidad motora). La acidosis láctica tiene una alta mortalidad y puede estar asociada con pancreatitis, insuficiencia hepática o insuficiencia renal. La acidosis láctica generalmente ocurre después de unos meses o varios meses de tratamiento. El tratamiento con análogos de nucleósidos debe suspenderse en caso de hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o niveles de aminotransferasas que se elevan con rapidez. Se debe tener precaución al administrar análogos de nucleósidos a cualquier paciente (especialmente a mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad y esteatosis hepáticas (incluidos ciertos productos medicinales y alcohol). Los pacientes coinfectados con hepatitis C y tratados con alfa interferón y ribavirina pueden constituir un riesgo especial. Se debe realizar un seguimiento cercano a los pacientes con mayor riesgo.
--

Lipodistrofia: La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH. Las consecuencias a largo plazo de estos eventos son actualmente desconocidas. El conocimiento sobre el mecanismo no es total. Se ha hipotetizado una conexión entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de la proteasa, así como entre la lipotrofia y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Un mayor riesgo de lipodistrofia se ha asociado con factores individuales como la edad avanzada y con factores relacionados con el medicamento, como una duración más prolongada del tratamiento antirretroviral y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir la evaluación de signos físicos de redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos en ayunas y la glucosa en sangre. Los trastornos lipídicos deben manejarse de manera clínicamente apropiada (consulte la sección 4.8).

El tenofovir está estructuralmente relacionado con los análogos de nucleósidos, por lo que no se puede excluir el riesgo de lipodistrofia. Sin embargo, los datos clínicos de 144 semanas en pacientes sin tratamiento antirretroviral indican que el riesgo de lipodistrofia fue menor con tenofovir disoproxilo fumarato que con estavudina cuando se administró con lamivudina y efavirenz.

Disfunción mitocondrial: Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativos expuestos in útero o luego del parto a análogos de nucleósidos. Los principales eventos adversos informados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos eventos son a menudo transitorios. Se han informado algunos trastornos neurológicos de inicio tardío (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). En la actualidad, se desconoce si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto in útero a análogos de nucleósidos y nucleótidos, incluso los niños VIH negativos, debe tener un seguimiento clínico y de laboratorio y debe investigarse completamente en caso de signos o síntomas relevantes de disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones nacionales actuales para el uso de la terapia antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reactivación inmunológica: En pacientes infectados con VIH con grave deficiencia inmunológica en el momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (TAC), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar afecciones clínicas graves o empeoramiento de los síntomas. Típicamente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciar la TAC. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o focales y la neumonía por *Pneumocystis carinii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe evaluarse y tratarse cuando sea necesario.

Osteonecrosis: Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluido el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, un índice de masa corporal más alto), se han notificado casos de osteonecrosis especialmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la terapia antirretroviral combinada (TAC). Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica si experimentan dolores y molestias en las articulaciones, rigidez en las articulaciones o dificultad para moverse.

La administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato y didanosina no se recomienda. La administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato y didanosina resulta en un aumento del 40-60 % en la exposición sistémica a la didanosina que puede aumentar el riesgo de eventos adversos relacionados con la didanosina (consulte la sección 4.5). Se han informado casos raros de pancreatitis y acidosis láctica, a veces fatales. La administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato y didanosina a una dosis de 400 mg diarios se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que aumenta la didanosina fosforilada (es decir, activa). Una dosis reducida de 250 mg de didanosina administrada de forma concomitante con la terapia de tenofovir disoproxilo fumarato se ha asociado con informes de altas tasas de falla virológica en varias combinaciones probadas.

Los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato contienen lactosa monohidrato. En consecuencia, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Profilaxis Pre-Exposición:

No se deben utilizar la emtricitabina y el fumarato de tenofovir disoproxilo para una indicación de PrEP si el aclaramiento de creatinina es inferior a 60 ml/min. Si se observa una disminución en el aclaramiento de creatinina en individuos no infectados mientras usan emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo para PrEP, evalúe posibles causas y vuelva a evaluar los riesgos y beneficios potenciales del uso continuado (ver sección 4.2.2).

Gestión Integral para reducir el riesgo de contraer el VIH-1:

Utilice emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo para una indicación de PrEP solo como parte de una estrategia integral de prevención que incluya otras medidas preventivas, como prácticas de sexo seguro, ya que la emtricitabina y el fumarato de tenofovir disoproxilo no siempre es efectivo para prevenir el contagio de VIH-1.

- Aseore a las personas no infectadas sobre prácticas de sexo seguro que incluyan el uso consistente y correcto de condones, conocimiento de su estado de VIH-1 y el de sus parejas, y pruebas regulares de otras infecciones de transmisión sexual que puedan facilitar la transmisión del VIH-1 (como sífilis y gonorrea).
- Informe a las personas no infectadas y respalde sus esfuerzos para reducir el comportamiento de riesgo sexual.

Utilice emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo para reducir el riesgo de adquirir VIH-1 solo en personas confirmadas como VIH-negativas. Las sustituciones de resistencia al VIH-1 pueden surgir en personas con infección no detectada por VIH-1 que toman solo emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo, ya que estos no constituyen por sí solos un régimen de tratamiento completo para la infección por VIH-1; por lo tanto, se debe tener cuidado para minimizar la exposición al medicamento en personas infectadas por el VIH-1.

- Muchas pruebas de VIH-1, como las pruebas rápidas, detectan anticuerpos anti-VIH, pero es posible que no identifiquen el VIH-1 durante la etapa aguda de la infección.
Antes de tomar emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo para una indicación de PrEP, evalúe a las personas seronegativas en busca de signos o síntomas actuales o recientes consistentes con infecciones virales agudas (por ejemplo, fiebre, fatiga, mialgia, erupción cutánea, etc.) y pregunte acerca de eventos de exposición potenciales (por ejemplo, relaciones sexuales sin protección o rotura del condón durante el sexo con una pareja infectada por el VIH-1) que puedan haber ocurrido en el último mes.
- Si hay síntomas clínicos consistentes con una infección viral aguda y se sospechan exposiciones recientes (< 1 mes), retrase el inicio de la PrEP durante al menos un mes y vuelva a confirmar el estado de VIH-1 o utilice una prueba aprobada por la FDA como ayuda en el diagnóstico de la infección por VIH-1, incluida la infección aguda o primaria por VIH-1.
- Mientras se utiliza emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo para una indicación de PrEP, las pruebas de detección de VIH-1 deben repetirse al menos cada 3 meses. Si aparecen síntomas consistentes con una infección aguda por VIH-1 después de un evento de exposición potencial, la PrEP debe suspenderse hasta que se confirme el estado de infección negativa mediante una prueba aprobada por la FDA como ayuda en el diagnóstico de la infección por VIH-1, incluida la infección aguda o primaria por VIH-1.

Aconseje a las personas no infectadas que se adhieran estrictamente al horario recomendado de dosificación de emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo. La efectividad de emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo en la reducción del riesgo de adquirir VIH-1 está fuertemente correlacionada con la adherencia, como se ha demostrado mediante niveles medibles de medicamento en ensayos clínicos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

La farmacocinética en estado estacionario de emtricitabina y tenofovir no se vio afectada cuando se administraron emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo juntos versus cada producto medicinal administrado por separado.

Estudios de interacción farmacocinética *in vitro* y clínicos han demostrado que el potencial de interacciones mediadas por CYP450 que involucran emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato con otros productos medicinales es bajo.

Interacciones relevantes para la emtricitabina:

In vitro, la emtricitabina no inhibió el metabolismo mediado por ninguna de las siguientes isoformas humanas de CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. La emtricitabina no inhibió la enzima responsable de la glucuronidación.

No hay interacciones clínicamente significativas cuando la emtricitabina se administra junto con indinavir, zidovudina, estavudina o famciclovir.

La emtricitabina se excreta en mayor medida por filtración glomerular y secreción tubular activa. Con la excepción del famciclovir y el fumarato de tenofovir disoproxilo, no se ha evaluado el efecto de la coadministración de emtricitabina con productos medicinales que se excretan por vía renal, o con otros productos medicinales conocidos por afectar la función renal. La administración concomitante de comprimidos de emtricitabina / fumarato de tenofovir disoproxilo con productos medicinales eliminados por secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de emtricitabina o de un medicamento administrado de forma concomitante debido a la competencia por esta vía de eliminación.

No hay experiencia clínica con la administración concomitante de emtricitabina y análogos de citidina. En consecuencia, los comprimidos de emtricitabina / fumarato de tenofovir disoproxilo no deben administrarse en combinación con lamivudina o zalcitabina para el tratamiento de la infección por VIH (ver sección 4.4).

Interacciones relevantes al tenofovir:

La administración concomitante de lamivudina, indinavir, efavirenz, nelfinavir o saquinavir (ritonavir potenciado) con fumarato de tenofovir disoproxilo no resultó en ninguna interacción clínicamente relevante.

Cuando se administró fumarato de tenofovir disoproxilo con lopinavir/ritonavir, no se observaron cambios en la farmacocinética de lopinavir y ritonavir. El AUC de tenofovir aumentó aproximadamente un 30 % cuando se administró fumarato de tenofovir disoproxilo con lopinavir/ritonavir. Concentraciones más altas de tenofovir podrían potenciar eventos adversos asociados con tenofovir, incluidos trastornos renales.

Cuando las cápsulas gastro resistentes de didanosina se administraron 2 horas antes o de manera simultánea con fumarato de tenofovir disoproxilo, el AUC de didanosina aumentó en promedio un 48 % y un 60 %, respectivamente. El aumento medio en el AUC de didanosina fue del 44 % cuando se administraron comprimidos tamponados 1 hora antes de tenofovir. En ambos casos, los parámetros farmacocinéticos de tenofovir administrados con una comida ligera no cambiaron. No se recomienda la administración concomitante de fumarato de tenofovir disoproxilo y didanosina (ver sección 4.4).

Cuando se administró fumarato de tenofovir disoproxilo con atazanavir, se observó una disminución en las concentraciones de atazanavir (disminución del 25 % y 40 % de AUC y C, respectivamente, en comparación con atazanavir 400 mg). Cuando se agregó ritonavir a atazanavir, el impacto negativo de tenofovir en la C de atazanavir se redujo de manera significativa, mientras que la disminución de AUC fue de la misma magnitud (disminución del 25 % y 26 % de AUC y C, respectivamente, en comparación con atazanavir/ritonavir 300/100 mg). La administración concomitante de atazanavir/ritonavir con tenofovir resultó en un aumento de la exposición a tenofovir. Concentraciones más altas de tenofovir podrían potenciar eventos adversos asociados con tenofovir, incluidas enfermedades renales.

Tenofovir se excreta por el tracto renal, tanto por filtración como por secreción activa a través del transportador aniónico orgánico 1 (hOAT1) humano. La administración concomitante de fumarato de tenofovir disoproxilo con otros productos medicinales que también son secretados activamente a través del transportador de aniones (por ejemplo, cidofovir) puede dar lugar a concentraciones aumentadas de tenofovir o del medicamento administrado de forma concomitante.

No se ha evaluado el fumarato de tenofovir disoproxilo en pacientes que reciben productos medicinales nefrotóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Debe evitarse el uso de fumarato de tenofovir disoproxilo con el uso simultáneo o reciente de un producto medicinal nefrotóxico. Si la administración concomitante de los comprimidos de emtricitabina / fumarato de tenofovir disoproxilo y agentes nefrotóxicos es inevitable, la función renal debe monitorearse semanalmente (ver sección 4.4).

La administración concomitante de fumarato de tenofovir disoproxilo y metadona, ribavirina, rifampicina, adefovir dipivoxil o el anticonceptivo hormonal norgestimato/etinilestradiol no resultó en ninguna interacción farmacocinética.

Interacciones relevantes para los comprimidos de emtricitabina / fumarato de tenofovir disoproxilo:

La administración concomitante de tacrolimus con el producto combinado emtricitabina / fumarato de tenofovir disoproxilo no resultó en ninguna interacción clínicamente significativa.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo:

En el caso de la emtricitabina y del tenofovir disoproxilo fumarato, no hay suficientes datos disponibles sobre embarazos expuestos.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos de emtricitabina o fumarato de tenofovir disoproxilo con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

Sin embargo, los comprimidos de emtricitabina / fumarato de tenofovir disoproxilo no deben usarse durante el embarazo a menos que no haya otra alternativa disponible.

El uso de comprimidos de emtricitabina / fumarato de tenofovir disoproxilo debe ir acompañado del uso de anticonceptivos efectivos.

Lactancia:

No se sabe si la emtricitabina o el tenofovir se excretan en la leche materna.

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos en ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH al lactante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe informar a los pacientes que se ha informado de mareos durante el tratamiento con emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo.

4.8 Efectos indeseables:

4.8.1 Efectos indeseables en sujetos infectados con VIH-1

En un estudio clínico aleatorizado de etiqueta abierta en pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales (GS-01-934; ver sección 5.1), los pacientes recibieron emtricitabina, fumarato de tenofovir disoproxilo y efavirenz durante 144 semanas (administrado en la formulación combinada de comprimidos de emtricitabina / fumarato de tenofovir disoproxilo, más efavirenz a partir de la semana 96). El perfil de seguridad de emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo fue consistente con la experiencia previa con estos agentes cuando cada uno se administraba con otros agentes antirretrovirales. Las reacciones adversas que se informaron con más frecuencia consideradas posible o probablemente relacionadas con la emtricitabina o con el fumarato de tenofovir disoproxilo fueron náuseas (12 %) y diarrea (7 %).

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento con los componentes de los comprimidos de emtricitabina / fumarato de tenofovir disoproxilo en estudios clínicos y experiencia posterior a la comercialización se enumeran a continuación por clase de órgano y frecuencia absoluta. Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos indeseables en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy comunes (> 1/10), comunes (> 1/100, < 1/10), poco comunes (> 1/1000, < 1/100), raras (> 1/10.000, < 1/1000) o muy raras (< 1/10.000), incluidos informes aislados, o no conocidas (identificadas a través de la vigilancia de la seguridad posterior a la comercialización y la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Común: neutropenia

Poco común: anemia

Trastornos del sistema inmunológico:

Común: reacción alérgica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy común: hipofosfatemia

Común: hiperglucemia, hipertrigliceridemia

Poco común: acidosis láctica

Se han informado casos de acidosis láctica, generalmente asociada con esteatosis hepática, con el uso de análogos de nucleósidos (ver sección 4.4).

Trastornos psiquiátricos:

Común: insomnio, sueños anormales

Trastornos del sistema nervioso:

Muy común: dolor de cabeza, mareos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raro: disnea

Trastornos gastrointestinales:

Muy común: diarrea, vómitos, náuseas

Común: lipasa sérica elevada, amilasa sérica elevada, incluida la amilasa pancreática elevada, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia

Poco común: pancreatitis

Trastornos hepato biliares:

Común: aumento de las transaminasas, hiperbilirrubinemia

Muy raro: hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Común: urticaria, erupción vesiculobullosa, erupción pustulosa, erupción maculopapular, prurito, erupción y decoloración de la piel (aumento de la pigmentación)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Muy común: aumento de la creatina quinasa

No conocido: miopatía, osteomalacia (ambas asociadas con tubulopatía renal proximal)

Trastornos renales y urinarios:

Poco común: insuficiencia renal (aguda y crónica), tubulopatía proximal incluyendo síndrome de Fanconi, aumento de la creatinina, proteinuria

Muy raro: necrosis tubular aguda

No conocido: nefritis (incluida la nefritis intersticial aguda), diabetes insípida nefrogénica.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración:

Común: dolor, astenia

Además, la anemia fue común y la decoloración de la piel (aumento de la pigmentación) fue muy común cuando se administró emtricitabina a pacientes pediátricos.

Pacientes coinfectados con VIH/VHB o VIH/VHC: Solo un número limitado de pacientes estuvo coinfectado con VHB (n=13) o VHC (n=26) en el estudio GS-01-934. El perfil de reacciones adversas de emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo en pacientes coinfectados con VIH/VHB o VIH/VHC fue similar al observado en pacientes infectados con VIH sin coinfección. Sin embargo, como se esperaba en esta población de pacientes, las elevaciones en AST y ALT ocurrieron con mayor frecuencia que en la población general de pacientes infectados con VIH.

Trastornos generales y en el lugar de administración:

Común: dolor, astenia

Además, la anemia fue común y la decoloración de la piel (aumento de la pigmentación) fue muy común cuando se administró emtricitabina a pacientes pediátricos.

Pacientes coinfectados con VIH/VHB o VIH/VHC: Solo un número limitado de pacientes estuvo coinfectado con VHB (n=13) o VHC (n=26) en el estudio GS-01-934. El perfil de reacciones adversas de emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo en pacientes coinfectados con VIH/VHB o VIH/VHC fue similar al observado en pacientes infectados con VIH sin coinfección. Sin embargo, como se esperaba en esta población de pacientes, las elevaciones en AST y ALT ocurrieron con mayor frecuencia que en la población general de pacientes infectados con VIH.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con alteraciones metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactatemia (ver sección 4.4).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH, incluida la pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, el aumento de la grasa intraabdominal y visceral, la hipertrofia mamaria y la acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo) (ver sección 4.4).

En pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia severa en el momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (TARC), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (ver sección 4.4).

Se han informado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la terapia antirretroviral combinada (TARC). La frecuencia de esto es desconocida (ver sección 4.4).

4.8.2 Efectos indeseables en adultos no infectados con VIH-1

No se identificaron nuevas reacciones adversas a emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo a partir de dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo (iPrEx, Partners PrEP) en los que 2830 adultos no infectados con VIH-1 recibieron emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato una vez al día para la profilaxis preexposición. Los sujetos fueron seguidos durante una mediana de 71 semanas y 87 semanas, respectivamente. Estos ensayos reclutaron a individuos VIH negativos con edades comprendidas entre 18 y 67 años. El ensayo iPrEx reclutó solo a hombres o mujeres transgénero hispanos/latinos (72 %), blancos (18 %), negros (9 %) y asiáticos (5 %). El ensayo Partners PrEP reclutó tanto a hombres (61 a 64 % en los grupos de tratamiento) como a mujeres en Kenia y Uganda. La Tabla 2 proporciona una lista de todos los eventos adversos que ocurrieron ≥ 2 % de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en los ensayos iPrEx y Partners PrEP.

Anomalías de laboratorio: La Tabla 3 proporciona una lista de las anomalías de laboratorio observadas en ambos ensayos. Seis sujetos que contenían en los brazos TDF del ensayo Partners PrEP interrumpieron su participación en el estudio debido a un aumento en la creatinina en sangre en comparación con ninguna interrupción en el grupo de placebo. Un sujeto en el brazo de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato del ensayo iPrEx interrumpió su participación en el estudio debido a un aumento en la creatinina en sangre y otro debido a fosfato bajo.

Además de las anomalías de laboratorio descritas anteriormente, la proteinuria de grado 1 (1+) ocurrió en el 6 % de los sujetos que recibieron emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en el ensayo iPrEx. La proteinuria de grado 2 a 3 (2 a 4+) y la glucosuria (3+) tuvieron lugar en menos del 1 % de los sujetos tratados con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en el ensayo iPrEx y en el ensayo Partners PrEP.

Tabla 2 Evento adverso seleccionado (todas las categorías) reportado en ≥2 % en cualquier grupo de tratamiento en el ensayo iPrEx y el ensayo Partners PrEP.

	Ensayo iPrEx		Ensayo Partners PrEP	
	FTC/TDF (N=1251)	Placebo (N=1248)	FTC/TDF (N=1579)	Placebo (N= 1584)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	7 %	8 %	2 %	3 %
Dolor abdominal	4 %	2 %	-	-
Infecciones e infestaciones				
Faringitis	13 %	16 %	-	-
Uretritis	5 %	7 %	-	-
Infección del tracto urinario	2 %	2 %	7 %	7 %
Sífilis	6 %	5 %	-	-
Sífilis secundaria	6 %	4 %	-	-
Verrugas anogenitales	2 %	3 %	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	5 %	5 %	-	-
Trastornos del sistema nervioso				

Dolor de cabeza	7 %	6 %	-	-
Trastornos psiquiátricos				
Depresión	6 %	7 %	-	-
Ansiedad	3 %	3 %	-	-
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas				
Úlcera genital	2 %	2 %	2 %	2 %
Investigaciones				
Descenso de peso	3 %	2 %	-	-

* no informado o informado por debajo del 2 %.

Tabla 3 Anomalías de laboratorio (Grado de toxicidad más alto) reportadas para cada sujeto en el ensayo iPrEx y el ensayo Partners PrEP

Grado†		Ensayo iPrEx		Ensayo Partners PrEP	
	FTC/TDF N=1251	Placebo N=1248	FTC/TDF N=1579	Placebo N=1584	
Creatinina	1 (1,1-1,3 X ULN)	27 (2 %)	21 (2 %)	18 (1 %)	12 (< 1 %)
	2-4 (> 1,4 x ULN)	5 (< 1 %)	3 (< 1 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Fósforo	1 (2,5 - < LLN mg/dl)	81 (7 %)	110 (9 %)	NI*	NI*
	2-4 (< 2 mg/dl)	123 (10 %)	101 (8 %)	140 (9 %)	136 (9 %)
Aspartato aminotransferasa	1 (1,25-< 2,5 x ULN)	175 (14 %)	175 (14 %)	20 (1 %)	25 (2 %)
	2-4 (> 2,6 x ULN)	57 (5 %)	61 (5 %)	10 (< 1 %)	4 (< 1 %)
Alanina aminotransferasa	1 (1,25-< 2,-5 x ULN)	178 (14 %)	194 (16 %)	21 (1 %)	3 (< 1 %)
	2-4 (> 2,6 x ULN)	84 (7 %)	82 (7 %)	4 (< 1 %)	6 (< 1 %)
Hemoglobina	1 (8,5 - 10 mg/dl)	49 (4 %)	62 (5 %)	56 (4 %)	39 (2 %)
	2-4 (< 9,4 mg/dl)	13 (1 %)	19 (2 %)	28 (2 %)	39 (2 %)
Hemoglobina	1 (1000-1300/mm3)	23 (2 %)	25 (2 %)	208 (13 %)	163 (10 %)
	2-4 (< 750/mm3)	7 (< 1 %)	7 (< 1 %)	73 (5 %)	56 (3 %)

* El fosforo de Grado 1 no fue informado para el ensayo Partners PrEP.

† La clasificación se realiza según los criterios de DAIDS.

4. 9 Sobredosis

En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado en busca de evidencia de toxicidad (ver sección 4.8), y se debe aplicar tratamiento de soporte estándar según sea necesario.

Se puede eliminar hasta el 30 % de la dosis de emtricitabina y aproximadamente el 10 % de la dosis de tenofovir mediante hemodiálisis. No se sabe si la emtricitabina o el tenofovir pueden eliminarse mediante diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos, Código ATC: J05AR03

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos: La emtricitabina es un análogo de nucleósido de citidina. El fumarato de tenofovir disoproxilo se convierte in vivo en tenofovir, un análogo de monofosfato de nucleósido (nucleótido) de adenosina monofosfato.

Tanto la emtricitabina como el tenofovir tienen actividad específica contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2) y el virus de la hepatitis B.

La emtricitabina y el tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar trifosfato de emtricitabina y difosfato de tenofovir, respectivamente. Estudios *in vitro* han demostrado que tanto la emtricitabina como el tenofovir pueden fosforilarse completamente cuando se combinan en células. El trifosfato de emtricitabina y el difosfato de tenofovir inhiben de manera competitiva la transcriptasa inversa del VIH-1, lo que resulta en la terminación de la cadena de ADN.

Tanto el trifosfato de emtricitabina como el difosfato de tenofovir son inhibidores débiles de las polimerasas de ADN mamífero y no hubo evidencia de toxicidad para las mitocondrias *in vitro* e *in vivo*.

Actividad antiviral in vitro: Se observó una actividad antiviral sinérgica con la combinación de emtricitabina y tenofovir *in vitro*.

Se observaron efectos aditivos a sinérgicos en estudios de combinación con inhibidores de la proteasa, y con inhibidores análogos nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH.

Resistencia: Se ha observado resistencia *in vitro* y en algunos pacientes infectados con VIH-1 debido al desarrollo de la mutación M184V/I con emtricitabina o la mutación K65R con tenofovir. No se han identificado otras vías de resistencia a emtricitabina o tenofovir. Los virus resistentes a emtricitabina con la mutación M184V/I fueron resistentes también a lamivudina, pero mantuvieron sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina. La mutación K65R también puede ser seleccionada por abacavir, didanosina o zalcitabina y resulta en una susceptibilidad reducida a estos agentes además de lamivudina, emtricitabina y tenofovir.

Se debe evitar el fumarato de tenofovir disoproxilo en pacientes con VIH-1 que albergan la mutación K65R.

Los pacientes con VIH-1 que expresan tres o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAMs) que incluyen la mutación de la transcriptasa inversa M41L o L210W mostraron una susceptibilidad reducida al fumarato de tenofovir disoproxilo.

Resistencia in vivo (pacientes sin tratamiento antirretroviral previo): En un estudio clínico aleatorizado abierto (GS-01-934) en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, se realizó genotipificación en aislamientos de VIH-1 en plasma de todos los pacientes con ARN de VIH confirmado > 400 copias/ml en las semanas 48, 96 o 144 o en el momento de la interrupción temprana del medicamento del estudio. Hasta la semana 144:

- La mutación M184V/I se desarrolló en 2/19 (10,5 %) de los aislamientos analizados de pacientes en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato/efavirenz y en 10/29 (34,5 %) de los aislamientos analizados del grupo de lamivudina/zidovudina/efavirenz (valor de p < 0,05, prueba exacta de Fisher comparando el grupo de emtricitabina + tenofovir disoproxilo fumarato con el grupo de lamivudina/zidovudina entre todos los sujetos).
- Ningún virus analizado contenía la mutación K65R.
- La resistencia genotípica a efavirenz, predominantemente la mutación K103N, se desarrolló en el virus de 13/19 (68 %) pacientes en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato/efavirenz y en el virus de 21/29 (72 %) pacientes en el grupo comparativo.

Experiencia clínica: En un estudio clínico aleatorizado abierto (GS-01-934), pacientes infectados con VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo recibieron ya sea un régimen diario de emtricitabina, fumarato de tenofovir disoproxilo y efavirenz (n=255) o una combinación fija de lamivudina y zidovudina (Combivir) administrada dos veces al día y efavirenz una vez al día (n=254). Los pacientes en el grupo de emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo recibieron comprimidos de emtricitabina / fumarato de tenofovir disoproxilo y efavirenz desde la semana 96 hasta la semana 144. En el inicio, los grupos aleatorios tenían concentraciones medianas similares de ARN de VIH-1 en plasma (5,02 y 5,00 log10 copias/ml) y recuentos de CD4 (233 y 241 células/mm3). El punto final de eficacia primaria para este estudio fue el logro y mantenimiento de concentraciones confirmadas de ARN de VIH-1 < 400 copias/ml durante 48 semanas. Los análisis de eficacia secundarios durante 144 semanas incluyeron la proporción de pacientes con concentraciones de ARN de VIH-1 < 400 o < 50 copias/ml y el cambio desde el inicio en el recuento de células CD4.

Los datos del punto final primario de 48 semanas mostraron que la combinación de emtricitabina, fumarato de tenofovir disoproxilo y efavirenz proporcionó una eficacia antiviral superior en comparación con la combinación fija de lamivudina y zidovudina (Combivir) con efavirenz, como se muestra en la Tabla 1. Los datos del punto final secundario de 144 semanas también se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Datos de eficacia a las 48 y 144 semanas del estudio GS-01-934 en el cual se administraron emtricitabina, fumarato de tenofovir disoproxilo y efavirenz a pacientes sin tratamiento antirretroviral previo con infección por el VIH-1.

	GS-01-934 Tratamiento durante 48 semanas		GS-01-934 Tratamiento durante 144 semanas	
	Emtricitabina + tenofovir disoproxilo fumarato + efavirenz	Lamivudina + Zidovudina + efavirenz	Emtricitabina + tenofovir disoproxilo fumarato + efavirenz*	Lamivudina + Zidovudina + efavirenz
VIH-1 ARN < 400 copias/ml (TLOVR)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
% de diferencia (95 % CI)	11 % (4 % a 19 %)		13 % (4 % a 22 %)	
VIH-1 ARN < 50 copias/ml (TLOVR)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
Valor de p	0,021**		0,082**	
% de diferencia (95 % CI)	9 % (2 % a 17 %)		8 % (-1 % a 17 %)	
Cambio promedio desde el inicio en el recuento de células CD4 (células/mm3)	+190	+158	+312	+271

Valor de p	0,002	0,089a
Diferencia (95 % CI)	32 (9 a 55)	41 (4 a 79)

* Los pacientes que recibieron emtricitabina, tenofovir disoproxilo fumarato y efavirenz tomaron comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato más efavirenz desde la semana 96 hasta la 144.
** El valor de p se basa en la Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada según el recuento basal de CD4.

TLOVR = Tiempo hasta la Pérdida de la Respuesta Viroológica

a: Prueba de Van Elteren

En un estudio clínico aleatorizado separado (M02-418), ciento noventa adultos sin experiencia previa en tratamiento antirretroviral también fueron tratados una vez al día con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en combinación con lopinavir/ritonavir administrado una o dos veces al día. A las 48 semanas, el 70 % y el 64 % de los pacientes demostraron una carga viral de ARN VIH-1 < 50 copias/ml con los regímenes de lopinavir/ritonavir una vez y dos veces al día, respectivamente. Las variaciones medias en el recuento de células CD4 desde el inicio fueron de +185 células/mm3 y +196 células/mm3 con los regímenes de lopinavir/ritonavir una vez y dos veces al día, de manera respectiva.

La experiencia clínica limitada en pacientes coinfectados con VIH y VHB sugiere que el tratamiento con emtricitabina o tenofovir disoproxilo fumarato en terapia antirretroviral para controlar la infección por VIH también resulta en una reducción en el ADN del VHB (reducción de 3 log10 o de 4 a 5 log10, respectivamente) (ver sección 4.4).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: La bioequivalencia de un comprimido recubierto con película de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato con una cápsula dura de emtricitabina de 200 mg y un comprimido recubierto con película de tenofovir disoproxilo fumarato de 245 mg se estableció después de la administración de una sola dosis a sujetos saludables en ayunas. Después de la administración oral de comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato a sujetos sanos, la emtricitabina y el tenofovir disoproxilo fumarato se absorben rápidamente y el tenofovir disoproxilo fumarato se convierte en tenofovir. Las concentraciones máximas de emtricitabina y tenofovir se observan en el suero dentro de 0,5 a 3,0 horas después de la dosis en estado de ayuno. La administración de comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato con alimentos resultó en un retraso de aproximadamente tres cuartos de hora en alcanzar las concentraciones máximas de tenofovir y aumentos en el AUC y C_{máx} de tenofovir de aproximadamente el 35 % y el 15 %, respectivamente, cuando se administraron con una comida rica en grasas o ligera, en comparación con la administración en ayunas. Para optimizar la absorción de tenofovir, se recomienda tomar los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato con alimentos.

Distribución: Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución de la emtricitabina y el tenofovir fue aproximadamente de 1.4 l/kg y 800 ml/kg, respectivamente. Después de la administración oral de emtricitabina o tenofovir disoproxilo fumarato, la emtricitabina y el tenofovir se distribuyen ampliamente en todo el cuerpo. La unión *in vitro* de la emtricitabina a las proteínas plasmáticas humanas fue < 4 % e independiente de la concentración en el rango de 0.02 a 200 µg/ml. La unión *in vitro* de tenofovir a las proteínas plasmáticas o del suero fue menor al 0.7 % y 7.2 %, respectivamente, en el rango de concentración de tenofovir de 0.01 a 25 µg/ml.

Biotransformación: Hay un metabolismo limitado de la emtricitabina. La biotransformación de la emtricitabina incluye la oxidación del grupo tiol para formar los diastereómeros 3'-sulfoxido (aproximadamente el 9 % de la dosis) y la conjugación con ácido glucurónico para formar el 2'- O-glucuronido (aproximadamente el 4 % de la dosis). Los estudios *in vitro* han determinado que ni el tenofovir disoproxilo fumarato ni el tenofovir son sustratos de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Ni la emtricitabina ni el tenofovir inhibieron *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas del CYP450 humano involucradas en la biotransformación de medicamentos. Además, la emtricitabina no inhibió la uridina-5'- difosfoglucuronil transferasa, la enzima responsable de la glucuronidación.

Eliminación: La emtricitabina se excreta principalmente por los riñones, con recuperación completa de la dosis en orina (aproximadamente el 86 %) y heces (aproximadamente el 14 %). El trece por ciento de la dosis de emtricitabina se recuperó en orina como tres metabolitos. La depuración sistémica de la emtricitabina promedió 307 ml/min. Después de la administración oral, la vida media de eliminación de la emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

El tenofovir se excreta principalmente por el riñón mediante filtración y un sistema de transporte tubular activo, con aproximadamente el 70-80 % de la dosis excretada sin cambios en la orina después de la administración intravenosa. La depuración aparente de tenofovir tuvo un promedio de aproximadamente 307 ml/min. Se ha estimado que la depuración renal es de aproximadamente 210 ml/min, lo que supera la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa es una parte importante de la eliminación de tenofovir. Después de la administración oral, la vida media de eliminación de tenofovir es de aproximadamente 12 a 18 horas.

Edad, género y etnia: Las farmacocinéticas de la emtricitabina y del tenofovir son similares en pacientes masculinos y femeninos. En general, las farmacocinéticas de la emtricitabina en lactantes, niños y adolescentes (de 4 meses a 18 años) son similares a las observadas en adultos. No se han realizado estudios farmacocinéticos con tenofovir en niños y adolescentes (menores de 18 años). No se han realizado estudios farmacocinéticos con emtricitabina o tenofovir en personas mayores (mayores de 65 años).

Insuficiencia renal: Las farmacocinéticas de la emtricitabina y del tenofovir después de la administración concomitante de preparaciones separadas o como comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis única de emtricitabina de 200 mg o tenofovir disoproxilo de 245 mg a pacientes no infectados por el VIH con diferentes grados de insuficiencia renal. El grado de insuficiencia renal se definió según el aclaramiento de creatinina basal (CrCl) (función renal normal cuando CrCl > 80 ml/min; deterioro leve con CrCl = 50-79 ml/min; deterioro moderado con CrCl = 30-49 ml/min y deterioro grave con CrCl = 10-29 ml/min).

La exposición al fármaco media (% CV) de la emtricitabina aumentó de 12 (25 %) µg.h/ml en sujetos con función renal normal a 20 (6 %) µg.h/ml, 25 (23 %) µg.h/ml y 34 (6 %) µg.h/ml en pacientes con deterioro renal leve, moderado y grave, respectivamente.

La exposición al fármaco media (% CV) del tenofovir aumentó de 2185 (12 %) ngh/ml en pacientes con función renal normal a 3064 (30 %) ngh/ml, 6009 (42 %) ngh/ml y 15.985 (45 %) ngh/ml en pacientes con deterioro renal leve, moderado y grave, respectivamente.

El aumento del intervalo de dosis para los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato en pacientes con deterioro renal moderado se espera que resulte en concentraciones plasmáticas máximas más altas y niveles C_{min} **más bajos en comparación con pacientes con función renal normal. Las implicaciones clínicas de esto son desconocidas.**

En el caso de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requieren hemodiálisis, las exposiciones al fármaco entre diálisis aumentaron sustancialmente durante 72 horas a 53 (19 %) µg/h/ml de emtricitabina y durante 48 horas a 42.857 (29 %) ngh/ml de tenofovir.

Se recomienda modificar el intervalo de dosis para los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min. Los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato no son adecuados para pacientes con CrCl < 30 ml/min o para aquellos en hemodiálisis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática: Las farmacocinéticas de los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, es poco probable que se requiera un ajuste de dosis para los comprimidos de emtricitabina / tenofovir disoproxilo fumarato en pacientes con insuficiencia hepática.

Las farmacocinéticas de emtricitabina no se han estudiado en sujetos no infectados por el VHB con diversos grados de insuficiencia hepática. En general, las farmacocinéticas de emtricitabina en sujetos infectados por el VHB fueron similares a las de sujetos sanos y a las de sujetos infectados por el VIH.

Se administró una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxilo a pacientes no infectados por el VIH con diversos grados de insuficiencia hepática, según la clasificación Child-Pugh-Turcotte (CPT). Las farmacocinéticas del tenofovir no se alteraron de forma sustancial en sujetos con insuficiencia hepática, lo que sugiere que no se requiere ajuste de dosis en estos sujetos. Las medias (% CV) de los valores de C_{máx} y AUC de tenofovir fueron de 223 (34,8 %) ng/ml y 2.050 (50,8 %) ngh/ml, respectivamente, en sujetos normales en comparación con 289 (46,0 %) ng/ml y 2.310 (43,5 %) ngh/ml en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 305 (24,8 %) ng/ml y 2.740 (44,0 %) ngh/ml en sujetos con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos sobre la emtricitabina no revelan riesgos especiales para los humanos según estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas y genotoxicidad. La emtricitabina no mostró ningún potencial carcinogénico en estudios a largo plazo de carcinogenicidad oral en ratones y ratas.

Los estudios preclínicos de fumarato de tenofovir disoproxilo realizados en ratas, perros y monos revelaron efectos en órganos diana en el tracto gastrointestinal, riñón, hueso y una disminución en la concentración sérica de fosfato. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y una reducción en la densidad mineral ósea (ratas y perros). Los hallazgos en los estudios con ratas y monos indicaron que hubo una disminución relacionada con la sustancia en la absorción intestinal de fosfato con una reducción secundaria potencial en la densidad mineral ósea. Los mecanismos de estas toxicidades no se comprenden por completo.

Los estudios convencionales de toxicidad reproductiva/desarrollo con emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo no revelaron riesgos especiales para los humanos.

El fumarato de tenofovir disoproxilo fue positivo en dos de tres estudios *in vitro* de genotoxicidad, pero negativo en el ensayo de micronúcleos *in vivo*. El fumarato de tenofovir disoproxilo no mostró ningún potencial carcinogénico en un estudio a largo plazo de carcinogenicidad oral en ratas. Un estudio a largo plazo de carcinogenicidad oral en ratones mostró una baja incidencia de tumores duodenales, considerados probablemente relacionados con concentraciones locales elevadas en el tracto gastrointestinal a una dosis de 600 mg/kg/día. Aunque el mecanismo de formación de tumores es incierto, es poco probable que los hallazgos sean relevantes para los humanos.

La combinación de emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo fue positiva en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón, con resultados comparables a los obtenidos para el fumarato de tenofovir disoproxilo solo. La combinación de emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo fue negativa en el ensayo de mutación reversa bacteriana (ensayo de Ames).

Un estudio de un mes en perros utilizando la combinación de emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo no encontró exacerbación de efectos toxicológicos en comparación con los componentes por separado.

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa monohidratada, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, dióxido de titanio, triacetina e hipromelosa.

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Vida útil

24 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

No almacenar por encima de 30 °C. Almacenar en el envase original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco bien cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de HDPE que contiene 30 comprimidos.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

No hay requisitos especiales.

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

Aurobindo Pharma Limited



AUROBINDO

Fabricado por:

Aurobindo Pharma Limited
Unit-III Survey No 313, 314
Bachupally, Bachupally Mandal
Medchal-Malkajgiri District
Telangana State, India.

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO: 06/2025

POM

NDC 65862-354-30

Número de registro en Botsuana: BOT1502825

Número de registro en NAFDAC: A4-5095

Número de registro en Tanzania: TZ10H094

Número de registro en Zambia: 127/074

Número de registro en Mozambique: 2516

Número de registro en Ruanda: XXXX

Prospecto: Informação Para EL Paciente
“Comprimidos de Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Disoproxilo Fumarato 300 mg”

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento.

- Conserve este folheto, pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico
- Este medicamento foi receitado apenas para si e não deve dá-lo a outros. Pode ser-lhes prejudicial, mesmo que os sintomas de doença sejam os mesmos que os seus.

Neste folheto:

1. O que é emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos e para que é utilizado?
2. O que precisa de saber antes de tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos
3. Como tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos
4. Possíveis efeitos indesejáveis de emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato comprimidos
5. Como conservar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos
6. Outras informações

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg Comprimidos

Cada comprimido revestido por película de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato contém 200 mg de emtricitabina e 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil.

Os restantes ingredientes são celulose microcristalina, croscarmellose sódica, lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, dióxido de titânio, triacetina e hipromelose.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos são revestidos por película, brancos a esbranquiçados, em forma de cápsula modificada, com a gravação “1” numa das faces e “37” na outra face.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos:

M/s Aurobindo Pharma Ltd
 Telangana State, India.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato são fabricados por:

Unit III, Survey No. 313 & 314,
 Bachupally, Bachupally Mandal,
 Medchal-Malkajgiri District,
 Telangana State, Índia.

O QUE É EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO COMPRIMIDOS E PARA QUE É UTILIZADO

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos é um tratamento para a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em adultos com idade igual ou superior a 18 anos.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos contém duas substâncias ativas, emtricitabina e tenofovir disoproxil.

Ambas estas substâncias ativas são medicamentos *antirretrovirais* que são utilizados para tratar a infeção pelo VIH. A emtricitabina é um *inibidor nucleotídico da transcriptase reversa* e o tenofovir é um *inibidor nucleotídico da transcriptase reversa*. No entanto, ambos são geralmente conhecidos como INTRs e funcionam interferindo no funcionamento normal de uma enzima (transcriptase reversa) que é essencial para a reprodução do vírus. Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos devem ser sempre utilizados em combinação com outros medicamentos para tratar a infeção pelo VIH. Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos pode ser administrado em vez da emtricitabina e do tenofovir disoproxil utilizados separadamente nas mesmas doses.

Este medicamento não é uma cura para a infeção pelo VIH. Enquanto estiver a tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, poderá ainda desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção pelo VIH. Também pode transmitir o vírus a outras pessoas, por isso é importante tomar precauções para evitar infetar outras pessoas.

Com práticas sexuais seguras em todos os momentos, para reduzir o risco de contrair o VIH-1 em homens que têm relações sexuais com homens que correm alto risco de serem infetados pelo VIH-1 através do sexo, e em casais heterossexuais em que um dos parceiros tem VIH-1 e o outro não. A tal chama-se de Profilaxia Pré-Exposição ou PrEP.

O QUE PRECISA DE SABER ANTES DE TOMAR EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO COMPRIMIDOS

Não tome emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos

- **Se tem alergia (hipersensibilidade)** à emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato ou qualquer outro componente de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos listados no final deste folheto.

Se isto se aplica a si, informe imediatamente o seu médico

Tenha especial cuidado com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos

- **Informe o seu médico se tem doença renal ou se as análises demonstraram problemas com os seus rins.** Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos podem afetar os seus rins. Antes de iniciar o tratamento, o seu médico pode solicitar análises de sangue para avaliar a função renal e aconselhar a tomar os comprimidos com menor frequência. O seu médico também pode solicitar análises de sangue durante o tratamento para monitorizar os seus rins.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos geralmente não são tomados com outros medicamentos que possam causar danos aos rins (ver Tomar outros medicamentos). Se tal for inevitável, o seu médico irá monitorizar a sua função renal uma vez por semana.

- **Fale com o seu médico caso tenha mais de 65 anos.** Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos não foram estudados em doentes com mais de 65 anos de idade. Se for mais velho e lhe for receitado emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, o seu médico irá monitorizar cuidadosamente.
- **Não administre emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a crianças e adolescentes** menores de 18 anos de idade.
- **Fale com o seu médico caso tenha antecedentes de doença hepática, incluindo hepatite.** Os doentes doença hepática, incluindo hepatite crónica B ou C, que são tratados com antirretrovirais, têm maior risco de complicações hepáticas graves e potencialmente fatais. Caso tenha infeção por hepatite B, o seu médico irá considerar cuidadosamente o melhor regime de tratamento para si. Ambas as substâncias ativas de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos apresentam alguma atividade contra o vírus da hepatite B, embora não estejam aprovadas para o tratamento da infeção por hepatite B. Se tem um antecedentes de doença hepática ou infeção crónica por hepatite B, o seu médico pode realizar análises de sangue para monitorizar a sua função hepática.

- **Assim que começar a tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, esteja atento a possíveis sinais de acidose láctica.** Os medicamentos que contêm análogos de nucleosídeos, incluindo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, podem causar acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue), juntamente com aumento do fígado. Respiração profunda e rápida, sonolência e sintomas inespecíficos como náuseas, vómitos e dor de estômago podem indicar o desenvolvimento de acidose láctica.

Este efeito indesejável raro mas grave tem sido fatal ocasionalmente. A acidose láctica ocorre com maior frequência em mulheres, principalmente se tiverem excesso de peso. Se tem doença hepática, também pode estar em maior risco de contrair essa condição. Enquanto estiver a ser tratado com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, o seu médico irá monitorizar de perto para detetar quaisquer sinais de que possa estar a desenvolver acidose láctica.

Outras precauções

As terapêuticas antirretrovirais combinadas (incluindo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos) podem aumentar o açúcar no sangue, aumentar a gordura no sangue (hiperlipemia), causar alterações na gordura corporal e resistência à insulina (ver secção 4, *Possíveis efeitos indesejáveis*).

Se sofre de diabetes, tem excesso de peso ou tem colesterol alto, fale com o seu médico.

Esteja atento a infeções. Se tiver infeção avançada por VIH (SIDA) e tiver uma infeção, poderá desenvolver sintomas de infeção e inflamação ou agravamento dos sintomas de uma infeção existente assim que o tratamento com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos for iniciado. Estes sintomas podem indicar que o seu sistema imunitário melhorado está a combater a infeção. Esteja atento a sinais de inflamação ou infeção logo após começar a toma de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos. Caso observe sinais de inflamação ou infeção, **informe imediatamente o seu médico.**

Problemas ósseos. Alguns doentes em associação de terapêutica antirretroviral podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada pela perda de fornecimento de sangue ao osso). A duração da associação da terapêutica antirretroviral, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, índice de massa corporal elevado, entre outros, podem ser alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento dessa doença.

Os sinais de osteonecrose são rigidez articular, dores (especialmente no quadril, joelho e ombro) e dificuldade de movimento. Se notar quaisquer sintomas destes sintomas informe o seu médico.

Tomar outros medicamentos

Não deve tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos se já estiver a tomar outros medicamentos que contenham emtricitabina, tenofovir disoproxil, lamivudina ou zalcitabina.

Por favor, informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

É especialmente importante informar o seu médico se estiver a tomar outros medicamentos que possam danificar os seus rins.

Tais incluem:

- aminoglicosídeos (para infeção bacteriana)
- anfotericina B (para infeção fúngica)
- foscarnet (para infeção viral)
- ganciclovir (para infeção viral)
- pentamidina (para infeções)
- vancomicina (para infeção bacteriana)
- interleucina-2 (para tratar cancro)
- cidofovir (para infeção viral)

- **Outros medicamentos contendo didanosina (para infeção pelo VIH):** Tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos com outros medicamentos antivirais que contêm didanosina pode aumentar os níveis de didanosina no sangue e reduzir a contagem de células CD4. Raramente, foi notificada inflamação do pâncreas e acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue), a qual causou morte, quando medicamentos contendo tenofovir disoproxil fumarato e didanosina foram tomados em conjunto. O seu médico irá considerar cuidadosamente se deve tratá-lo com uma combinação de tenofovir e didanosina.

Não interrompa o tratamento sem consultar o seu médico.

Tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos com alimentos e bebidas

- **Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos devem ser tomados com alimentos** (por ex., uma refeição ou um lanche).

Gravidez e amamentação

Fale com o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.

- **Não deve tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos durante a gravidez** exceto se for especificamente discutido com o seu médico. Não existem dados clínicos sobre a utilização de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos em mulheres grávidas e normalmente não é utilizado exceto se for absolutamente necessário.
- Se é uma mulher que pode engravidar durante o tratamento com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, deve utilizar um método contraceptivo eficaz para evitar engravidar.
- Se engravidar ou planeia engravidar, deve entrar em contato com seu médico para discutir os potenciais benefícios e riscos do tratamento antirretroviral para si e para a sua criança.

Se tomou emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos durante a gravidez, o seu médico poderá solicitar análises de sangue regulares e outros exames complementares de diagnóstico para monitorizar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram INTRs durante a gravidez, o benefício da proteção contra o VIH superou o risco de efeitos indesejáveis.

- **Não amamente durante o tratamento com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos.** Ainda não se sabe se as substâncias ativas deste medicamento passam para o leite materno humano.
- Se for uma mulher com VIH, recomenda-se que não amamente, para evitar transmitir o vírus ao bebé através do leite materno.

Condução de veículos ou utilização de máquinas

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos podem causar tonturas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, não conduza e não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos

Informe o seu médico se é intolerante à lactose ou a outros açúcares.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos contém lactose monoidratada. Se sabe que é intolerante à lactose, ou se lhe foi dito que tem intolerância a qualquer outro açúcar, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO COMPRIMIDOS

- Tome emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos sempre exatamente como indicado pelo seu médico,

Deve verificar com o seu médico se não tiver certeza.

A dose habitual:

- Adultos: um comprimido ao dia com alimentos (por ex., uma refeição ou um lanche).
- Não utilizar em crianças e adolescentes

Se tiver dificuldade em engolir, pode usar a ponta de uma colher para esmagar o comprimido. Em seguida, misture o pó com cerca de 100 ml (meio copo) de água, sumo de laranja ou sumo de uva e beba imediatamente.

- Tome sempre a dose recomendada pelo seu médico. Tal é para garantir que o seu medicamento é totalmente eficaz e para reduzir o risco de desenvolver resistência ao tratamento. Não altere a dose a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer.
- Se tem problemas renais, o seu médico poderá aconselhar a tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos com menos frequência.
- Se o seu médico decidir parar um dos componentes de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos ou alterar a dose de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, poderá receber emtricitabina e/ou tenofovir separadamente em vez do medicamento de associação ou outros medicamentos para o tratamento da infeção pelo VIH.
- O seu médico irá receitar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos com outros medicamentos antirretrovirais.

Consulte os folhetos informativos dos restantes antirretrovirais para obter orientação sobre como tomar esses medicamentos.

Se tomar mais emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos do que deveria

Se acidentalmente tomar demasiados emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, contate o seu médico ou o serviço de urgência mais próximo para aconselhamento. Mantenha o frasco de comprimidos consigo para que possa descrever facilmente o que tomou.

Se esquecer de tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos

É importante não esquecer uma dose de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos.

Se esquecer uma dose de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, tome-os assim que puder e em seguida tome a próxima dose no horário normal.

Se estiver quase na hora da próxima dose de qualquer forma, não tome a dose esquecida. Espere e tome a próxima dose no horário habitual. Não tome uma dose dupla para compensar o comprimido esquecido.

Se vomitar a menos de 1 hora depois de tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, tome outro comprimido. Não precisa de tomar outro comprimido caso vomite 1 hora depois de tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos.

Se parar de tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos

- Interromper o tratamento com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos pode reduzir a eficácia da terapêutica anti-VIH recomendada pelo seu médico. Fale com o seu médico antes de parar de tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos por qualquer motivo, especialmente se tiver quaisquer efeitos indesejáveis ou se tiver outra doença. Contate o seu médico antes de reiniciar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos
- Se tem infeção de VIH e hepatite B, é especialmente importante não interromper o tratamento com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos sem antes falara com o seu médico. Alguns doentes tiveram análises de sangue ou sintomas que indicaram que a sua hepatite piorou após interromperem os emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos. Pode precisar de análises de sangue durante vários meses após interromper o tratamento.

Informe imediatamente o seu médico sobre sintomas novos ou incomuns após interromper o tratamento, especialmente sintomas associados à infeção por hepatite B.

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

4. POSSÍVEIS EFEITOS INDESEJÁVEIS

Como todos os medicamentos, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico sobre qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Efeitos indesejáveis muito frequentes

(Estes podem afetar pelo menos 10 em cada 100 doentes tratados)

- tonturas, dores de cabeça, diarreia, sentir-se enjoado (náuseas), estar enjoado (vómitos)
- dor e fraqueza muscular (se os níveis de creatina quinase no sangue estiverem aumentados)

As análises também podem mostrar:

- diminuição do fosfato no sangue

Efeitos indesejáveis frequentes

(Estes podem afetar pelo menos 1 a 10 em cada 100 doentes tratados)

- dor, dor de estômago
- dificuldade em dormir, sonhos anormais
- problemas de digestão que resultam em desconforto após as refeições, flatulência
- erupções cutâneas (incluindo pintas ou manchas vermelhas, por vezes com bolhas e inchaço da pele), que podem ser reações alérgicas, comichão, alterações na cor da pele, incluindo escurecimento da pele em manchas
- outras reações alérgicas, como respiração ofegante, inchaço ou sensação de tontura
- sentir-se fraco

As análises também podem mostrar:

- valores baixos de glóbulos brancos (uma redução do número de glóbulos brancos pode tornar mais propenso a infeções)
- aumento de triglicérideos (ácidos gordos), bÍlis ou açúcar no sangue
- problemas de fígado e pâncreas

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

(Estes podem afetar pelo menos 1 em cada 1.000 doentes tratados, mas menos de 1 em cada 100 doentes tratados)

anemia (número de glóbulos vermelhos baixo)

Efeitos indesejáveis raros

(Estes podem afetar pelo menos 1 em cada 10.000 doentes tratados, mas menos de 1 em cada 1.000 doentes tratados)

- aumento da creatinina no seu sangue

- acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue, um efeito secundário raro que pode ser fatal). Os seguintes efeitos secundários podem ser sinais de acidose láctica:

respiração profunda e rápida

sonolência

sensação de enjoo (náuseas), estar enjoado (vómitos) e dor no estomago

Se pensa que pode ter acidose láctica, entre em contato com seu médico imediatamente.

- dor no abdómen (barriga) causada por inflamação do pâncreas
- alterações na urina e dores nas costas causadas por problemas renais, incluindo insuficiência renal.

Efeitos indesejáveis muito raros

(Estes podem afetar menos do que 1 em cada 10.000 doentes tratados)

- falta de ar
- pele ou olhos amarelos, comichão ou dor no abdómen (barriga) causada por inflamação do fígado

As análises também podem mostrar:

- danos às células dos túbulos renais

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Também pode sentir dor ou fraqueza muscular e amolecimento dos ossos (ambos associados a problemas renais), inflamação dos rins, urinar muito e sentir sede.

As crianças às quais foi administrada emtricitabina, um dos componentes dos Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, também apresentaram anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos), frequentemente, e alterações na cor da pele, incluindo escurecimento da pele em manchas, muito frequentemente. Se a produção de glóbulos vermelhos for reduzida, a criança pode ter sintomas de cansaço ou falta de ar.

A terapêutica antirretroviral combinada (como emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos) pode alterar a forma do seu corpo, alterando a forma como a gordura corporal é distribuída. Pode perder gordura nas pernas, braços e rosto; ganhar gordura ao redor do abdómen (barriga) e órgãos internos; obter seios maiores ou caroços de gordura na nuca (“bossa de búfalo”). A causa e os efeitos de saúde a longo prazo destas condições não são conhecidos.

A associação de terapêutica antirretroviral também pode causar hiperlipemia (aumento de gorduras no sangue) e resistência à insulina. O seu médico irá realizar análises para estas alterações.

Caso algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

5. COMO CONSERVAR EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO COMPRIMIDOS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem externa após {VAL}. A data de validade refere-se ao último dia desse mês.

Conservar na embalagem original para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

Os medicamentos não devem ser eliminados através da canalização ou resíduos domésticos. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não são necessários. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor, contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

“Se você observar algum efeito secundário com a utilização deste medicamento, por favor, notificar imediatamente através da internet para o seguinte endereço de e-mail: farmacovigilance@aurobindo.com”.

Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor, contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi aprovado pela última vez em 06/2025

1 NOM DU PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI

Comprimés d'emtricitabine 200 mg et de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil contient 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil équivalant à 245 mg de ténofovir disoproxil.

Pour les excipients, voir section 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil sont des comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, en forme de gélule modifiée, portant l'inscription «I» sur une face et «37» sur l'autre.

4 PARTICULARITÉS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

4.1.1 Traitement de l'infection par le VIH-1

Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil sont une association à dose fixe d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Ils sont indiqués dans la thérapie antirétrovirale combinée pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1.

La démonstration du bénéfice de l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement antirétroviral repose uniquement sur des études réalisées chez des patients naïfs de traitement (voir section 5.1).

4.1.2 Prophylaxie pré-exposition

Les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont indiqués en association avec des pratiques sexuelles sûres dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition (PrEP) visant à réduire le risque d'infection par le VIH-1 contractée par voie sexuelle chez les adultes à haut risque. Cette indication est basée sur des essais cliniques menés chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSR) à haut risque d'infection par le VIH-1 et chez des couples hétérosexuels sérodiscordants.

Lorsque l'on envisage d'utiliser les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la prophylaxie pré-exposition, les facteurs suivants peuvent aider à identifier les personnes à haut risque :

- a un ou plusieurs partenaires dont on sait qu'ils sont infectés par le VIH-1, ou à des activités sexuelles dans une zone à forte prévalence ou dans un réseau social, et présente une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :
- utilisation irrégulière ou inexistante du préservatif
- le diagnostic des infections sexuellement transmissibles
- l'échange de relations sexuelles contre des marchandises (argent, nourriture, logement ou drogues)
- consommation de drogues illicites ou dépendance à l'alcool
- incarcération
- partenaire(s) dont le statut VIH-1 est inconnu et qui présente(nt) l'un des facteurs énumérés ci-dessus

Lorsqu'ils prescrivent des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil pour la prophylaxie pré-exposition, les prestataires de soins de santé doivent :

- prescrire les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une stratégie de prévention globale, car les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas toujours efficaces pour prévenir l'acquisition de l'infection par le VIH-1 (voir section 4.4).
- conseiller à toutes les personnes non infectées de respecter strictement le schéma posologique recommandé pour les comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, car l'efficacité des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil dans la réduction du risque d'acquisition du VIH-1 est fortement corrélée à l'observance, comme l'ont montré les concentrations mesurables du médicament dans les essais cliniques (voir section 4.4) -.
- confirmer un test VIH-1 négatif immédiatement avant de commencer à prendre des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une indication de PrEP. En cas de symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë et de suspicion d'exposition récente (<1 mois), retarder le début de la PrEP d'au moins un mois et reconfirmer le statut VIH-1 ou utiliser un test comme aide au diagnostic de l'infection par le VIH-1, y compris l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1 (voir section 4.4.). (Voir section 4.4)
- effectuer un dépistage de l'infection par le VIH-1 au moins une fois tous les 3 mois pendant qu'ils prennent des comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une PrEP.

4.2 Posologie et mode d'administration

4.2.1 Dose recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 :

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Adultes : La dose recommandée de comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil est d'un comprimé, à prendre par voie orale, une fois par jour. Afin d'optimiser l'absorption du ténofovir, il est recommandé de prendre les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil avec de la nourriture. Même un repas léger améliore l'absorption du ténofovir contenu dans le comprimé combiné (voir section 5.2).

Lorsque l'interruption du traitement par l'un des composants des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil est indiquée ou lorsqu'une modification de la dose est nécessaire, des préparations séparées d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont disponibles.

Veuillez-vous référer au résumé des caractéristiques du produit pour ces médicaments.

Enfants et adolescents : Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance des données relatives à la sécurité et à l'efficacité (voir section 5.2).

Personnes âgées : On ne dispose pas de données permettant de recommander une dose pour les patients âgés de plus de 65 ans. Cependant, aucun ajustement de la dose journalière recommandée pour les adultes ne devrait être nécessaire, sauf en cas d'insuffisance rénale avérée.

Insuffisance rénale : L'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir peut être significativement augmentée lorsque les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil sont administrés à des patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, car l'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par excrétion rénale.

Des données limitées issues d'études cliniques soutiennent l'administration d'une dose quotidienne unique de fumarate de ténofovir disoproxil avec de l'emtricitabine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min). Un ajustement de l'intervalle posologique des comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est toutefois nécessaire chez tous les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min). Les recommandations d'ajustement de l'intervalle posologique pour cette population ci-dessous sont basées sur la modélisation des données pharmacocinétiques d'une dose unique chez des sujets non infectés par le VIH présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Aucune donnée de sécurité ou d'efficacité n'est disponible chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min et qui ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil avec de l'emtricitabine en utilisant cet ajustement de l'intervalle posologique. Par conséquent, la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (voir section 4.4).

Clairance de la créatinine (ml/min)*		
	50-80	30-49
Intervalle de dosage recommandé	Toutes les 24 heures (aucun ajustement n'est nécessaire)	Toutes les 48 heures

* Calculé à partir du poids corporel idéal (maigre)

Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et pour les patients nécessitant une hémodialyse, étant donné qu'il n'est pas possible de réduire la dose de manière appropriée avec l'association de comprimés.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil et de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La pharmacocinétique du ténofovir a été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et aucun ajustement de la dose de fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire chez ces patients. Compte tenu du métabolisme hépatique minimal et de la voie d'élimination rénale de l'emtricitabine, il est peu probable qu'un ajustement de la dose des comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Si les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil sont arrêtés chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (voir section 4.4).

Mode d'administration

Si les patients ont des difficultés à avaler, les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil peuvent être désintégrés dans environ 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin et pris immédiatement.

4.2.2 Dose recommandée pour la prophylaxie pré-exposition

La dose de comprimés d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil chez les adultes non infectés par le VIH-1 est d'un comprimé (contenant 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil) une fois par jour, à prendre par voie orale avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications :

Hypersensibilité aux substances actives emtricitabine, ténofovir, fumarate de ténofovir disoproxil ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d’emploi

Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil ne doivent pas être administrés en même temps que d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) ou d'autres analogues de la cytidine, tels que la lamivudine et la zalcitabine (voir section 4.5).

Triple thérapie nucléotidique : Des rapports ont fait état d'un taux élevé d'échec virologique et de l'émergence d'une résistance à un stade précoce lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil était associé à la lamivudine et à l'abacavir ainsi qu'à la lamivudine et à la didanosine dans le cadre d'un régime à une prise par jour. La lamivudine et l'emtricitabine présentent d'étroites similitudes structurales et des similitudes au niveau de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique de ces deux agents. Par conséquent, les mêmes problèmes peuvent se poser si les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil sont administrés avec un troisième analogue nucléotidique.

Les patients recevant des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil ou tout autre traitement antirétroviral peuvent continuer à développer des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le VIH, et doivent donc rester sous surveillance clinique étroite par des médecins expérimentés dans le traitement des patients atteints de maladies associées au VIH.

Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux, y compris les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, n'ont pas prouvé leur capacité à prévenir le risque de transmission du VIH à d'autres personnes par contact sexuel ou par contamination sanguine. Des précautions appropriées doivent continuer à être prises.

Insuffisance rénale : L'emtricitabine et le ténofovir sont principalement excrétés par les reins par une combinaison de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active. Des cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance rénale, d'élévation de la créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris le syndrome de Fanconi) ont été rapportés lors de l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (voir section 4.8).

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'instauration du traitement par emtricitabine / comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil et de contrôler la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) toutes les quatre semaines au cours de la première année, puis tous les trois mois. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale doit être envisagée.

Prophylaxie pré-exposition :

L'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil pour une indication de PrEP ne doivent pas être utilisés chez les personnes non infectées par le VIH-1 dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min. Si une diminution de la clairance de la créatinine est observée chez des personnes non infectées lors de l'utilisation de la emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil pour la PrEP, évaluer les causes potentielles et réévaluer les risques et bénéfices potentiels de la poursuite de l'utilisation (voir section 4.2.2).

L'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir peut être nettement augmentée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère et un ajustement de l'intervalle posologique est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2).

La sécurité et l'efficacité des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min n'ont pas été établies et le bénéfice potentiel du traitement par emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil doit donc être évalué par rapport au risque potentiel de toxicité rénale. Une surveillance attentive des signes de toxicité, tels que la détérioration de la fonction rénale, et des changements de la charge virale est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante, une fois que les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil ont été introduits à des intervalles de dosage prolongés. Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min ou chez les patients nécessitant une hémodialyse, car les modifications de dose requises pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ne peuvent pas être réalisées avec les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil (voir section 4.2).

Si le phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est réduite à < 50 ml/min chez tout patient recevant les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, la fonction rénale doit être réévaluée dans un délai d'une semaine, en mesurant notamment les concentrations de glucose sanguin, de potassium sanguin et de glucose urinaire (voir rubrique 4.8, tubulopathie proximale). L'intervalle entre les doses d'emtricitabine / comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil doit être ajusté si la clairance de la créatinine est réduite à < 50 ml/min (voir rubrique 4.2). L'interruption du traitement par emtricitabine / comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil doit également être envisagée chez les patients présentant une diminution de la clairance de la créatinine à < 50 ml/min ou une diminution du phosphate sérique à < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

L'utilisation des comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation simultanée ou récente d'un médicament néphrotoxique (voir section 4.5).

Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil doivent être évités chez les patients expérimentés en matière d'antirétroviraux et porteurs de la mutation K65R du VIH-1 (voir section 5.1).

Dans une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le fumarate de ténofovir disoproxil à la stavudine en association avec la lamivudine et l'éfavirenz chez des patients naïfs d'antirétroviraux, de légères diminutions de la densité minérale osseuse de la hanche et de la colonne vertébrale ont été observées dans les deux groupes de traitement. Les diminutions de la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale et les modifications des biomarqueurs osseux par rapport aux valeurs initiales étaient significativement plus importantes dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil à 144 semaines. Les diminutions de la densité minérale osseuse de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation du risque de fractures ou de preuves d'anomalies osseuses cliniquement pertinentes au cours des 144 semaines. En cas de suspicion d'anomalies osseuses, il convient de consulter un médecin.

Les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C : Les patients atteints d'une hépatite B ou C chronique et traités par antirétroviraux présentent un risque accru d'effets indésirables hépatiques graves et potentiellement mortels.

Les médecins doivent se référer aux directives actuelles de traitement du VIH pour une prise en charge optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB).

En cas de traitement antiviral concomitant pour l'hépatite B ou C, veuillez également vous référer au résumé des caractéristiques du produit correspondant à ces médicaments.

La sécurité et l'efficacité des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été établies pour le traitement de l'infection chronique par le VHB. L'emtricitabine et le ténofovir, pris individuellement ou en association, ont montré une activité contre le VHB dans des études pharmacodynamiques (voir section 5.1). Une expérience clinique limitée suggère que l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ont une activité anti-VHB lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'une thérapie antirétrovirale combinée pour contrôler l'infection par le VIH.

Des exacerbations de l'hépatite peuvent survenir chez les patients infectés par le VIH et co-infectés par le VHB après l'arrêt du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil. De telles exacerbations ont été observées après l'arrêt du traitement par emtricitabine chez des patients infectés par le VHB sans infection concomitante par le VIH et ont été détectées principalement par des élévations de l'alanine aminotransférase (ALT) sérique en plus de la ré-émergence de l'ADN du VHB. Chez certains de ces patients, la réactivation du VHB a été associée à une maladie hépatique plus grave, y compris une décompensation et une insuffisance hépatique. Les patients infectés par le VIH et co-infectés par le VHB doivent faire l'objet d'un suivi clinique et biologique étroit pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement par les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil. Les données sont insuffisantes pour déterminer si la reprise du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil ou l'emtricitabine modifie l'évolution des exacerbations de l'hépatite après le traitement.

Maladie du foie : La sécurité et l'efficacité des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents importants. La pharmacocinétique des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil et des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas connue et emtricitabine n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La pharmacocinétique du ténofovir a été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique et aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez ces patients. Compte tenu du métabolisme hépatique minimal et de la voie d'élimination rénale de l'emtricitabine, il est peu probable qu'un ajustement de la dose d'emtricitabine / comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir section 5.2).

Les patients présentant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique active, présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement antirétroviral combiné et doivent être surveillés conformément aux pratiques habituelles. En cas de signes d'aggravation de la maladie hépatique chez ces patients, l'interruption ou l'arrêt du traitement doit être envisagé.

<i>Acidose lactique</i> : Une acidose lactique, généralement associée à une stéatose hépatique, a été rapportée lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques. Les premiers symptômes (hyperlactatémie symptomatique) comprennent des symptômes digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), un malaise non spécifique, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou des symptômes neurologiques (y compris une faiblesse motrice). L'acidose lactique a un taux de mortalité élevé et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale. L'acidose lactique survient généralement après quelques mois ou plusieurs mois de traitement. Le traitement par analogues nucléosidiques doit être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie progressive ou d'élévation rapide des taux d'aminotransférases. La prudence est de mise lors de l'administration d'analogues nucléosidiques à tout patient (en particulier les femmes obèses) présentant une hépatomégalie, une hépatite ou d'autres facteurs de risque connus de maladie du foie et de stéatose hépatique (y compris certains médicaments et l'alcool). Les patients co-infectés par l'hépatite C et traités par interféron alpha et ribavirine peuvent constituer un risque particulier. Les patients présentant un risque accru doivent être suivis de près.
--

Lipodystrophie : La thérapie antirétrovirale combinée a été associée à une redistribution de la graisse corporelle (lipodystrophie) chez les patients atteints du VIH. Les conséquences à long terme de ces événements sont actuellement inconnues. Les connaissances sur le mécanisme sont incomplètes. L'hypothèse d'un lien entre la lipomatose viscérale et les inhibiteurs de la protéase et entre la lipodystrophie et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse a été émise. Un risque plus élevé de lipodystrophie a été associé à des facteurs individuels tels que l'âge avancé, et à des facteurs liés aux médicaments tels que la durée plus longue du traitement antirétroviral et les troubles métaboliques associés. L'examen clinique doit comprendre une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Il convient d'envisager la mesure des lipides sériques à jeun et de la glycémie. Les troubles lipidiques doivent être pris en charge de manière cliniquement appropriée (voir section 4.8).

Le ténofovir est structuellement apparenté aux analogues nucléosidiques et le risque de lipodystrophie ne peut donc pas être exclu. Toutefois, des données cliniques recueillies sur 144 semaines auprès de patients naïfs d'antirétroviraux indiquent que le risque de lipodystrophie est plus faible avec le fumarate de ténofovir disoproxil qu'avec la stavudine lorsqu'elle est administrée avec la lamivudine et l'éfavirenz.

Dysfonctionnement mitochondrial : Il a été démontré *in vitro* et *in vivo* que les analogues des nucléosides et des nucléotides provoquent un degré variable de lésions mitochondriales. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des enfants séronégatifs exposés *in utero* et/ou après la naissance à des analogues nucléosidiques. Les principaux effets indésirables rapportés sont des troubles hématologiques (anémie, neutropénie), des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces événements sont souvent transitoires. Quelques troubles neurologiques tardifs ont été rapportés (hypertonie, convulsion, comportement anormal). On ne sait pas encore si ces troubles neurologiques sont transitoires ou permanents. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues de nucléosides et de nucléotides, même s'il est séronégatif, doit faire l'objet d'un suivi clinique et de laboratoire et doit être soumis à un examen complet en vue de déceler un éventuel dysfonctionnement mitochondrial en cas de signes ou de symptômes pertinents. Ces résultats n'affectent pas les recommandations nationales actuelles concernant l'utilisation de la thérapie antirétrovirale chez les femmes enceintes afin de prévenir la transmission verticale du VIH.

Syndrome de réactivation immunitaire : chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire grave au moment de l'instauration d'une thérapie antirétrovirale combinée (CART), une réaction inflammatoire à des agents pathogènes opportunistes asymptomatiques ou résiduels peut survenir et provoquer des troubles cliniques graves ou une aggravation des symptômes. En règle générale, ces réactions ont été observées au cours des premières semaines ou des premiers mois suivant l'instauration de la thérapie antirétrovirale combinée. Les exemples pertinents sont la rétinite à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou focales et la pneumonie à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Ostéonécrose : Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (y compris l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, l'immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle plus élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez les patients atteints d'une maladie à VIH avancée et/ou exposés à long terme à une thérapie antirétrovirale combinée (CART). Les patients doivent être invités à consulter un médecin s'ils ressentent des douleurs articulaires, une raideur des articulations ou des difficultés à se mouvoir.

L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine n'est pas recommandée. L'administration simultanée de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine, ce qui peut accroître le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir section 4.5). De rares cas de pancréatite et d'acidose lactique, parfois mortels, ont été rapportés. L'administration conjointe de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine à la dose de 400 mg par jour a été associée à une diminution significative du nombre de cellules CD4, probablement en raison d'une interaction intracellulaire augmentant la didanosine phosphorylée (c.-à-d. active). Une dose réduite de 250 mg de didanosine administrée en même temps que le fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des rapports faisant état de taux élevés d'échec virologique dans plusieurs combinaisons testées.

Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil contiennent du lactose monohydraté. Par conséquent, les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Prophylaxie pré-exposition :

L'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil pour une indication de PrEP ne doivent pas être utilisés si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min. Si une diminution de la clairance de la créatinine est observée chez des personnes non infectées lors de l'utilisation de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil fumarate pour la PrEP, évaluer les causes potentielles et réévaluer les risques et bénéfices potentiels de la poursuite de l'utilisation (voir section 4.2.2).

Prise en charge globale pour réduire le risque de contracter le VIH-1 :

Utiliser l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil pour la prophylaxie pré-exposition uniquement dans le cadre d'une stratégie de prévention globale comprenant d'autres mesures de prévention, telles que des pratiques sexuelles à moindre risque, car l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas toujours efficaces pour prévenir l'acquisition du VIH-1.

- Conseiller les personnes non infectées sur les pratiques sexuelles sûres, notamment l'utilisation correcte et systématique de préservatifs, la connaissance de leur statut VIH-1 et de celui de leur(s) partenaire(s), et le dépistage régulier d'autres infections sexuellement transmissibles susceptibles de faciliter la transmission du VIH-1 (telles que la syphilis et la gonorrhée).
- Informer les personnes non infectées et soutenir leurs efforts pour réduire les comportements sexuels à risque.

N'utiliser l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil pour réduire le risque de contracter le VIH-1 que chez les personnes dont la séronégativité a été confirmée. Des substitutions de résistance au VIH-1 peuvent apparaître chez les personnes dont l'infection par le VIH-1 n'a pas été détectée et qui ne prennent que de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil, car l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ne constituent pas à eux seuls un schéma thérapeutique complet pour le traitement du VIH-1 ; il convient donc de veiller à minimiser l'exposition au médicament chez les personnes infectées par le VIH.

- De nombreux tests de dépistage du VIH-1, tels que les tests rapides, détectent les anticorps anti-VIH et peuvent ne pas identifier le VIH-1 pendant la phase aiguë de l'infection.

Avant d'instaurer l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil pour une indication de PrEP, il convient d'évaluer les personnes séronégatives à la recherche de signes ou de symptômes actuels ou récents correspondant à des infections virales aiguës (par exemple, fièvre, fatigue, myalgie, éruption cutanée, etc.) et de les interroger sur les événements d'exposition potentiels (par exemple, rapports sexuels non protégés ou rupture de préservatif lors de rapports sexuels avec un partenaire infecté par le VIH-1) qui ont pu se produire au cours du dernier mois.

- En cas de symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë et de suspicion d'exposition récente (<1 mois), retarder le début de la PrEP d'au moins un mois et reconfirmer le statut VIH-1 ou utiliser un test approuvé par la FDA comme aide au diagnostic de l'infection par le VIH-1, y compris l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1.
- Lors de l'utilisation de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil pour une indication de PrEP, les tests de dépistage du VIH-1 doivent être répétés au moins tous les 3 mois. Si des symptômes compatibles avec une infection aiguë par le VIH-1 apparaissent à la suite d'un événement d'exposition potentiel, la PrEP doit être interrompue jusqu'à ce que le statut d'infection négative soit confirmé à l'aide d'un test approuvé par la FDA comme aide au diagnostic du VIH-1, y compris l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1.

Conseiller aux personnes non infectées de respecter strictement le schéma posologique recommandé pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil. L'efficacité de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil dans la réduction du risque d'acquisition du VIH-1 est fortement corrélée à l'observance du traitement, comme l'ont montré les concentrations mesurables du médicament dans les essais cliniques.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que sur des adultes.

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'emtricitabine et du ténofovir n'a pas été affectée lorsque l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ont été administrés ensemble par *rapport* à chaque médicament administré seul.

Des études d'interactions pharmacocinétiques *in vitro* et cliniques ont montré que le risque d'interactions entre l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil et d'autres médicaments par l'intermédiaire du CYP450 est faible.

Interactions liées à l'emtricitabine :

In vitro, l'emtricitabine n'a pas inhibé le métabolisme médié par l'une des isoformes humaines CYP450 suivantes : 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. L'emtricitabine n'a pas inhibé l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Il n'y a pas d'interactions cliniquement significatives lorsque l'emtricitabine est administrée en même temps que l'indinavir, la zidovudine, la stavudine ou le famciclovir.

L'emtricitabine est principalement excrétée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. À l'exception du famciclovir et du fumarate de ténofovir disoproxil, l'effet de la co-administration de l'emtricitabine avec des médicaments qui sont excrétés par voie rénale, ou d'autres médicaments connus pour affecter la fonction rénale, n'a pas été évalué. L'administration concomitante de comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil avec des médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut entraîner une augmentation des concentrations sériques d'emtricitabine ou d'un médicament coadministré en raison d'une compétition pour cette voie d'élimination.

Il n'existe aucune expérience clinique de l'administration conjointe d'emtricitabine et d'analogues de la cytidine. Par conséquent, les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil ne doivent pas être administrés en association avec la lamivudine ou la zalcitabine pour le traitement de l'infection par le VIH (voir section 4.4).

Interactions relatives au ténofovir :

L'administration concomitante de lamivudine, d'indinavir, d'éfavirenz, de nelfinavir ou de saquinavir (boosté par le ritonavir) avec le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas entraîné d'interaction cliniquement pertinente.

Lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil a été administré avec le lopinavir/ritonavir, aucune modification n'a été observée dans la pharmacocinétique du lopinavir et du ritonavir. L'ASC du ténofovir a augmenté d'environ 30 % lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil a été administré avec le lopinavir/ritonavir. Des concentrations plus élevées de ténofovir pourraient potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir, y compris les troubles rénaux.

Lorsque les gélules gastro-résistantes de didanosine ont été administrées 2 heures avant ou en même temps que le fumarate de ténofovir disoproxil, l'ASC de la didanosine a augmenté en moyenne de 48% et 60% respectivement. L'augmentation moyenne de l'ASC de la didanosine était de 44% lorsque les comprimés tamponnés étaient administrés 1 heure avant le ténofovir. Dans les deux cas, les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir administré avec un repas léger sont restés inchangés. L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine n'est pas recommandée (voir section 4.4).

Lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil a été administré avec l'atazanavir, une diminution des concentrations d'atazanavir a été observée (diminution de 25 % et 40 % de l'ASC et de la C respectivement par rapport à l'atazanavir 400 mg). Lorsque le ritonavir a été ajouté à l'atazanavir, l'impact négatif du ténofovir sur la C de l'atazanavir a été significativement réduit, alors que la diminution de l'ASC a été de la même ampleur (diminution de 25% et 26% de l'ASC et de la C respectivement par rapport à l'atazanavir/ritonavir 300/100 mg). L'administration concomitante d'atazanavir/ritonavir et de ténofovir a entraîné une augmentation de l'exposition au ténofovir. Des concentrations plus élevées de ténofovir pourraient potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir, y compris les troubles rénaux.

Le ténofovir est excrété par voie rénale, à la fois par filtration et par sécrétion active via le transporteur d'anions organiques humain 1 (hOAT1). L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil avec d'autres médicaments qui sont également activement sécrétés par le transporteur anionique (par exemple le cidofovir) peut entraîner une augmentation des concentrations de ténofovir ou du médicament coadministré.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été évalué chez les patients recevant des médicaments néphrotoxiques (par exemple, aminoglycosides, amphotéricine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir ou interleukine-2). L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation simultanée ou récente d'un médicament néphrotoxique. Si l'utilisation concomitante de comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil et d'agents néphrotoxiques est inévitable, la fonction rénale doit être contrôlée chaque semaine (voir section 4.4).

L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et de méthadone, de ribavirine, de rifampicine, d'adéfovir dipivoxil ou du contraceptif hormonal norgestimate/éthinyloestradiol n'a donné lieu à aucune interaction pharmacocinétique.

Interactions relatives aux comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil :

L'administration concomitante de tacrolimus et de l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas entraîné d'interactions cliniquement significatives.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse :

Pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, les données disponibles sur les grossesses exposées sont insuffisantes.

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir section 5.3).

Cependant, les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse, à moins qu'il n'y ait pas d'autre alternative.

L'utilisation des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil doit s'accompagner de l'utilisation d'une contraception efficace.

Allaitement :

On ne sait pas si l'emtricitabine ou le ténofovir sont excrétés dans le lait maternel.

Il est recommandé que les femmes infectées par le VIH n'allaitent en aucun cas leur enfant afin d'éviter la transmission du VIH au nourrisson.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines :

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Toutefois, les patients doivent être informés que des vertiges ont été signalés pendant le traitement par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil.

4.8 Effets indésirables :

4.8.1 Effets indésirables chez les sujets infectés par le VIH-1

Dans une étude clinique randomisée en ouvert chez des patients naïfs d'antirétroviraux (GS-01-934 ; voir section 5.1), les patients ont reçu de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'efavirenz pendant 144 semaines (sous la forme de la formulation combinée emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés, plus de l'efavirenz à partir de la semaine 96). Le profil de sécurité de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil était cohérent avec l'expérience antérieure de ces agents lorsqu'ils étaient administrés avec d'autres agents antirétroviraux. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et considérés comme possiblement ou probablement liés à l'emtricitabine et/ou au fumarate de ténofovir disoproxil étaient les nausées (12 %) et les diarrhées (7 %).

Les effets indésirables considérés comme au moins possiblement liés au traitement par les composants des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, issus des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation, sont énumérés ci-dessous par classe d'organes du système corporel et par fréquence absolue. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000) ou très rare (< 1/10 000), y compris les rapports isolés, ou non connu (identifié dans le cadre de la surveillance de la sécurité après commercialisation et dont la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles du système sanguin et lymphatique :

Fréquent : neutropénie

Peu fréquent : anémie

Troubles du système immunitaire :

Fréquent : réaction allergique

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquent : hypophosphatémie

Fréquents : hyperglycémie, hypertriglycéridémie

Rare : acidose lactique

Une acidose lactique, généralement associée à une stéatose hépatique, a été rapportée lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques (voir section 4.4).

Troubles psychiatriques :

Fréquents : insomnie, rêves anormaux

Troubles du système nerveux :

Très fréquents : maux de tête, vertiges

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Très rare : dyspnée

Troubles gastro-intestinaux :

Très fréquents : diarrhée, vomissements, nausées.

Fréquents : élévation de la lipase sérique, élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulence.

Rare : pancréatite

Troubles hépatobiliaires :

Fréquents : augmentation des transaminases, hyperbilirubinémie.

Très rare : hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquents : urticaire, éruption vésiculobulleuse, éruption maculopapuleuse, prurit, éruption et décoloration de la peau (augmentation de la pigmentation).

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :

Très fréquent : élévation de la créatine kinase

Non connu : myopathie, ostéomalacie (toutes deux associées à une tubulopathie rénale proximale)

Troubles rénaux et urinaires :

Rare : insuffisance rénale (aiguë et chronique), tubulopathie proximale y compris syndrome de Fanconi, augmentation de la créatinine, protéinurie.

Très rare : nécrose tubulaire aiguë

Non connu : néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë), diabète insipide néphrogénique.

Troubles généraux et conditions du site d'administration :

Fréquents : douleurs, asthénie

En outre, l'anémie était fréquente et la décoloration de la peau (augmentation de la pigmentation) était très fréquente lorsque l'emtricitabine était administrée à des patients pédiatriques.

Patients co-infectés par le VIH/VHB ou le VHC : Seul un nombre limité de patients étaient co-infectés par le VHB (n=13) ou le VHC (n=26) dans l'étude GS-01-934. Le profil des effets indésirables de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients co-infectés par le VIH/VHB ou le VIH/VHC était similaire à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection. Cependant, comme on pouvait s'y attendre dans cette population de patients, les élévations des taux d'AST et d'ALT ont été plus fréquentes que dans la population générale infectée par le VIH.

Troubles généraux et conditions du site d'administration :

Fréquents : douleurs, asthénie

En outre, l'anémie était fréquente et la décoloration de la peau (augmentation de la pigmentation) était très fréquente lorsque l'emtricitabine était administrée à des patients pédiatriques.

Patients co-infectés par le VIH/VHB ou le VHC : Seul un nombre limité de patients étaient co-infectés par le VHB (n=13) ou le VHC (n=26) dans l'étude GS-01-934. Le profil des effets indésirables de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients co-infectés par le VIH/VHB ou le VIH/VHC était similaire à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection. Cependant, comme on pouvait s'y attendre dans cette population de patients, les élévations des taux d'AST et d'ALT ont été plus fréquentes que dans la population générale infectée par le VIH.

Le traitement antirétroviral combiné a été associé à des anomalies métaboliques telles que l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie, la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie et l'hyperlactatémie (voir section 4.4).

Le traitement antirétroviral combiné a été associé à une redistribution de la graisse corporelle (lipodystrophie) chez les patients séropositifs, y compris la perte de graisse sous-cutanée périphérique et faciale, l'augmentation de la graisse intra-abdominale et viscérale, l'hypertrophie mammaire et l'accumulation de graisse dorso-cervicale (bosse de bison) (voir section 4.4).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement antirétroviral combiné (CART), une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir (voir section 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque généralement reconnus, un stade avancé de la maladie à VIH ou une exposition à long terme à une thérapie antirétrovirale combinée (CART). La fréquence de ces cas n'est pas connue (voir section 4.4).

4.8.2 Effets indésirables chez les sujets adultes non infectés par le VIH-1

Aucun nouvel effet indésirable de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil n'a été identifié lors de deux essais cliniques randomisés contrôlés par placebo (iPrEx, Partners PrEP) au cours desquels 2830 adultes non infectés par le VIH-1 ont reçu de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil fumarate une fois par jour en prophylaxie pré-exposition. Les sujets ont été suivis pendant une durée médiane de 71 semaines et 87 semaines, respectivement. Ces essais ont été menés auprès de personnes séronégatives âgées de 18 à 67 ans. L'essai iPrEx n'a inclus que des hommes ou des femmes transgenres de race hispanique/latine (72 %), blanche (18 %), noire (9 %) et asiatique (5 %). L'essai Partners PrEP a recruté des hommes (61 à 64 % dans les groupes de traitement) et des femmes au Kenya et en Ouganda. Le tableau 2 présente une liste de tous les effets indésirables survenus chez ≥2 % des sujets de tous les groupes de traitement dans les essais iPrEx et Partners PrEP.

Anomalies de laboratoire : Le tableau 3 présente une liste des anomalies de laboratoire observées dans les deux essais. Six sujets des groupes contenant du TDF de l'essai Partners PrEP ont interrompu leur participation à l'étude en raison d'une augmentation de la créatinine sanguine, alors qu'il n'y a pas eu d'interruption dans le groupe placebo. Un sujet du groupe emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil de l'essai iPrEx a interrompu sa participation à l'étude en raison d'une augmentation de la créatinine sanguine et un autre en raison d'un faible taux de phosphore.

Outre les anomalies de laboratoire décrites ci-dessus, une protéinurie de grade 1 (1+) a été observée chez 6 % des sujets traités par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre de l'étude iPrEx. Une protéinurie de grade 2 à 3 (2 à 4+) et une glycosurie (3+) ont été observées chez moins de 1 % des sujets traités par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil lors de l'essai iPrEx et de l'essai Partners PrEP.

Tableau 2 Effets indésirables sélectionnés (tous grades confondus) signalés dans ≥2% des groupes traités dans l'essai iPrEx et l'essai Partners PrEP

	Essai iPrEx		Essai Partners PrEP	
	FTC/TDF (N=1251)	Placebo (N=1248)	FTC/TDF (N=1579)	Placebo (N= 1584)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	7%	8%	2%	3%
Douleur abdominale	4%	2%	-	-
Infections et infestations				
Pharyngite	13%	16%	-	-
Urétrite	5%	7%	-	-
Infection des voies urinaires	2%	2%	7%	7%
Syphilis	6%	5%	-	-
Syphilis secondaire	6%	4%	-	-
Verrues anogénitales	2%	3%	-	-
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Mal de dos	5%	5%	-	-
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	7%	6%	-	-
Troubles psychiatriques				
Dépression	6%	7%	-	-
Anxiété	3%	3%	-	-
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein				
Ulcération génitale	2%	2%	2%	2%
Enquêtes				
Diminution du poids	3%	2%	-	-

* non déclarés ou déclarés inférieurs à 2%.

Tableau 3 Anomalies de laboratoire (degré de toxicité le plus élevé) signalées pour chaque sujet de l'essai iPrEx et de l'essai Partners PrEP

Classe†		Essai iPrEx		Essai Partenaires PrEP	
		FTC/TDF N= 1251	Placebo N= 1248	FTC/TDF N=1579	Placebo N=1584
Créatinine	1 (1.1-1.3 X ULN)	27 (2%)	21 (2%)	18 (1%)	12 (<1%)
	2-4 (> 1,4 x ULN)	5 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Phosphore	1 (2,5 - <LLN mg/dL)	81 (7%)	110 (9%)	NR*	NR*
	2-4 (<2 mg/dL)	123 (10%)	101 (8%)	140 (9%)	136 (9%)
ASAT	1 (1,25-<2,5 x ULN)	175 (14%)	175 (14%)	20 (1%)	25 (2%)
	2-4 (> 2,6 x ULN)	57 (5%)	61 (5%)	10 (<1%)	4 (<1%)
ALAT	1 (1,25-<2,-5 x ULN)	178 (14%)	194 (16%)	21 (1%)	13 (<1%)
	2-4 (> 2,6 x ULN)	84 (7%)	82 (7%)	4 (<1%)	6 (<1%)
Hémoglobine	1 (8,5 - 10 mg/dL)	49 (4%)	62 (5%)	56 (4%)	39 (2%)
	2-4 (<9,4 mg/dL)	13 (1%)	19 (2%)	28 (2%)	39 (2%)
Hémoglobine	1 (1000-1300/mm3)	23 (2%)	25 (2%)	208 (13%)	163 (10%)
	2-4 (<750/mm3)	7 (<1%)	7 (<1%)	73 (5%)	56 (3%)

* Le phosphore de grade 1 n'a pas été rapporté pour l'essai Partners PrEP.

† L'évaluation se fait selon les critères du DAIDS.

4.9 Surdose

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé à la recherche de signes de toxicité (voir section 4.8) et un traitement de soutien standard doit être appliqué si nécessaire.

Jusqu'à 30 % de la dose d'emtricitabine et environ 10 % de la dose de ténofovir peuvent être éliminés par hémodialyse. On ne sait pas si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, code ATC : J05AR03

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques : L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine. Le fumarate de ténofovir disoproxil est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide) de l'adénosine monophosphate.

L'emtricitabine et le ténofovir ont tous deux une activité spécifique sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) et sur le virus de l'hépatite B.

L'emtricitabine et le ténofovir sont phosphorylés par des enzymes cellulaires pour former respectivement l'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir peuvent être entièrement phosphorylés lorsqu'ils sont combinés dans les cellules. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate inhibent de manière compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, ce qui entraîne l'arrêt de la chaîne d'ADN.

L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate sont tous deux de faibles inhibiteurs de l'ADN polymérase des mammifères et aucune preuve de toxicité pour les mitochondries n'a été apportée *in vitro* et *in vivo*.

Activité antivirale *in vitro* : Une activité antivirale synergique a été observée avec l'association d'emtricitabine et de ténofovir *in vitro*.

Des effets additifs à synergiques ont été observés dans les études d'association avec les inhibiteurs de protéase et avec les inhibiteurs analogiques nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH.

Résistance : Une résistance a été observée *in vitro* et chez certains patients infectés par le VIH-1 en raison du développement de la mutation M184V/I avec l'emtricitabine ou de la mutation K65R avec le ténofovir. Aucune autre voie de résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir n'a été identifiée. Les virus résistants à l'emtricitabine et porteurs de la mutation M184V/I présentaient une résistance croisée à la lamivudine, mais restaient sensibles à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir, à la zalcitabine et à la zidovudine. La mutation K65R peut également être sélectionnée par l'abacavir, la didanosine ou la zalcitabine et entraîne une sensibilité réduite à ces agents ainsi qu'à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir.

Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être évité chez les patients atteints du VIH-1 porteur de la mutation K65R.

Les patients atteints du VIH-1 exprimant au moins trois mutations associées aux analogues de la thymidine (MTA), dont la mutation de la transcriptase inverse M41L ou L210W, ont montré une sensibilité réduite au fumarate de ténofovir disoproxil.

Résistance *in vivo* (patients naïfs d'antirétroviraux) : Dans une étude clinique randomisée ouverte (GS-01-934) chez des patients naïfs d'antirétroviraux, un génotypage a été effectué sur des isolats plasmatiques du VIH-1 de tous les patients dont l'ARN du VIH était confirmé > 400 copies/ml aux semaines 48, 96 ou 144 ou au moment de l'arrêt prématuré du médicament à l'étude. À partir de la semaine 144 :

- La mutation M184V/I s'est développée dans 2/19 (10,5 %) isolats analysés de patients du groupe emtricitabine/ténofovir Disoproxil fumarate/éfavirenz et dans 10/29 (34,5 %) analysés dans le groupe lamivudine/zidovudine/éfavirenz (valeur p < 0,05, test exact de Fisher comparant le groupe emtricitabine+fumarate de ténofovir disoproxil au groupe lamivudine/zidovudine parmi tous les sujets).
- Aucun virus analysé ne contenait la mutation K65R.
- Une résistance génotypique à l'éfavirenz, principalement la mutation K103N, s'est développée dans le virus de 13/19 (68%) patients du groupe emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate/éfavirenz et dans le virus de 21/29 (72%) patients du groupe comparatif.

Expérience clinique : Dans le cadre d'une étude clinique randomisée ouverte (GS-01-934), des patients infectés par le VIH-1 et naïfs d'antirétroviraux ont reçu soit un traitement uni quotidien d'emtricitabine, de fumarate de ténofovir disoproxil et d'éfavirenz (n=255), soit une association fixe de lamivudine et de zidovudine (Combivir) administrée deux fois par jour et d'éfavirenz une fois par jour (n=254). Les patients du groupe emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil ont reçu des comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et de l'éfavirenz de la semaine 96 à la semaine 144. Au départ, les groupes randomisés présentaient un ARN VIH-1 plasmatique médian similaire (5,02 et 5,00 log10 copies/ml) et un nombre de CD4 similaire (233 et 241 cellules/mm3). Le critère principal d'efficacité de cette étude

était l'obtention et le maintien de concentrations confirmées d'ARN VIH-1 < 400 copies/ml pendant 48 semaines. Les analyses secondaires d'efficacité sur 144 semaines comprenaient la proportion de patients ayant des concentrations d'ARN VIH-1 < 400 ou < 50 copies/ml, et le changement par rapport à la valeur initiale du nombre de cellules CD4.

Les données du critère d'évaluation primaire à 48 semaines ont montré que l'association d'emtricitabine, de fumarate de ténofovir disoproxil et d'efavirenz présentait une efficacité antivirale supérieure à celle de l'association fixe de lamivudine et de zidovudine (Combivir) avec l'efavirenz, comme l'indique le tableau 1. Les données relatives au critère d'évaluation secondaire à 144 semaines sont également présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Données d'efficacité à 48 et 144 semaines de l'étude GS-01-934 dans laquelle l'emtricitabine, le fumarate de ténofovir disoproxil et l'éfavirenz ont été administrés à des patients infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux.

	GS-01-934 Traitement pendant 48 semaines		GS-01-934 Traitement pendant 144 semaines	
	Emtricitabine+ ténofovir fumarate de disoproxil+ efavirenz	Lamivudine + zidovudine+ efavirenz	Emtricitabine + ténofovir disoproxil fumarate+ efavirenz*	Lamivudine + zidovudine+ efavirenz
ARN VIH-1 < 400 copies/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
Différence en % (IC 95 %)	11% (4% à 19%)		13% (4% à 22%)	
ARN VIH-1 < 50 copies/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
Valeur p	0.021**		0.082**	
Différence en % (IC 95 %)	9% (2% à 17%).		8% (-1% à 17%).	
Changement moyen par rapport à la ligne de base en Nombre de cellules CD4 (cellules/mm3)	+190	+158	+312	+271
Valeur p	0,002		0,089a	
Différence (95%CI)	32 (9 à 55)		41 (4 à 79)	

* Les patients recevant de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil et de l'efavirenz ont reçu des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil plus de l'efavirenz de la semaine 96 à 144.

** La valeur p basée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction du nombre initial de cellules CD4.

TLOVR=Temps avant la perte de la réponse virologique

a : Test Van Elteren

Dans une autre étude clinique randomisée (M02-418), cent quatre-vingt-dix adultes naïfs d'antirétroviraux ont également été traités une fois par jour avec de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil en association avec du lopinavir/ritonavir administré une ou deux fois par jour. Après 48 semaines, 70 % et 64 % des patients présentaient un ARN VIH-1 < 50 copies/ml avec les schémas lopinavir/ritonavir en une ou deux prises par jour, respectivement. Les changements moyens dans le nombre de cellules CD4 par rapport à la ligne de base étaient de +185 cellules/mm3 et de +196 cellules/mm3 avec les régimes de lopinavir/ritonavir en une ou deux prises par jour, respectivement.

Une expérience clinique limitée chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB suggère que le traitement par l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'une polythérapie antirétrovirale visant à contrôler l'infection par le VIH entraîne également une réduction de l'ADN du VHB (réduction de 3 log10 ou de 4 à 5 log10, respectivement) (voir section 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : La bioéquivalence d'un comprimé pelliculé d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil avec une capsule dure de 200 mg d'emtricitabine et un comprimé pelliculé de 245 mg de fumarate de ténofovir disoproxil a été établie après l'administration d'une dose unique à des sujets sains à jeun. Après administration orale de comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil à des sujets sains, l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil sont rapidement absorbés et le fumarate de ténofovir disoproxil est transformé en ténofovir. Les concentrations maximales d'emtricitabine et de ténofovir sont observées dans le sérum dans les 0,5 à 3,0 heures suivant l'administration à jeun. L'administration de comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil avec de la nourriture a entraîné un retard d'environ trois quarts d'heure dans l'atteinte des concentrations maximales de ténofovir et des augmentations de l'ASC et de la Cmax du ténofovir d'environ 35 % et 15 %, respectivement, lorsqu'ils sont administrés avec un repas riche en graisses ou léger, par rapport à l'administration à l'état de jeûne. Afin d'optimiser l'absorption du ténofovir, il est recommandé de prendre les comprimés d'emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil avec de la nourriture.

Distribution : Après administration intraveineuse, le volume de distribution de l'emtricitabine et du ténofovir est respectivement d'environ 1,4 l/kg et 800 ml/kg. Après administration orale d'emtricitabine ou de fumarate de ténofovir disoproxil, l'emtricitabine et le ténofovir sont largement distribués dans l'organisme. La liaison in vitro de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines était < 4 % et indépendante de la concentration dans l'intervalle de 0,02 à 200 µg/ml. La liaison protéique *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques était inférieure à 0,7 et 7,2 %, respectivement, dans l'intervalle de concentration du ténofovir compris entre 0,01 et 25 µg/ml.

Biotransformation : Le métabolisme de l'emtricitabine est limité. La biotransformation de l'emtricitabine comprend l'oxydation de la fraction thiol pour former les diastéréoisomères 3'-sulphoxyde (environ 9 % de la dose) et la conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'- O-glucuronide (environ 4 % de la dose). Des études *in vitro* ont déterminé que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes CYP450. Ni l'emtricitabine ni le ténofovir n'ont inhibé in vitro le métabolisme des médicaments médié par l'une des principales isoformes humaines du CYP450 impliquées dans la biotransformation des médicaments. De même, l'emtricitabine n'a pas inhibé l'uridine-5'- diphosphoglucuronyl transférase, l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Élimination : L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, la dose étant entièrement récupérée dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine était en moyenne de 307 ml/min. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

Le ténofovir est principalement excrété par les reins par filtration et par un système de transport tubulaire actif, avec environ 70-80% de la dose excrétée sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance apparente du ténofovir est en moyenne de 307 ml/min. La clairance rénale a été estimée à environ 210 ml/min, ce qui est supérieur au taux de filtration glomérulaire. Ceci indique que la sécrétion tubulaire active joue un rôle important dans l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est d'environ 12 à 18 heures.

Âge, sexe et origine ethnique : La pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir est similaire chez les hommes et les femmes. En général, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez les nourrissons, les enfants et les adolescents (âgés de 4 mois à 18 ans) est similaire à celle observée chez les adultes. Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec le ténofovir chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans).

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'emtricitabine ou le ténofovir chez les personnes âgées (plus de 65 ans).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir après administration conjointe de préparations séparées ou de comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été étudiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés après l'administration de doses uniques de 200 mg d'emtricitabine ou de 245 mg de ténofovir disoproxil à des patients non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance rénale. Le degré d'insuffisance rénale a été défini en fonction de la clairance de la créatinine (ClCr) (fonction rénale normale lorsque la ClCr est > 80 ml/min ; insuffisance légère avec une ClCr = 50-79 ml/min ; insuffisance modérée avec une ClCr = 30-49 ml/min et insuffisance sévère avec une ClCr = 10-29 ml/min).

L'exposition médicamenteuse moyenne (%CV) à l'emtricitabine a augmenté de 12 (25 %) µgh/ml chez les sujets présentant une fonction rénale normale, à 20 (6 %) µg.h/ml, 25 (23 %) µg.h/ml et 34 (6 %) µg.h/ml, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, respectivement.

L'exposition moyenne (%CV) au ténofovir a augmenté de 2 185 (12 %) ngh/ml chez les patients ayant une fonction rénale normale, à 3 064 (30 %) ngh/ml, 6 009 (42 %) ngh/ml et 15 985 (45 %) ngh/ml, chez les patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, respectivement.

L'augmentation de l'intervalle entre les doses d'emtricitabine / comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée devrait se traduire par des concentrations plasmatiques maximales plus élevées et des concentrations Cmin plus faibles que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les implications cliniques de ce phénomène sont inconnues.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse, entre les dialyses, les expositions aux médicaments ont considérablement augmenté sur 72 heures pour atteindre 53 (19 %) µgh/ml d'emtricitabine, et sur 48 heures pour atteindre 42 857 (29 %) ngh/ml de ténofovir.

Il est recommandé de modifier l'intervalle d'administration des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml/min. Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil ne conviennent pas aux patients dont la ClCr est < 30 ml/min ou à ceux qui sont sous hémodialyse (voir section 4.2).

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, il est peu probable qu'un ajustement de la dose d'emtricitabine / comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil soit nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez des sujets non infectés par le VHB présentant des degrés variables d'insuffisance hépatique. En général, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez les sujets infectés par le VHB était similaire à celle des sujets sains et des sujets infectés par le VIH.

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients non infectés par le VIH présentant divers degrés d'insuffisance hépatique définis selon la classification de Child-Pugh-Turcotte (CPT). La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été substantiellement modifiée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique, ce qui suggère qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez ces sujets. Les valeurs moyennes (%CV) de la Cmax et de l'ASC du ténofovir étaient respectivement de 223 (34,8 %) ng/ml et 2 050 (50,8 %) ngh/ml chez les sujets normaux contre 0-∞ 289 (46,0 %) ng/ml et 2 310 (43,5 %) ngh/ml chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, et 305 (24,8 %) ng/ml et 2 740 (44,0 %) ngh/ml chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques sur l'emtricitabine ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée et de génotoxicité. L'emtricitabine n'a pas montré de potentiel cancérogène dans les études de cancérogénicité orale à long terme chez la souris et le rat.

Les études précliniques du fumarate de ténofovir disoproxil menées chez le rat, le chien et le singe ont révélé des effets sur les organes cibles dans le tractus gastro-intestinal, les reins et les os, ainsi qu'une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme

ostéomalacie (singes) et réduction de la densité minérale osseuse (rats et chiens). Les résultats des études sur les rats et les singes indiquent une diminution de l'absorption intestinale du phosphate liée à la substance, avec une réduction secondaire potentielle de la densité minérale osseuse. Les mécanismes de ces toxicités ne sont pas entièrement compris.

Les études conventionnelles de toxicité pour la reproduction et le développement menées avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

Le fumarate de ténofovir disoproxil s'est révélé positif dans deux des trois études de génotoxicité *in vitro*, mais négatif dans le test du micronoyau *in vivo*.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas montré de potentiel cancérigène dans une étude de cancérogénicité orale à long terme chez le rat. Une étude de cancérogénicité orale à long terme chez la souris a montré une faible incidence de tumeurs duodénales, considérée comme probablement liée à des concentrations locales élevées dans le tractus gastro-intestinal à une dose de 600 mg/kg/jour. Bien que le mécanisme de formation des tumeurs soit incertain, il est peu probable que ces résultats soient pertinents pour l'homme.

L'association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil s'est révélée positive dans le test *in vitro* du lymphome de souris, avec des résultats comparables à ceux obtenus pour le fumarate de ténofovir disoproxil seul. L'association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil s'est révélée négative dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames).

Une étude d'un mois chez le chien utilisant l'association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil n'a révélé aucune exacerbation des effets toxicologiques par rapport aux composants séparés.

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, triacétine et hypromellose.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de stockage

Ne pas stocker à plus de 30°C. Conservez dans l'emballage d'origine pour le protéger de l'humidité. Gardez le flacon bien fermé.

6.5 Nature et contenu du conteneur

Récipient en PEHD contenant 30 comprimés.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Aucune exigence particulière

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

Aurobindo Pharma Limited
Fabriqué par :



AUROBINDO
Aurobindo Pharma Limited
Unité-III Enquête n° 313, 314
Bachupally, Bachupally Mandal
District de Medchal-Malkajgiri
État de Telangana, Inde.

DATE DE RÉVISION DU TEXTE : 06/ 2025

POM

NDC 65862-354-30

Botswana Reg. N° de registre : BOT1502825

NAFDAC Reg. No. : A4-5095

Tanzanie Reg. No. : TZ10H094

Zambie Reg. No. : 127/074

Mozambique Reg no : 2516

Numéro d'immatriculation au Rwanda : XXXX

Notice D'emballage En Français

“Comprimés d'emtricitabine 200 mg et de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg”

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, veuillez les poser à votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que les comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et dans quel cas sont-ils utilisés ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre les comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ?
3. Comment prendre les comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver les comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ?
6. Informations supplémentaires

Comprimés d'emtricitabine 200 mg et de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg

Chaque comprimé pelliculé d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil contient 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil, équivalant à 245 mg de ténofovir disoproxil.

Les autres composants des comprimés comprennent la cellulose microcristalline, le croscarmellose sodique, le lactose monohydraté, l'amidon prégélatinisé, le stéarate de magnésium, le dioxyde de titane, la triacétine et l'hypromellose.

Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil sont des comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, en forme de gélule modifiée, portant l'inscription «I» sur une face et «37» sur l'autre.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil est :

M/s Aurobindo Pharma Ltd
État du Telangana, Inde.

Les comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil sont fabriqués par :

Unit III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal,
Medchal-Malkajgiri District,
État du Telangana, Inde.

QU'EST-CE QUE LES COMPRIMÉS D'EMTRICITABINE/FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL ET DANS QUEL CAS SONT-ILS UTILISÉS ?

Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil constituent un traitement contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes de plus de 18 ans.

Ces comprimés renferment deux substances actives, à savoir l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil.

Ces deux agents actifs sont des médicaments *antirétroviraux* employés pour traiter l'infection par le VIH. L'emtricitabine est un *inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse*, tandis que le ténofovir est un *inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse*. Cependant, ces deux agents sont communément désignés sous le terme générique d'INTI (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse) et agissent en perturbant l'activité normale d'une enzyme cruciale pour la reproduction du virus, à savoir la transcriptase inverse. Il est impératif d'associer les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil à d'autres médicaments pour traiter l'infection par le VIH. Ces comprimés peuvent être administrés en remplacement de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil utilisés séparément, et ce, aux mêmes doses.

Il est crucial de souligner que ce médicament ne constitue pas un remède contre l'infection par le VIH. Même lors de la prise des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, des infections ou d'autres maladies liées à l'infection par le VIH peuvent se manifester. Il est également possible de transmettre le virus à autrui, d'où l'importance de prendre des précautions afin d'éviter de contaminer d'autres individus.

L'adoption de pratiques sexuelles plus sûres en permanence est recommandée afin de réduire le risque d'infection par le VIH-1, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes présentant un risque élevé d'infection par le VIH-1 via des rapports sexuels, et chez les couples hétérosexuels où l'un des partenaires est porteur du VIH-1 tandis que l'autre ne l'est pas. Cette approche est connue sous le nom de prophylaxie pré-exposition, ou PrEP.

QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE LES COMPRIMÉS D'EMTRICITABINE/FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL ?

Ne pas prendre les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil :

- **Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'emtricitabine**, au ténofovir, au fumarate de ténofovir disoproxil, ou à l'un des autres ingrédients des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil énumérés à la fin de cette notice.

Si cela vous concerne, informez immédiatement votre médecin.

Prendre des précautions particulières avec les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil :

- **Informez votre médecin si vous avez eu une maladie rénale ou si des tests ont révélé des problèmes rénaux.** Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil peuvent affecter vos reins. Avant de commencer le traitement, votre médecin peut ordonner des analyses de sang pour évaluer la fonction rénale et pourrait vous conseiller de prendre les comprimés moins fréquemment. Votre médecin peut également prescrire des analyses de sang pendant le traitement pour surveiller vos reins.

Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil ne sont généralement pas pris avec d'autres médicaments susceptibles de nuire à vos reins (voir Prise d'autres médicaments). Si cela est inévitable, votre médecin surveillera la fonction rénale chaque semaine.

- **Parlez à votre médecin si vous avez plus de 65 ans.** Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été étudiés chez les patients de plus de 65 ans. Si vous êtes plus âgé et que l'on vous prescrit ces comprimés, votre médecin vous surveillera attentivement.

- **Ne donnez pas les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil aux enfants et adolescents** de moins de 18 ans.

- **Parlez à votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie, y compris l'hépatite.**

Les patients atteints de maladie du foie, y compris l'hépatite chronique B ou C, traités par des antirétroviraux, ont un risque accru de complications hépatiques graves et potentiellement mortelles. Si vous avez une infection par l'hépatite B, votre médecin envisagera soigneusement le meilleur schéma de traitement pour vous. Les deux substances actives des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil présentent une certaine activité contre le virus de l'hépatite B, bien qu'ils ne soient pas approuvés pour le traitement de cette infection. Si vous avez des antécédents de maladie du foie ou d'infection chronique par l'hépatite B, votre médecin peut effectuer des analyses de sang pour surveiller attentivement la fonction hépatique.

- **Dès le début de la prise des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, soyez attentif aux signes possibles d'acidose lactique.** Les médicaments contenant des analogues nucléosidiques, dont les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, peuvent provoquer une acidose lactique (excès d'acide lactique dans votre sang), associée à une hypertrophie du foie. Une respiration profonde et rapide, une somnolence et des symptômes non spécifiques tels que des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales peuvent indiquer le développement de l'acidose lactique.

Il s'agit d'un effet secondaire rare mais grave, qui a parfois été fatal. L'acidose lactique survient plus fréquemment chez les femmes, en particulier si elles sont très en surpoids. Si vous avez une maladie du foie, vous pourriez également être plus exposé à ce trouble. Pendant que vous êtes traité par les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, votre médecin vous surveillera étroitement à la recherche de tout signe indiquant que vous pourriez développer une acidose lactique.

Autres précautions

Les thérapies antirétrovirales combinées (y compris les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil) peuvent augmenter la glycémie, élever les taux de lipides sanguins (hyperlipidémie), provoquer des changements dans la répartition des graisses corporelles et induire une résistance à l'insuline (voir rubrique 4, *Effets indésirables possibles*).

Si vous êtes diabétique, en surpoids ou avez un taux élevé de cholestérol, parlez-en à votre médecin.

Soyez vigilant face aux infections. En cas d'infection avancée par le VIH (sida) et que vous avez une infection, vous pourriez développer des symptômes d'infection et d'inflammation, ou une aggravation des symptômes d'une infection existante une fois le traitement avec les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil initié. Ces symptômes peuvent indiquer une amélioration du système immunitaire de votre corps luttant contre l'infection. Soyez attentif aux signes d'inflammation ou d'infection peu de temps après le début de la prise des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil. Si vous remarquez des signes d'inflammation ou d'infection, **informez-en immédiatement votre médecin.**

Problèmes osseux. Certains patients suivant une thérapie antirétrovirale combinée peuvent développer une maladie osseuse appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux causée par une perte d'irrigation sanguine vers l'os). La durée de la thérapie antirétrovirale combinée, l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, entre autres, peuvent être parmi les nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie.

Les signes d'ostéonécrose sont une raideur articulaire, des douleurs (surtout au niveau de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés de mouvement. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Prise d'autres médicaments

Vous ne devez pas prendre les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil si vous prenez déjà d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil, de la lamivudine ou de la zalcitabine.

Veillez informer votre médecin si vous prenez actuellement ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris ceux obtenus sans ordonnance.

Il est particulièrement important de signaler à votre médecin si vous prenez d'autres médicaments susceptibles d'endommager vos reins.

Ces médicaments comprennent :

- les aminoglycosides (pour les infections bactériennes)
- l'amphotéricine B (pour les infections fongiques)
- le foscarnet (pour les infections virales)
- le ganciclovir (pour les infections virales)
- la pentamidine (pour les infections)
- la vancomycine (pour les infections bactériennes)
- l'interleukine-2 (pour traiter le cancer)
- le cidofovir (pour les infections virales)
- **Autres médicaments contenant de la didanosine (pour l'infection par le VIH) :** La prise des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil avec d'autres médicaments antiviraux contenant de la didanosine peut augmenter les niveaux de didanosine dans votre sang et peut réduire les taux de lymphocytes CD4. Rarement, une inflammation du pancréas et une acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang), parfois mortelles, ont été rapportées lors de l'association de médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine. Votre médecin examinera attentivement la nécessité de vous traiter avec des combinaisons de ténofovir et de didanosine.

N'interrompez pas votre traitement sans consulter votre médecin.

Prise des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil avec des aliments et des boissons :

- **Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil doivent être pris avec de la nourriture** (par exemple, un repas ou une collation).

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

- **Vous ne devez pas prendre les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil pendant la grossesse**, sauf si cela a été spécifiquement discuté avec votre médecin. Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil chez les femmes enceintes, et cela n'est généralement pas recommandé sauf en cas de nécessité absolue.
- Si vous êtes une femme susceptible de devenir enceinte pendant le traitement par les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pour éviter une grossesse.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez de l'être, consultez votre médecin sur les avantages potentiels et les risques du traitement antirétroviral pour vous et votre enfant.

Si vous avez pris les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil pendant votre grossesse, votre médecin peut demander des tests sanguins réguliers et d'autres examens de diagnostic pour surveiller le développement de votre enfant. Chez les enfants dont les mères ont pris des INTI pendant la grossesse, les bénéfices de la protection contre le VIH l'emportent sur le risque d'effets secondaires.

- **N'allaitez pas pendant le traitement par les comprimés d'emtricitabine / fumarate de**

- ténofovir disoproxil**. On ne sait pas encore si les substances actives de ce médicament passent dans le lait maternel humain.
- Si vous êtes une femme atteinte du VIH, il est recommandé de ne pas allaiter pour éviter de transmettre le virus au bébé par le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil peuvent provoquer des étourdissements. Si vous ressentez des étourdissements pendant la prise des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Informations importantes sur certains des ingrédients des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil :

Informez votre médecin si vous êtes intolérant au lactose ou à d'autres sucres.

Les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil contiennent du lactose monohydraté. Si vous savez que vous êtes intolérant au lactose, ou si l'on vous a dit que vous avez une intolérance à d'autres sucres, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE LES COMPRIMÉS D'EMTRICITABINE/FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL ?

- **Prenez toujours les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil exactement comme votre médecin vous l'a indiqué.**

Consultez votre médecin si vous n'êtes pas sûr.

Dose habituelle :

- **Adultes : un comprimé par jour avec de la nourriture** (par exemple, un repas ou une collation).
- **Non recommandé pour les enfants et les adolescents.**

Si vous avez des difficultés à avaler, vous pouvez utiliser le bout d'une cuillère pour écraser le comprimé. Mélangez ensuite la poudre avec environ 100 ml (un demi-verre) d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin, et buvez immédiatement.

- **Prenez toujours la dose recommandée par votre médecin** pour garantir l'efficacité totale de votre traitement et réduire le risque de développer une résistance. Ne changez pas la dose sauf si votre médecin vous le dit.
- **En cas de problèmes rénaux**, votre médecin pourrait vous conseiller de prendre les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil moins fréquemment.
- **Si votre médecin décide d'arrêter** l'un des composants des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil ou de changer la dose, vous pourriez recevoir de l'emtricitabine et/ou du ténofovir séparément au lieu du médicament combiné ou d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH.
- **Votre médecin prescrira les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil avec d'autres médicaments antirétroviraux.**

Consultez les notices d'information des autres antirétroviraux pour des conseils sur la prise de ces médicaments.

Si vous prenez plus de comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil que vous ne devriez

Si vous prenez accidentellement trop de comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, contactez votre médecin ou le service des urgences le plus proche pour obtenir des conseils. Gardez le flacon de comprimés avec vous afin de pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil

Il est important de ne pas manquer une dose de comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil.

Si vous oubliez une dose de comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, prenez-la dès que possible, puis prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle.

Si l'heure de votre prochaine dose est proche, oubliez la dose manquée. Attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas une double dose pour compenser un comprimé oublié.

Si vous vomissez moins d'une heure après avoir pris les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, prenez un autre comprimé. Vous n'avez pas besoin de prendre un autre comprimé si vous avez vomi plus d'une heure après avoir pris les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil.

Si vous arrêtez de prendre les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil

- **L'arrêt du traitement** par les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil peut réduire l'efficacité de la thérapie antirétrovirale recommandée par votre médecin. Parlez à votre médecin avant d'arrêter de prendre les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil pour quelque raison que ce soit, en particulier si vous ressentez des effets secondaires ou si vous avez une autre maladie. Contactez votre médecin avant de reprendre la prise des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil.
- **Si vous êtes atteint du VIH et de l'hépatite B**, il est particulièrement important de ne pas interrompre votre traitement par les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil sans consulter préalablement votre médecin. Certains patients ont subi des analyses sanguines ou présenté des symptômes indiquant une détérioration de leur hépatite après l'arrêt des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil. Vous pourriez nécessiter des analyses sanguines pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Informez immédiatement votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel après l'arrêt du traitement, en particulier les symptômes associés à l'infection par l'hépatite B.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez conseil à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil peuvent entraîner des effets indésirables, bien que tout le monde ne les développe pas.

Informez votre médecin de tout effet indésirable suivant :

Effets indésirables très fréquents

(Ces effets peuvent toucher au moins 10 personnes sur 100 traitées)

- Vertiges, maux de tête, diarrhée, sensation de nausée, vomissements
- Douleurs musculaires et faiblesse (si les taux de créatine kinase dans le sang sont élevés)

Des analyses peuvent également montrer :

- Diminution du phosphate dans le sang

Effets indésirables fréquents

(Ces effets peuvent toucher de 1 à 10 personnes sur 100 traitées)

- Douleurs, douleurs abdominales
- Difficultés à dormir, rêves anormaux
- Problèmes de digestion entraînant une gêne après les repas, flatulences

- Éruptions cutanées (y compris des taches rouges ou des plaques parfois avec des cloques et un gonflement de la peau), pouvant être des réactions allergiques, démangeaisons, changements de couleur de la peau, y compris assombrissement de la peau par endroits
- Autres réactions allergiques, telles que sifflements, gonflement ou sensation d'étourdissement
- Faiblesse

Des analyses peuvent également montrer :

- Baisse du nombre de globules blancs (une diminution du nombre de globules blancs peut vous rendre plus susceptible aux infections)
- Augmentation des triglycérides (acides gras), de la bile ou du sucre dans le sang
- Problèmes hépatiques et pancréatiques

Effets indésirables peu fréquents

(Ces effets peuvent toucher au moins 1 personne sur 1 000 traitées, mais moins d'1 personne sur 100 traitées)

- Anémie (baisse du nombre de globules rouges)

Effets indésirables rares

(Ces effets peuvent toucher au moins 1 personne sur 10 000 traitées, mais moins d'1 personne sur 1 000 traitées)

- Augmentation de la créatinine dans le sang
- Acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang, un effet secondaire grave pouvant être fatal). Les effets indésirables suivants peuvent être des signes d'acidose lactique :

Respiration rapide et profonde

Somnolence

Nausées, vomissements et douleurs abdominales

Si vous pensez avoir une acidose lactique, contactez immédiatement votre médecin.

- Douleurs abdominales causées par une inflammation du pancréas
- Changements dans votre urine et douleurs dorsales causées par des problèmes rénaux, y compris une insuffisance rénale.

Effets indésirables très rares

(Ces effets peuvent toucher moins d'1 personne sur 10 000 traitées)

- Essoufflement
- Peau ou yeux jaunes, démangeaisons ou douleurs abdominales causées par une inflammation du foie

Des analyses peuvent également montrer :

- Dommages aux cellules des tubules rénaux

Autres effets possibles

Vous pourriez également ressentir des douleurs musculaires ou une faiblesse et un ramollissement des os (tous deux associés à des problèmes rénaux), une inflammation des reins, une production importante d'urine et une sensation de soif.

Les enfants qui ont reçu de l'emtricitabine, l'un des composants des comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, ont également présenté fréquemment une anémie (baisse du nombre de globules rouges) et des changements de couleur de la peau, y compris un assombrissement de la peau par endroits, très fréquemment. Si la production de globules rouges est réduite, un enfant peut présenter des symptômes de fatigue ou d'essoufflement.

La thérapie antirétrovirale combinée (telle que les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil)

peut modifier la forme de votre corps en redistribuant la graisse corporelle. Vous pouvez perdre de la graisse dans vos jambes, vos bras et votre visage ; prendre de la graisse autour de l'abdomen et des organes internes ; avoir des seins plus gros ou des amas graisseux à l'arrière du cou (« bosse de bison »). La cause et les effets à long terme de ces changements ne sont pas encore connus.

La thérapie antirétrovirale combinée peut également entraîner une hyperlipémie (augmentation des graisses dans le sang) et une résistance à l'insuline. Votre médecin effectuera des tests pour détecter ces changements.

Si l'un des effets indésirables devient grave, ou si vous remarquez des effets indésirables non répertoriés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER LES COMPRIMÉS D'EMTRICITABINE/FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL ?

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas les comprimés d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après (EXP). La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservez dans l'emballage d'origine pour le protéger de l'humidité. Gardez le flacon bien fermé.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments non utilisés. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

« Si vous constatez un effet indésirable (des) avec l'utilisation de ce médicament, veuillez le signaler immédiatement via Internet à l'adresse e-mail suivante : pharmacovigilance@aurobindo.com

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Cette notice a été approuvée pour la dernière fois le 06/2025

1 NOME DO PRODUTO FARMACÊUTICO FINAL

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg Comprimidos

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato contém 200 mg de emtricitabina e 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil. Excipientes, ver secção 6.1.

3 FORMA FARMACÊUTICA

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos são revestidos por película, brancos a esbranquiçados, em forma de cápsula modificada, com a gravação “I” numa das faces e “37” na outra face.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações Terapêuticas

4.1.1 Tratamento da infeção pelo VIH-1

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos são uma associação de dose fixa de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato. É indicada no tratamento antirretroviral combinado para o tratamento de adultos infetados pelo VIH-1.

A demonstração do benefício da combinação de emtricitabina e Tenofovir disoproxil fumarato na terapêutica antirretroviral baseia-se apenas nos estudos realizados em doentes sem experiência prévia no tratamento (ver secção 5.1).

4.1.2 Profilaxia Pré-Exposição

Emtricitabina e Tenofovir disoproxil fumarato comprimidos está indicado em combinação com práticas sexuais seguras para a profilaxia pré-exposição (PrEP) como forma de reduzir o risco de adquirir VIH-1 por via sexual em adultos com risco alto. Esta indicação baseia-se nos ensaios clínicos em homens que fazem sexo com homens (HSH) com risco alto de infeção pelo VIH-1 e em casais heterossexuais com serologia discordante.

Ao considerar emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato comprimidos para a profilaxia pré-exposição, os seguintes fatores podem ajudar a identificar os indivíduos de alto risco:

- tem parceiro(s) conhecidos por estarem infetado(s) pelo VIH-1, ou envolvimento em atividade sexual numa área ou rede social de alta prevalência e um ou mais dos seguintes:
- uso inconsistente ou nenhum de preservativo
- diagnóstico de infeções sexualmente transmissíveis
- troca de sexo por mercadorias (como dinheiro, comida, abrigo ou drogas)
- uso de drogas ilícitas ou dependência de álcool
- encarceramento
- parceiro(s) com estado de VIH-1 desconhecido com qualquer um dos fatores apresentados acima

Ao prescrever emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato comprimidos para profilaxia pré-exposição, os profissionais de saúde devem:

- prescrever emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato comprimidos como parte de uma estratégia de prevenção abrangente porque emtricitabina e os tenofovir disoproxil fumarato comprimidos nem sempre são eficazes na prevenção da aquisição da infeção por VIH-1 (ver secção 4.4).
- aconselhar todos os indivíduos não infetados a aderirem rigorosamente ao esquema posológico recomendado de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato comprimidos porque a eficácia dos emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato comprimidos na redução do risco de adquirir VIH-1 foi fortemente correlacionada com a adesão, conforme demonstrado pelos níveis mensuráveis do medicamento nos ensaios clínicos (ver secção 4.4).
- confirmar um teste de VIH-1 negativo imediatamente antes de iniciar emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato comprimidos para uma indicação de PrEP. Caso estejam presentes sintomas clínicos consistentes com infeção viral aguda e sejam recentes (<1 mês), adiar o início da PrEP durante pelo menos um mês e reconfirmar o estado de VIH-1 ou utilizar um teste como auxílio no diagnóstico da infeção pelo VIH-1, incluindo infeção aguda ou primária pelo VIH-1; (ver secção 4.4) e
- rastrear a infeção pelo VIH-1 pelo menos uma vez a cada 3 meses enquanto estiver a tomar emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato comprimidos para PrEP.

4.2 Posologia e via de administração

4.2.1 Dose recomendada para o tratamento da infeção por VIH-1:

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

Posologia

Adultos: A dose recomendada de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos é de um comprimido, tomado por via oral, uma vez ao dia. Para otimizar a absorção do tenofovir, recomenda-se que emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos sejam tomados com alimentos. Mesmo uma refeição ligeira melhora a absorção do tenofovir no comprimido combinado (ver secção 5.2).

Quando estiver indicada a suspensão da terapêutica com um dos componentes de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos ou quando a alteração da dose for necessária, estão disponíveis preparações separadas de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.

Consulte o Resumo das Características do Medicamento destes medicamentos.

Crianças e adolescentes: Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos não são recomendados para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos devido aos dados insuficientes de segurança e eficácia (ver secção 5.2).

Idosos: Não existem dados disponíveis que permitam fazer uma recomendação de dose para doentes com idade superior a 65 anos. Contudo, não deve ser necessário qualquer ajuste na dose diária recomendada para adultos, exceto se existir evidência de insuficiência renal.

Insuficiência renal: A exposição à emtricitabina e ao tenofovir pode aumentar significativamente quando emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos são administrados a doentes com compromisso renal moderado a grave, uma vez que a emtricitabina e o Tenofovir são eliminados principalmente por excreção renal.

Os dados limitados dos estudos clínicos apoiam a administração uma vez ao dia de tenofovir disoproxil fumarato com emtricitabina em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min). No entanto, são necessários ajustes do intervalo posológico dos emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos em todos os doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina entre 30 e 49 ml/min). As orientações abaixo, de ajuste do intervalo posológico para esta população baseiam-se na modelação dos dados farmacocinéticos de dose única em indivíduos não infetados pelo VIH com vários graus de compromisso renal. Não estão disponíveis dados de segurança ou eficácia em doentes com depuração da creatinina entre 30 e 49 ml/min que receberam tenofovir disoproxil fumarato com emtricitabina utilizando este ajuste do intervalo posológico. Portanto, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser cuidadosamente monitorizadas nestes doentes (ver secção 4.4).

Depuração de Creatinina (ml/min)*	50-80	30-49
Intervalo posológico recomendado	A cada 24 horas (Não é necessário ajuste)	A cada 48 horas

* Calculado usando o peso corporal ideal (magro)

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos não são recomendados em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) e em doentes que precisam de hemodiálise, uma vez que não podem ser alcançadas as reduções de dose apropriadas com o comprimido de associação.

Compromisso hepático: A farmacocinética de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos e da emtricitabina não foi estudada em doentes com compromisso hepático. A farmacocinética do tenofovir foi estudada em doentes com compromisso hepático e não é necessário ajuste posológico do tenofovir disoproxil fumarato comprimidos nestes doentes. Com base no metabolismo hepático mínimo e na via de eliminação renal da emtricitabina, é improvável que seja necessário um ajuste posológico de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2). Caso emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos sejam suspensos em doentes com infeção conjunta de VIH e VHB, estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a evidências de exacerbação da hepatite (ver secção 4.4).

Modo de administração

Se os doentes tiverem dificuldade em engolir, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos podem ser desintegrados em aproximadamente 100 ml de água, sumo de laranja ou sumo de uva e tomados imediatamente.

4.2.2 Dose Recomendada para Profilaxia Pré-exposição

A dose de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato comprimidos em adultos não infetados pelo VIH-1 é de um comprimido (contendo 200 mg de emtricitabina e 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato) uma vez ao dia, tomado por via oral com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações:

Hipersensibilidade às substâncias ativas emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos contendo emtricitabina, tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) ou outros análogos da citidina, tais como a lamivudina e a zalcitabina (ver secção 4.5).

Terapia com nucleosídeo triplo: Existem notificações de uma alta taxa de falência virológica e de surgimento de resistência num estadio inicial quando o tenofovir disoproxil fumarato foi combinado com lamivudina e abacavir, assim como com lamivudina e didanosina, num um regime de uma vez ao dia. Existe uma grande semelhança estrutural entre a lamivudina e a emtricitabina e semelhanças na farmacocinética e farmacodinâmica destes dois agentes. Portanto, os mesmos problemas podem ocorrer caso emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos sejam administrados com um terceiro análogo de nucleosídeo.

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

Os doentes devem ser informados de que o tratamento antirretroviral atual, incluindo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos não provou prevenir o risco de transmissão do VIH a outras pessoas por contato sexual ou contaminação sanguínea. Devem continuar a ser utilizadas as devidas precauções.

Compromisso renal: A emtricitabina e o tenofovir são excretados principalmente pelos rins através de uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. Foram comunicadas insuficiência renal, compromisso renal, creatinina elevada, hipofosfatemia e tubulopatia proximal (incluindo síndrome de Fanconi) com a utilização de tenofovir disoproxil fumarato na prática clínica (ver secção 4.8).

Recomenda-se que a depuração da creatinina seja calculada em todos os doentes antes de iniciar a terapêutica com Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato comprimidos e que a função renal (depuração da creatinina e fosfato sérico) também seja monitorizada a cada quatro semanas durante o primeiro ano e a cada três meses posteriormente. Em doentes com risco de compromisso renal, deve considerar-se uma monitorização mais frequente da função renal.

Profilaxia Pré-Exposição:

Emtricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato para uma indicação de PrEP não devem ser utilizados em indivíduos não infetados pelo VIH-1 com depuração da creatinina inferior a 60 ml/min. Caso seja observada uma diminuição na depuração da creatinina em indivíduos não infetados durante a utilização de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato para PrEP, avaliar as possíveis causas e reavaliar os potenciais riscos e benefícios da utilização continuada (ver secção 4.2.2)

A exposição à emtricitabina e ao tenofovir pode estar marcadamente aumentada em doentes com compromisso renal moderado ou grave e é necessário um ajuste do intervalo posológico em doentes com depuração da creatinina entre 30 e 49 ml/min (ver secções 4.2 e 5.2).

A segurança e eficácia de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos em doentes com depuração da creatinina entre 30 e 49 ml/min não foram estabelecidas e, portanto, o benefício potencial da terapêutica com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato deve ser avaliado relativamente ao risco potencial de toxicidade renal. É necessária uma monitorização cuidadosa dos sinais de toxicidade, tais como a deterioração da função renal, e das alterações na carga viral em doentes com compromisso renal pré-existente, quando emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos são iniciados em intervalos de administração prolongados. Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos não é recomendado em doentes com depuração de creatinina < 30 ml/min ou doentes que precisam de hemodiálise, uma vez que as alterações de dose necessárias para a emtricitabina e para o tenofovir disoproxil fumarato não podem ser alcançadas com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos (ver secção 4.2).

Se o fosfato sérico for <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou a depuração da creatinina diminuir para <50 ml/min em qualquer doente a receber emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, a função renal deve ser reavaliada no intervalo de uma semana, incluindo os valores de glicemia, potássio no sangue e concentrações de glucose na urina (ver secção 4.8, tubulopatia proximal). O intervalo entre doses de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos deve ser ajustado se a depuração da creatinina diminuir para <50 ml/min (ver secção 4.2). A interrupção do tratamento com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos também deve ser considerada em doentes com depuração da creatinina que diminuiu para <50 ml/min ou diminuições no fosfato sérico para <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

A utilização de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos deve ser evitada em concomitância com um medicamento nefrotóxico (ver secção 4.5).

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos devem ser evitados em doentes com VIH-1 previamente tratados com antirretrovirais e portadores da mutação K65R (ver secção 5.1).

Num estudo clínico controlado de 144 semanas que comparou o tenofovir disoproxil fumarato com a estavudina em combinação com lamivudina e efavirenz em doentes sem experiência prévia na terapêutica antirretroviral, foram observadas pequenas diminuições na densidade mineral óssea da anca e da coluna vertebral em ambos os grupos de tratamento. As diminuições na densidade mineral óssea da coluna vertebral e as alterações nos biomarcadores ósseos desde o início do estudo foram significativamente maiores no grupo de tratamento com tenofovir disoproxil fumarato às 144 semanas. As diminuições na densidade mineral óssea da anca foram significativamente maiores neste grupo até às 96 semanas. No entanto, não ocorreu aumento do risco de fraturas ou evidência de anomalias ósseas clinicamente relevantes ao longo das 144 semanas. Caso exista suspeita de anomalias ósseas, deverá ser obtida uma consulta apropriada.

Doentes com Infeção Conjunta por com o Vírus da Hepatite B ou C: Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com associação da terapêutica antirretroviral apresentam risco aumentado de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais.

Os médicos devem consultar as orientações atuais de tratamento do VIH para o tratamento ideal da infeção pelo VIH em doentes com infeção conjunta por vírus da hepatite B (VHB).

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

A segurança e eficácia de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos não foram estabelecidas para o tratamento da infeção crónica pelo VHB. A emtricitabina e o tenofovir individualmente e em associação demonstraram atividade contra o VHB nos estudos farmacodinâmicos (ver secção 5.1). A experiência clínica limitada sugere que a emtricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato têm atividade anti-VHB quando utilizados na terapêutica antirretroviral combinada para controlar a infeção pelo VIH.

Podem ocorrer exacerbações da hepatite em doentes infetados por VIH com infeção conjunta pelo VHB após a suspensão da terapêutica com tenofovir disoproxil fumarato. Tais exacerbações foram observadas após a suspensão da terapêutica com emtricitabina em doentes infetados pelo VHB sem infeção concomitante pelo VIH e foram detetadas principalmente por aumentos da alanina aminotransferase (ALT) sérica, além do ressurgimento do ADN do VHB. Em alguns destes doentes, a reativação do VHB foi associada a doença hepática mais grave, incluindo descompensação e falência hepática. Os doentes infetados com infeção conjunta do VIH e VHB devem ser monitorizados de perto com acompanhamento clínico e laboratorial durante vários meses após a interrupção do tratamento com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato. Não existem evidências suficientes para determinar se o reinício do tenofovir disoproxil fumarato ou da emtricitabina altera o curso das exacerbações da hepatite pós-tratamento.

Doença hepática: A segurança e eficácia de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos não foram estabelecidas em doentes com doenças hepáticas subjacentes significativas. A farmacocinética de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos e a emtricitabina não foi estudada em doentes com compromisso hepático. A farmacocinética do tenofovir foi estudada em doentes com compromisso hepático e não é necessário ajuste posológico nestes doentes. Com base no metabolismo hepático mínimo e na via de eliminação renal da emtricitabina, é improvável que seja necessário um ajuste posológico de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato comprimidos em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, têm uma frequência aumentada de anormalidades da função hepática durante a terapia antirretroviral de associação e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, tem de ser considerada a interrupção ou suspensão do tratamento.

Acidose láctica: A acidose láctica, geralmente associada a esteatose hepática, tem sido notificada com o uso de análogos nucleosídeos. Os primeiros sintomas (hiperlactatemia sintomática) incluem sintomas digestivos benignos (náuseas, vômitos e dor abdominal), mal-estar inespecífico, perda de apetite, perda de peso, sintomas respiratórios (respiração rápida e/ou profunda) ou neurológicos (incluindo fraqueza motora). A acidose láctica tem alta mortalidade e pode estar associada a pancreatite, falência hepática ou falência renal. A acidose láctica geralmente ocorreu após alguns ou vários meses de tratamento. O tratamento com análogos nucleosídeos deve ser suspenso no contexto de hiperlactatemia sintomática e acidose metabólica/láctica, hepatomegalia progressiva ou aumento rápida dos valores de aminotransferase. Deve-se ter cautela ao administrar análogos de nucleosídeos a qualquer doente (particularmente mulheres obesas) com hepatomegalia, hepatite ou outros fatores de risco conhecidos para doença hepática e esteatose hepática (incluindo certos medicamentos e álcool). Os doentes com infeção conjunta de hepatite C e tratados com interferão alfa e ribavirina podem constituir um risco especial. Os doentes com risco aumentado devem ser acompanhados de perto.
--

Lipodistrofia: A associação de terapêutica antirretroviral tem sido associada à redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) em doentes com VIH. A consequências a longo prazo destes eventos são atualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Uma conexão entre lipomatose visceral e inibidores de protease (IPs) e lipoatrofia e inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR) foi tida em conta. Um risco maior de lipodistrofia tem sido associado a fatores individuais, tais como a idade avançada, e a fatores relacionados a medicamentos, tais como maior duração do tratamento antirretroviral e distúrbios metabólicos associados. O exame clínico deve incluir avaliação de sinais físicos de redistribuição de gordura. Deve-se considerar a medição dos lípidos e da glicemia sérica em jejum. Os distúrbios lipídicos devem ser tratados conforme clinicamente apropriado (ver a secção 4.8).

O tenofovir está estruturalmente relacionado com análogos de nucleosídeos, pelo que o risco de lipodistrofia não pode ser excluído. No entanto, os dados clínicos de 144 semanas de doentes sem experiência prévia na terapêutica antirretroviral indicam que o risco de lipodistrofia foi menor com tenofovir disoproxil fumarato do que com a estavudina quando administrado com lamivudina e efavirenz.

Disfunção mitocondrial: Os análogos nucleosídeos e nucleotídeos foram demonstrados *in vitro* e *in vivo* de causar um grau variável de dano mitocondrial. Ocorreram notificações de disfunção mitocondrial em bebés VIH negativos expostos in útero e/ou pós-natal a análogos nucleosídeos. Os principais eventos adversos notificados são distúrbios hematológicos (anemia, neutropenia), distúrbios metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes eventos são muitas vezes transitórios. Foram notificadas algumas afecções neurológicas de início tardio (hipertonía, convulsão, comportamento anormal). Se as afecções neurológicas são transitórias ou permanentes é atualmente desconhecido. Qualquer criança exposta *in útero* a análogos nucleosídeos e nucleótidos, inclusive crianças VIH-negativas, devem ter acompanhamento clínico e laboratorial e devem ser investigados para possível disfunção mitocondrial em caso de sinais ou sintomas relevantes. Estes achados não afetam as recomendações nacionais atuais da utilização de terapia antirretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do VIH.

Síndrome de Reativação Imunológica: Nos doentes infetados pelo VIH com deficiência imunitária grave no momento da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode surgir uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar quadros clínicos graves ou agravamento dos sintomas. Normalmente, estas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início da TARC. Exemplos relevantes são reinite por citomegalovírus, infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados e o tratamento instituído quando necessário.

Osteonecrose: Embora a etiologia seja considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunossupressão grave, índice de massa corporal mais elevado), foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença de VIH avançada e/ou exposição prolongada à terapêutica de antirretrovirais combinada (TARC). Os doentes devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico se sentirem dores e aflições nas articulações, rigidez articular ou dificuldade nos movimentos.

Administração concomitante de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina: não é recomendada. A administração concomitante de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina resulta num aumento de 40-60% na exposição sistêmica à didanosina, o que pode aumentar o risco de eventos adversos relacionados com a didanosina (ver secção 4.5). Foram comunicados casos raros de pancreatite e acidose láctica, por vezes fatais. A coadministração de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina numa dose diária de 400 mg foi associada a uma diminuição significativa na contagem de células CD4, possivelmente devido a uma interação intracelular que aumenta a didanosina fosforilada (ou seja, ativa). Uma diminuição da dose de 250 mg da didanosina administrada concomitantemente com o tenofovir disoproxil fumarato foi associada a comunicações de taxas elevadas de falência virológica nas várias combinações testadas.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos contém lactose monoidratada. Consequentemente, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Profilaxia Pré-Exposição:

Emtricitabina e o Tenofovir disoproxil fumarato para uma indicação de PrEP não devem ser utilizados caso a depuração de creatinina seja inferior a 60 ml/min. Caso seja observada uma diminuição na depuração da creatinina em indivíduos não infetados durante a utilização de emtricitabina e tenofovir

disoproxil fumarato para PrEP, avaliar as possíveis causas e reavaliar os potenciais riscos e benefícios da utilização continuada (ver secção 4.2.2)

Tratamento Abrangente para Reduzir o Risco de Contrair VIH-1:

Utilizar emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato para a profilaxia pré-exposição apenas como parte de uma estratégia de prevenção abrangente que inclua outras medidas de prevenção, tais como práticas sexuais seguras, uma vez que a emtricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato nem sempre são eficazes na prevenção de contrair o VIH-1.

- Aconselhar os indivíduos não infetados sobre práticas sexuais seguras as quais incluem o uso consistente e correto de preservativo, conhecimento do seu estado de VIH-1 e do(s) seu(s) parceiro(s), e análises regulares para outras infeções sexualmente transmissíveis que podem facilitar a transmissão do VIH-1 (tais como como sífilis e gonorreia).
- Informar os indivíduos não infetados e apoiar os seus esforços na redução do comportamento sexual de risco.

Utilizar emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato para reduzir o risco de adquirir VIH-1 apenas em indivíduos VIH-negativos confirmados. Podem surgir substituições de resistência ao VIH-1 em indivíduos com infeção por VIH-1 não detetada que estejam a tomar apenas emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, porque a emtricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato por si só não constituem um regime de tratamento completo para o tratamento do VIH-1; portanto, deve-se tomar o cuidado para minimizar a exposição aos medicamentos em indivíduos infetados pelo VIH

- Vários testes de VIH-1, como os testes rápidos, detetam anticorpos anti-VIH e podem não identificar o VIH-1 durante o estadio agudo da infeção.

Antes de iniciar a emtricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato para uma indicação de PrEP, avalie os indivíduos seronegativos quanto a sinais ou sintomas atuais ou recentes consistentes com infeções virais agudas (por ex., febre, fadiga, mialgia, erupção cutânea, etc.) e perguntar sobre possíveis eventos de exposição (por ex., desproteção ou rompimento do preservativo durante relações sexuais com um parceiro infetado pelo VIH-1) que possam ter ocorrido no último mês.

- Caso estejam presentes sintomas clínicos consistentes com a presença de infeção viral aguda e haja suspeita de exposição recente (<1 mês), adiar o início da PrEP durante pelo menos um mês e reconfirmar o estado de VIH-1 ou utilizar um teste aprovado pela FDA como auxílio no diagnóstico da infeção pelo VIH-1, incluindo infeção aguda ou primária pelo VIH-1.

- Durante a utilização de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato para uma indicação de PrEP, os testes de rastreio do VIH-1 devem ser repetidos pelo menos a cada 3 meses. Caso se desenvolvam sintomas consistentes com infeção aguda pelo VIH-1 após um evento de potencial exposição, a PrEP deve ser suspensa até confirmação do estado negativo de infeção utilizando um teste aprovado pela FDA como auxílio no diagnóstico do VIH-1, incluindo por VIH-1 aguda ou primária.

Aconselhar os indivíduos não infetados a aderirem estritamente ao esquema posológico recomendado de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato. A eficácia da emtricitabina e do tenofovir disoproxil fumarato na redução do risco de adquirir o VIH-1 está fortemente correlacionada com a adesão, conforme demonstrado pelos valores mensuráveis do medicamento nos ensaios clínicos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação:

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

A farmacocinética no estado estacionário da emtricitabina e do tenofovir não foi afetada quando a emtricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato foram administrados em conjunto *versus* cada medicamento administrado isoladamente.

Os estudos *in vitro* e clínicos de interação farmacocinética demonstraram que o potencial para interações mediadas pelo CYP450 envolvendo a emtricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato com outros medicamentos é baixo.

Interações relevantes para a emtricitabina:

In vitro, a emtricitabina não inibiu o metabolismo mediado por qualquer uma das seguintes isoformas humanas do CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4. A emtricitabina não inibiu a enzima responsável pela glucuronidação.

Não existem interações clinicamente significativas quando a emtricitabina é administrada concomitantemente com indinavir, zidovudina, estavudina ou famciclovir.

A emtricitabina é excretada principalmente por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Com a exceção do famciclovir e do tenofovir disoproxil fumarato, o efeito da administração concomitante de emtricitabina com medicamentos que são excretados por via renal, ou outros medicamentos que se sabe que afetam a função renal, não foi avaliado. A administração concomitante de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa pode levar a um aumento nas concentrações séricas da emtricitabina ou do medicamento administrado em concomitância devido à competição por esta via de eliminação.

Não existe experiência clínica com a administração concomitante de emtricitabina e análogos da citidina. Consequentemente, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos não devem ser administrados em combinação com lamivudina ou zalcitabina para o tratamento da infeção por VIH (ver secção 4.4).

Interações relevantes para o tenofovir:

A administração concomitante de lamivudina, indinavir, efavirenz, nelfinavir ou saquinavir (potenciado com ritonavir) com tenofovir disoproxil fumarato não resultou em qualquer interação clinicamente relevante.

Quando o tenofovir disoproxil fumarato foi administrado com lopinavir/ritonavir, não foram observadas alterações na farmacocinética do lopinavir e do ritonavir. A AUC do tenofovir aumentou aproximadamente 30% quando o tenofovir disoproxil fumarato foi administrado com lopinavir/ritonavir. O aumento da exposição a tenofovir pode potencializar os eventos adversos associados ao tenofovir, incluindo doenças renais.

Quando foram administradas cápsulas gastrorresistentes de didanosina 2 horas antes ou concomitantemente com tenofovir disoproxil fumarato, a AUC da didanosina aumentou em média 48% e 60%, respetivamente. O aumento na média da AUC da didanosina foi de 44% quando os foram administrados comprimidos tamponados de tenofovir 1 hora antes. Em ambos os casos, os parâmetros farmacocinéticos do tenofovir administrado com uma refeição ligeira permaneceram inalterados. A administração concomitante de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina não é recomendada (ver secção 4.4).

Quando o tenofovir disoproxil fumarato foi administrado com atazanavir, foi observada uma diminuição nas concentrações de atazanavir (diminuição de 25% e 40% da AUC e C_{max}, respetivamente, em comparação com atazanavir 400 mg). Quando o ritonavir foi adicionado a atazanavir, o impacto negativo do tenofovir na C_{min} de atazanavir foi significativamente reduzido, enquanto a diminuição da AUC foi da mesma magnitude (diminuição de 25% e 26% da AUC e C_{max}, respetivamente em comparação com atazanavir/ritonavir 300/100 mg). A administração concomitante de atazanavir/ritonavir com tenofovir resultou num aumento da exposição ao tenofovir. Concentração mais altas de tenofovir pode potencializar os eventos adversos associados ao tenofovir, incluindo doenças renais.

O tenofovir é excretado por via renal, tanto por filtração quanto por secreção ativa através do transportador de aniões orgânicos humanos 1 (hOAT1). A administração concomitante de tenofovir disoproxil fumarato com outros medicamentos que também são ativamente secretados através do transportador de aniões (por ex., cidofovir) pode resultar num aumento das concentrações de tenofovir ou do medicamento administrado em concomitância.

O tenofovir disoproxil fumarato não foi avaliado em doentes a receber medicamentos nefrotóxicos (por ex., aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir ou interleucina-2). A utilização de tenofovir disoproxil fumarato comprimidos deve ser evitada em concomitância ou utilização recente de um medicamento nefrotóxico. Se a utilização concomitante Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato comprimidos e agentes nefrotóxicos for inevitável, a função renal deve ser monitorizada semanalmente (ver secção 4.4).

A administração concomitante de tenofovir disoproxil fumarato e metadona, ribavirina, rifampicina, adefovir dipivoxil ou o contraceutivo hormonal norgestimato/etinilestradiol não resultou em qualquer interação farmacocinética.

Interações relevantes com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos:

A administração concomitante de tacrolimus com a associação emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato não resultou em quaisquer interações clinicamente significativas.

4.6 Gravidez e lactação

Gravidez:

Para a emtricitabina e para o tenofovir disoproxil fumarato, não existem dados suficientes sobre a exposição na gravidez.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos de emtricitabina ou tenofovir disoproxil fumarato em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Porém, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos não devem ser utilizados durante a gravidez, exceto se não esteja disponível outra alternativa.

A utilização de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos deve ser acompanhado de utilização de contraceção eficaz.

Lactação:

Não se sabe se a emtricitabina ou o tenofovir são excretados no leite materno humano.

Recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem os seus filhos em nenhuma circunstância de forma a evitar a transmissão do VIH ao bebé.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, os doentes devem ser informados de que foram comunicadas tonturas durante o tratamento com emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.

4.8 Efeitos indesejáveis:

4.8.1 Efeitos indesejáveis em Indivíduos Infetados pelo VIH-1

Num estudo clínico aberto e randomizado em doentes sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral (GS-01-934; ver secção 5.1), os doentes receberam emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato e efavirenz durante 144 semanas (administrado sob a forma da formulação de associação emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, mais efavirenz a partir da semana 96). O perfil de segurança de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato foi consistente com a experiência anterior com estes agentes quando cada um foi administrado com outros agentes antirretrovirais. As reações adversas notificadas com maior frequência, consideradas possível ou provavelmente relacionadas com a emtricitabina e/ou tenofovir disoproxil fumarato, foram náuseas (12%) e diarreia (7%).

As reações adversas consideradas pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento com os componentes de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos dos ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização são apresentadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como muito frequentes (> 1/10), frequentes (> 1/100, < 1/10), pouco frequentes (> 1/1.000, < 1/100) ou raros (> 1/10.000, < 1/1.000) ou muito raros (< 1/10.000), incluindo notificações isoladas, ou desconhecido (identificado através da vigilância de segurança pós-comercialização e a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: neutropenia

Pouco frequentes: anemia

Doenças do sistema imunitário:

Frequentes: reação alérgica

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Muito frequentes: hipofosfatemia

Frequentes: hiperglicemia, hipertrigliceridemia

Raros: acidose láctica

A acidose láctica, geralmente associada a esteatose hepática, tem sido notificada com o uso de análogos nucleosídeos (ver secção 4.4).

Perturbações do foro psiquiátrico:

Frequentes: insónias, sonhos anormais

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: cefaleias, tonturas

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Muito raros: dispneia

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: diarreia, vômitos, náuseas

Frequentes: lipase sérica elevada, amilase elevada, incluindo amilase pancreática elevada, dor abdominal, dispepsia, flatulência

Raros: pancreatite

Afeções hepatobiliares:

Frequentes: aumento das transaminases, hiperbilirrubinemia

Muito raros: hepatite

Afeções cutâneas e dos tecidos subcutâneos:

Frequentes: urticária, erupção cutânea com vesículas ou bolhas, erupção cutânea pustulosa, erupção maculopapular, prurido, erupção cutânea e descoloração da pele (pigmentação aumentada)

Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo:

Muito frequentes: aumento da creatina quinase

Desconhecidos: miopatia, osteomalacia (ambas associadas à tubulopatia renal proximal)

Doenças renais e urinárias:

Raros: insuficiência renal (aguda e crónica), tubulopatia proximal incluindo síndrome de Fanconi, aumento da creatinina, proteinúria

Muito raros: necrose tubular aguda

Desconhecidos: nefrite (incluindo nefrite intersticial aguda), diabetes insípida nefrogénica

Perturbações gerais e do local de administração:

Frequentes: dor, astenia

Adicionalmente, a anemia foi frequente e a descoloração da pele (pigmentação aumentada) foi muito frequente quando a emtricitabina foi administrada a doentes pediátricos.

Doentes com Infecção Conjunta por VIH/VHB: Apenas um número limitado de doentes estava com infeção conjunta por VHB (n=13) ou VHC (n=26) no estudo GS-01-934. O perfil de reações adversas da emtricitabina e do tenofovir disoproxil fumarato em doentes com coinfeção por VIH/VHB ou VIH/VHC foi semelhante ao observado em doentes infetados com VIH sem coinfeção. Contudo, como seria de esperar nesta população de doentes, os aumentos da AST e da ALT ocorreram com maior frequência do que na população geral infetada pelo VIH.

Perturbações gerais e do local de administração:

Frequentes: dor, astenia

Adicionalmente, a anemia foi frequente e a descoloração da pele (pigmentação aumentada) foi muito frequente quando a emtricitabina foi administrada a doentes pediátricos.

Doentes com Infecção Conjunta por VIH/VHB ou VHC: Apenas um número limitado de doentes estava com infeção conjunta por VHB (n=13) ou VHC (n=26) no estudo GS-01-934. O perfil de reações adversas da emtricitabina e do tenofovir disoproxil fumarato em doentes com coinfeção por VIH/VHB ou VIH/VHC foi semelhante ao observado em doentes infetados com VIH sem coinfeção. Contudo, como seria de esperar nesta população de doentes, os aumentos da AST e da ALT ocorreram com maior frequência do que na população geral infetada pelo VIH.

A terapêutica antirretroviral combinada tem sido associada a anomalias metabólicas, como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia (ver secção 4.4).

A terapêutica antirretroviral combinada tem sido associada à redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) em doentes com VIH, incluindo perda de gordura subcutânea periférica e facial, aumento da gordura intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorso cervical (bossa de búfalo) (ver secção 4.4).

Nos doentes infetados pelo VIH com deficiência imunitária grave no momento da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode surgir uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco geralmente reconhecidos, doença por VIH avançada ou exposição prolongada à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A frequência desta é desconhecida (ver secção 4.4).

4.8.2 Efeitos indesejáveis em Indivíduos Adultos Não Infetados pelo VIH-1

Não foram identificadas novas reações adversas à emtricitabina e ao tenofovir disoproxil fumarato em dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo (iPrEx, Partners PrEP) nos quais 2830 adultos não infetados pelo VIH-1 receberam emtricitabina e tenofovir

disoproxil fumarato uma vez ao dia para profilaxia pré-exposição. Os indivíduos foram acompanhados por uma mediana de 71 semanas e 87 semanas, respetivamente. Estes ensaios incluíram indivíduos seronegativos para o VIH com idades compreendidas entre os 18 e os 67 anos. O ensaio iPrEx admitiu apenas homens ou mulheres transgénero de raça Hispânica/Latina (72%), Branca (18%), Negra (9%) e Asiática (5%). O ensaio Partners PrEP envolveu homens (61 a 64% nos grupos de tratamento) e mulheres no Quénia e no Uganda. A Tabela 2 fornece uma lista de todos os eventos adversos que ocorreram ≥2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento nos ensaios iPrEx e Partners PrEP.

Anomalias Laboratoriais: A Tabela 3 fornece uma lista de anomalias laboratoriais observadas em ambos os ensaios. Seis indivíduos nos braços contendo TDF do estudo Partners PrEP interromperam a participação no estudo devido a um aumento na creatinina sanguínea em comparação com nenhuma interrupção no grupo placebo. Um indivíduo no braço de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato do ensaio iPrEx interrompeu o estudo devido a um aumento na creatinina sanguínea e outro devido ao baixo teor de fósforo.

Além das anomalias laboratoriais descritas acima, ocorreu proteinúria de Grau 1 (1+) em 6% dos indivíduos que receberam emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato no estudo iPrEx. Ocorreu proteinúria de grau 2 a 3 (2 a 4+) e glicosúria (3+) em menos de 1% dos indivíduos tratados com emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato no ensaio iPrEx e no ensaio Partners PrEP.

Tabela 2 Eventos Adversos Seleccionados (Todos os Graus) Comunicados em ≥2% em Qualquer Grupo de Tratamento no Ensaio iPrEx e no Ensaio Partners PrEP

	Ensaio iPrEx		Ensaio Partners PrEP	
	FTC/TDF (N=1251)	Placebo (N=1248)	FTC/TDF (N=1579)	Placebo (N=1584)
Doenças Gastrointestinais				
Diarreia	7%	8%	2%	3%
Dor abdominal	4%	2%	-	-
Infeções e Infestações				
Faringite	13%	16%	-	-
Uretrite	5%	7%	-	-
Infecção do trato urinário	2%	2%	7%	7%
Sífilis	6%	5%	-	-
Sífilis secundária	6%	4%	-	-
Verrugas anais e genitais	2%	3%	-	-
Afeções Musculoesqueléticas e dos Tecidos Conjuntivos				
Lombalgia	5%	5%	-	-
Doenças do Sistema Nervoso				
Cefaleia	7%	6%	-	-

Perturbações do Foro Psiquiátrico				
Depressão	6%	7%	-	-
Ansiedade	3%	3%	-	-
Afeções do Sistema Reprodutor e da Mama				
Ulceração genital	2%	2%	2%	2%
Exames complementares de diagnóstico				
Perda de peso,	3%	2%	-	-

* não comunicado ou comunicado abaixo de 2%.

Tabela 3 Anomalias Laboratoriais (Grau de Toxicidade Mais Elevado) Comunicadas para Cada Indivíduo no Ensaio iPrEx e no Ensaio Partners PrEP

Grau†		Ensaio iPrEx		Ensaio Partners PrEP	
		FTC/TDF N=1251	Placebo N=1248	FTC/TDF N=1579	Placebo N=1584
Creatinina	1 (1,1-1,3 X LSN)	27 (2%)	21 (2%)	18 (1%)	12 (<1%)
	2-4 (> 1,4 x LSN)	5 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Fósforo	1 (2,5 - <LIN mg/dl)	81 (7%)	110 (9%)	NR*	NR*
	2-4 (<2 mg/dl)	123 (10%)	101 (8%)	140 (9%)	136 (9%)
AST	1 (1,25-<2,5 x LSN)	175 (14%)	175 (14%)	20 (1%)	25 (2%)
	2-4 (>2,6 x LSN)	57 (5%)	61 (5%)	10 (<1%)	4 (<1%)
ALT	1 (1,25-<2,5 x LSN)	178 (14%)	194 (16%)	21 (1%)	13 (<1%)
	2-4 (>2,6 x LSN)	84 (7%)	82 (7%)	4 (<1%)	6 (<1%)
Hemoglobina	1 (8,5-10 mg/dl)	49 (4%)	62 (5%)	56 (4%)	39 (2%)
	2-4 (<9,4 mg/dl)	13 (1%)	19 (2%)	28 (2%)	39 (2%)
Hemoglobina	1 (1000-1300/mm³)	23 (2%)	25 (2%)	208 (13%)	163 (10%)
	2-4 (<750/mm³)	7 (<1%)	7 (<1%)	73 (5%)	56 (3%)

* O fósforo de grau 1 não foi comunicado no estudo Partners PrEP.

† A classificação segue os critérios do DAIDS.

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a evidências de toxicidade (ver secção 4.8), e o tratamento de suporte padrão deve ser aplicado conforme necessário.

Até 30% da dose de emtricitabina e aproximadamente 10% da dose de tenofovir podem ser removidas por hemodíalise. Não se sabe se a emtricitabina ou o tenofovir podem ser removidos por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Nucleosídeos e nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AR03

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos: A emtricitabina é um análogo nucleosídeo da citidina. O tenofovir disoproxil fumarato é convertido *in vivo* em tenofovir, um nucleosídeo monofosfato (nucleotídeo) análogo do monofosfato de adenosina.

Tanto a emtricitabina como o tenofovir têm atividade específica para o vírus da imunodeficiência humana (VIH-1 e VIH-2) e para o vírus da hepatite B.

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

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

Atividade antiviral *in vitro*: Foi observada, *in vitro*, atividade antiviral sinérgica com a associação de emtricitabina e tenofovir.

Foram observados efeitos aditivos a sinérgicos nos estudos de combinação com inibidores da protease e com inibidores análogos nucleosídeos e não nucleosídeos da transcriptase reversa do VIH.

Resistência: Observou-se, *in vitro*, resistência e em alguns doentes infetados pelo VIH-1 devido ao desenvolvimento da mutação M184V/I com emtricitabina ou da mutação K65R com tenofovir. Não foram identificadas outras vias de resistência à emtricitabina ou ao tenofovir. Os vírus resistentes a emtricitabina com a substituição M184V/I apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas mantiveram a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina e zidovudina. A mutação K65R também pode ser selecionada pelo abacavir, didanosina ou zalcitabina e resulta na diminuição da suscetibilidade a estes agentes mais lamivudina, emtricitabina e tenofovir.

O tenofovir disoproxil fumarato deve ser evitado em doentes com VIH-1 portadores da mutação K65R.

Os doentes com VIH-1 que expressam três ou mais mutações associadas a análogos da timidina (TAMs) que incluíam a mutação da transcriptase reversa M41L ou L210W apresentaram suscetibilidade reduzida ao tenofovir disoproxil fumarato.

Resistência *in vivo* (doentes sem experiência prévia em antirretrovirais): Num estudo clínico aberto e randomizado (GS-01-934) em doentes sem experiência prévia na terapêutica antirretroviral, a genotipagem foi realizada em isolados plasmáticos de VIH-1 de todos os doentes com ARN de VIH > 400 cópias/ml confirmados nas semanas 48, 96 ou 144 ou no momento da interrupção precoce do medicamento em estudo. A partir da semana 144:

- A mutação M184V/I desenvolveu-se em 2/19 (10,5%) isolados analisados de doentes no grupo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz e em 10/29 (34,5%) isolados analisados no grupo lamivudina/zidovudina/efavirenz (valor de p <0,05, teste Exato de Fisher comparando o grupo emtricitabina+tenofovir disoproxil fumarato com o grupo lamivudina/zidovudina entre todos os indivíduos).
- Nenhum dos vírus analisados continha a mutação K65R.
- A resistência genotípica ao efavirenz, predominantemente a mutação K103N, desenvolveu-se em vírus de 13/19 (68%) doentes no grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz e em vírus de 21/29 (72%) doentes no grupo comparativo.

Experiência clínica: Num estudo clínico randomizado aberto (GS-01-934), doentes infetados pelo VIH-1 sem experiência prévia no tratamento com antirretrovirais receberam um regime uma vez ao dia de emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato e efavirenz (n=255) ou uma combinação fixa de lamivudina e zidovudina (Combivir) administrada duas vezes ao dia e efavirenz uma vez ao dia (n=254). Os doentes no grupo de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato receberam emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos e efavirenz desde a semana 96 até à semana 144. No início do estudo, os grupos randomizados tinham medianas de ARN VIH-1 plasmático semelhantes (5,02 e 5,00 log₁₀ cópias/ml) e contagens de CD4 (233 e 241 células/mm³). O objetivo primário de eficácia para este estudo foi a obtenção e manutenção de concentrações confirmadas de ARN do VIH-1 <400 cópias/ml durante 48 semanas. As análises de eficácia secundária ao longo de 144 semanas incluíram a proporção de doentes com concentrações de ARN de VIH-1 <400 ou <50 cópias/ml e alteração em relação ao valor inicial na contagem de células CD4.

Os dados do desfecho primário de 48 semanas demonstraram que a combinação de emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato e efavirenz proporcionou eficácia antiviral superior em comparação com a combinação fixa de lamivudina e zidovudina (Combivir) com efavirenz, conforme apresentado na Tabela 1. Os dados do desfecho secundário de 144 semanas também são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Dados de eficácia de 48 e 144 semanas do estudo GS-01-934 no qual foi administrado emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato e efavirenz a doentes sem experiência prévia no tratamento para o VIH-1

	GS-01-934 Tratamento durante 48 semanas		GS-01-934 Tratamento durante 144 semanas	
	Emtricitabina+tenofovir disoproxil fumarato+efavirenz	Lamivudina+ zidovudina+efavirenz	Emtricitabina+tenofovir disoproxil fumarato+ efavirenz*	Lamivudina+ zidovudina+efavirenz
ARN de VIH-1 <400 cópias/ml (TLVOR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
% de diferença (IC de 95%)	11% (4% a 19%)		13% (4% a 22%)	
ARN de VIH-1 <50 cópias/ml (TLVOR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
Valor de p	0,021**		0,082**	
% de diferença (IC de 95%)	9% (2% a 17%).		8% (-1% a 17%).	
Média da alteração desde o início na contagem de células CD4 (células/mm3)	+190	+158	+312	+271

Valor de p	0,002	0,089a
Diferença (IC de 95%)	32 (9 a 55)	41 (4 a 79)

*Os doentes no grupo de emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato e efavirenz receberam emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos e efavirenz desde a semana 96 até à semana 144.

** O valor de p baseado no teste Cochran-Mantel-Haenszel estratificado para a contagem inicial de células CD4

TLOVR=Tempo até Perda de Resposta Viroológica

a: Teste de Van Elteren

Num estudo clínico randomizado separado (M02-418), cento e noventa adultos sem experiência prévia na terapêutica antirretroviral foram também tratados uma vez ao dia com emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato em combinação com lopinavir/ritonavir administrados uma ou duas vezes ao dia. Às 48 semanas, 70% e 64% dos doentes demonstraram ARN de VIH-1 <50 cópias/ml com os regimes de lopinavir/ritonavir uma vez e duas vezes ao dia, respetivamente. A média das alterações na contagem de células CD4 desde o início do estudo foram de +185 células/mm³ e +196 células/mm³ com os regimes de lopinavir/ritonavir uma vez e duas vezes ao dia, respetivamente.

A experiência clínica limitada em doentes com infeção conjunta por VIH e VHB sugere que o tratamento com emtricitabina ou tenofovir disoproxil fumarato na terapêutica antirretroviral combinada para controlar a infeção por VIH também resulta numa diminuição do ADN do VHB (redução de 3 log₁₀ ou redução de 4 a 5 log₁₀, respetivamente). (ver secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: A bioequivalência de um comprimido revestido por película de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato com uma cápsula dura de emtricitabina 200 mg e um comprimido revestido por película de tenofovir disoproxil fumarato 245 mg foi estabelecida após administração de dose única a indivíduos saudáveis em jejum. Após a administração oral de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos a indivíduos saudáveis, a emtricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato são rapidamente absorvidos e o tenofovir disoproxil fumarato é convertido em tenofovir. As concentrações máximas de emtricitabina e tenofovir são observadas no soro dentro de 0,5 a 3,0 horas após a administração em jejum. A administração de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos com alimentos resultou num atraso de aproximadamente três quartos de hora para atingir as concentrações máximas de tenofovir e aumentos na AUC e C_{max} do tenofovir de aproximadamente 35% e 15%, respetivamente, quando administrado com uma refeição de teor elevado em gordura ou leve, em comparação com a administração em jejum. Para otimizar a absorção do tenofovir, recomenda-se que emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos sejam tomados com alimentos.

Distribuição: Após a administração intravenosa, o volume de distribuição da emtricitabina e do tenofovir foi de aproximadamente 1,4 l/kg e 800 ml/kg, respetivamente. Após a administração oral de emtricitabina ou tenofovir disoproxil fumarato, a emtricitabina e o tenofovir são amplamente distribuídos por todo o corpo. A ligação da emtricitabina às proteínas plasmáticas humanas, *in vitro* foi <4% e independente da concentração no intervalo de 0,02 a 200 µg/ml. A ligação às proteínas do tenofovir, *in vitro*, às proteínas plasmáticas ou séricas foi inferior a 0,7 e 7,2%, respetivamente, no intervalo de concentração de tenofovir de 0,01 a 25 µg/ml.

Biotransformação: O metabolismo da emtricitabina é limitado. A biotransformação da emtricitabina inclui a oxidação da porção tiol para formar os diastereómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente 9% da dose) e a conjugação com ácido glucurónico para formar 2'-O-glucuronídeo (aproximadamente 4% da dose). Os estudos *in vitro* determinaram que nem o tenofovir disoproxil fumarato nem o tenofovir são substratos para as enzimas CYP450. Nem a emtricitabina nem o tenofovir inibiram o metabolismo do medicamento, *in vitro*, mediado por qualquer uma das principais isoformas humanas do CYP450 envolvidas na biotransformação do medicamento. Além disso, a emtricitabina não inibiu a uridina-5'-difosfoglucuronil transferase, a enzima responsável pela glucuronidação.

Eliminação: A emtricitabina é excretada principalmente pelos rins, com recuperação completa da dose alcançada na urina (aproximadamente 86%) e nas fezes (aproximadamente 14%). Treze por cento da dose de emtricitabina foi recuperada na urina sob a forma de três metabolitos. A depuração sistémica da emtricitabina foi em média de 307 ml/min. Após a administração oral, a semivida de eliminação da emtricitabina é de aproximadamente 10 horas.

O tenofovir é excretado principalmente pelos rins por filtração e por um sistema de transporte tubular ativo, com aproximadamente 70-80% da dose excretada inalterada na urina após administração intravenosa. A depuração aparente do tenofovir foi em média de aproximadamente 307 ml/min. A depuração renal foi estimada em aproximadamente 210 ml/min, o que excede a taxa de filtração glomerular. Isto indica que a secreção tubular ativa é uma parte importante da eliminação do tenofovir. Após administração oral, a semivida de eliminação do tenofovir é de aproximadamente 12 a 18 horas.

Idade, sexo e etnia: A farmacocinética da emtricitabina e do tenofovir é semelhante em doentes do sexo masculino e feminino. No geral, a farmacocinética da emtricitabina em lactentes, crianças e adolescentes (com idades entre os 4 meses e os 18 anos) é semelhante à observada em adultos. Não foram realizados estudos farmacocinéticos em crianças e adolescentes com o tenofovir (abaixo dos 18 anos).

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com a emtricitabina ou tenofovir em idosos (acima dos 65 anos).

Compromisso renal: A farmacocinética de emtricitabina e do tenofovir após administração concomitante de preparações individuais ou sob a forma de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato não foi estudada em doentes com compromisso renal. Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados após a administração de doses únicas de 200 mg de emtricitabina ou 245 mg de tenofovir disoproxil a doentes não infetados pelo VIH com vários graus de compromisso renal. O grau de comprometimento renal foi definido de acordo com a depuração inicial de creatinina (CrCl) (função renal normal quando CrCl> 80 ml/min; compromisso ligeiro com CrCl = 50-79 ml/min; compromisso moderado com CrCl = 30-49 ml/min e compromisso grave com CrCl = 10-29 ml/min).

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

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

Espera-se que o aumento do intervalo posológico para emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos em doentes com compromisso renal moderado resulte em concentrações plasmáticas pico mais elevadas e níveis de C_{min} mais baixos em comparação aos doentes com função renal normal. A importância clínica é desconhecida.

Em doentes com doença renal de fase terminal (DRT) que necessitam de hemodiálise, as exposições aos medicamentos entre diálise aumentaram substancialmente ao longo de 72 horas para 53 (19%) µg./h/ml de emtricitabina, e ao longo de 48 horas para 42.857 (29%) ng.h/ml de tenofovir .

Recomenda-se que o intervalo entre doses de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos seja alterado em doentes com depuração da creatinina entre 30 e 49 ml/min. Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos não é adequado para doentes com CrCl <30 ml/min ou para aqueles em hemodiálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático: A farmacocinética de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos não foi estudada em doentes com compromisso hepático. No entanto, é improvável que seja necessário um ajuste posológico de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos em doentes com compromisso hepático.

A farmacocinética da emtricitabina não foi estudada em indivíduos não infetados pelo VHB com graus variados de insuficiência hepática. No geral, a farmacocinética da emtricitabina em indivíduos infetados pelo VHB foi semelhante à dos indivíduos saudáveis e dos indivíduos infetados pelo VIH.

Foi administrada uma dose única de 245 mg de tenofovir disoproxil a doentes não infetados pelo VIH com vários graus de compromisso hepático definidos de acordo com a classificação de Child-Pugh-Turcotte (CPT). A farmacocinética do tenofovir não foi substancialmente alterada em indivíduos com compromisso hepático, sugerindo que não é necessário ajuste posológico nestes indivíduos. Os valores médios (%CV) de C_{max} e AUC_{0-∞} do tenofovir foram 223 (34,8%) ng/ml e 2.050 (50,8%) ng/ml, respetivamente, em indivíduos normais, em comparação com 289 (46,0%) ng/ml e 2.310. (43,5%) ng.h/ml em indivíduos com compromisso hepático moderado e 305 (24,8%) ng/ml e 2.740 (44,0%) ng.h/ml em indivíduos com compromisso hepático grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos da emtricitabina não revelam riscos especiais para os seres humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. A emtricitabina não demonstrou qualquer potencial carcinogénico nos estudos de carcinogenicidade oral de longo prazo em murganhos e ratos.

Os estudos pré-clínicos de tenofovir disoproxil fumarato realizados em ratos, cães e macacos revelaram efeitos em órgãos-alvo no trato gastrointestinal, rins, ossos e uma diminuição na concentração sérica de fosfato. A toxicidade óssea foi diagnosticada como

osteomalacia (macacos) e redução da densidade mineral óssea (ratos e cães). Os resultados dos estudos em ratos e macacos indicaram que ocorreu uma diminuição relacionada com a substância na absorção intestinal de fosfato, com potencial redução secundária na densidade mineral óssea. Os mecanismos destas toxicidades não são completamente compreendidos.

Os estudos convencionais de toxicidade reprodutiva/desenvolvimento com emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato não revelam riscos especiais para o ser humano.

O tenofovir disoproxil fumarato foi positivo em dois dos três estudos *in vitro* de genotoxicidade, mas negativo no ensaio *in vivo* de micronúcleo.

O tenofovir disoproxil fumarato não demonstrou qualquer potencial carcinogénico num estudo de carcinogenicidade oral de longo prazo em ratos. Um estudo de carcinogenicidade oral de longo prazo em murganhos demonstrou uma baixa incidência de tumores duodenais, considerada provavelmente relacionada a altas concentrações locais no trato gastrointestinal na dose de 600 mg/kg/dia. Embora o mecanismo de formação do tumor seja incerto, é improvável que os resultados sejam relevantes para os seres humanos.

A combinação de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato foi positiva no ensaio *in vitro* de linfoma de murganho, com resultados comparáveis aos obtidos para o tenofovir disoproxil fumarato isoladamente. A combinação de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato foi negativa no ensaio de mutação reversa bacteriana (ensaio de Ames).

Um estudo de um mês em cães utilizando a combinação de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato não apresentou exacerbação dos efeitos toxicológicos em comparação com os componentes separados.

6.1 Lista de Excipientes

Celulose microcristalina, croscarmellose sódica, lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, dióxido de titânio, triacetina e hipromelose.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

24 Meses

6.4 Precauções particulares de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem original, para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipiente de HDPE contendo 30 comprimidos.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Nenhum requisito especial

TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DO INTRODUÇÃO DO MERCADO:

Aurobindo Pharma Limited



AUROBINDO

Fabricado Por:

Aurobindo Pharma Limited
Unit-III Survey No 313, 314
Bachupally, Bachupally Mandal
Medchal-Malkajgiri District
Telangana State, Índia.

DATA DE REVISÃO DO TEXTO: 06/2025

MSRM

NDC 65862-354-30

N.º de Reg. Botsuana: BOT1502825

N.º de Reg. NAFDAC: A4-5095

N.º de Reg. Tanzânia.: TZ10H094

N.º de Reg. Zâmbia.: 127/074

N.º de Reg. Moçambique: 2516

N.º de Reg. Ruanda: XXXX

Folheto Informativo: Informação Para O Doente Em Português

“Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg Comprimidos”

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento.

- Conserve este folheto, pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico
- Este medicamento foi receitado apenas para si e não deve dá-lo a outros. Pode ser-lhes prejudicial, mesmo que os sintomas de doença sejam os mesmos que os seus.

Neste folheto:

1. O que é emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos e para que é utilizado?
2. O que precisa de saber antes de tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos
3. Como tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos
4. Possíveis efeitos indesejáveis de emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato comprimidos
5. Como conservar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos
6. Outras informações

Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg Comprimidos

Cada comprimido revestido por película de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato contém 200 mg de emtricitabina e 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil.

Os restantes ingredientes são celulose microcristalina, croscarmellose sódica, lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, dióxido de titânio, triacetina e hipromelose.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos são revestidos por película, brancos a esbranquiçados, em forma de cápsula modificada, com a gravação “I” numa das faces e “37” na outra face.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos:

M/s Aurobindo Pharma Ltd
Telangana State, India.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato são fabricados por:

Unit III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal,
Medchal-Malkajigiri District,
Telangana State, India.

O QUE É EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO COMPRIMIDOS E PARA QUE É UTILIZADO

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos é um tratamento para a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em adultos com idade igual ou superior a 18 anos.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos contém duas substâncias ativas, emtricitabina e tenofovir disoproxil.

Ambas estas substâncias ativas são medicamentos *antirretrovirais* que são utilizados para tratar a infeção pelo VIH. A emtricitabina é um *inibidor nucleósido da transcriptase reversa* e o tenofovir é um *inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa*. No entanto, ambos são geralmente conhecidos como INTRs e funcionam interferindo no funcionamento normal de uma enzima (transcriptase reversa) que é essencial para a reprodução do vírus. Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos devem ser sempre utilizados em combinação com outros medicamentos para tratar a infeção pelo VIH. Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos pode ser administrado em vez da emtricitabina e do tenofovir disoproxil utilizados separadamente nas mesmas doses.

Este medicamento não é uma cura para a infeção pelo VIH. Enquanto estiver a tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, poderá ainda desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção pelo VIH. Também pode transmitir o vírus a outras pessoas, por isso é importante tomar precauções para evitar infetar outras pessoas.

Com práticas sexuais seguras em todos os momentos, para reduzir o risco de contrair o VIH-1 em homens que têm relações sexuais com homens que correm alto risco de serem infetados pelo VIH-1 através do sexo, e em casais heterossexuais em que um dos parceiros tem VIH-1 e o outro não. A tal chama-se de Profilaxia Pré-Exposição ou PrEP.

O QUE PRECISA DE SABER ANTES DE TOMAR EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO COMPRIMIDOS

Não tome emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos

- **Se tem alergia (*hipersensibilidade*)** à emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato ou qualquer outro componente de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos listados no final deste folheto.

Se isto se aplica a si, informe imediatamente o seu médico

Tenha especial cuidado com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos

- **Informe o seu médico se tem doença renal ou se as análises demonstraram problemas com os seus rins.** Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos podem afetar os seus rins. Antes de iniciar o tratamento, o seu médico pode solicitar análises de sangue para avaliar a função renal e aconselhar a tomar os comprimidos com menor frequência. O seu médico também pode solicitar análises de sangue durante o tratamento para monitorizar os seus rins.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos geralmente não são tomados com outros medicamentos que possam causar danos aos rins (ver Tomar outros medicamentos). Se tal for inevitável, o seu médico irá monitorizar a sua função renal uma vez por semana.

- **Fale com o seu médico caso tenha mais de 65 anos.** Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos não foram estudados em doentes com mais de 65 anos de idade. Se for mais velho e lhe for receitado emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, o seu médico irá monitorizar cuidadosamente.
- **Não administre emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a crianças e adolescentes** menores de 18 anos de idade.
- **Fale com o seu médico caso tenha antecedentes de doença hepática, incluindo hepatite.** Os doentes doença hepática, incluindo hepatite crónica B ou C, que são tratados com antirretrovirais, têm maior risco de complicações hepáticas graves e potencialmente fatais. Caso tenha infeção por hepatite B, o seu médico irá considerar cuidadosamente o melhor regime de tratamento para si. Ambas as substâncias ativas de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos apresentam alguma atividade contra o vírus da hepatite B, embora não estejam aprovadas para o tratamento da infeção por hepatite B. Se tem um antecedentes de doença hepática ou infeção crónica por hepatite B, o seu médico pode realizar análises de sangue para monitorizar a sua função hepática.

- **Assim que começar a tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, esteja atento a possíveis sinais de acidose láctica.** Os medicamentos que contêm análogos de nucleosídeos, incluindo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, podem causar acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue), juntamente com aumento do fígado. Respiração profunda e rápida, sonolência e sintomas inespecíficos como náuseas, vômitos e dor de estômago podem indicar o desenvolvimento de acidose láctica.

Este efeito indesejável raro mas grave tem sido fatal ocasionalmente. A acidose láctica ocorre com maior frequência em mulheres, principalmente se tiverem excesso de peso. Se tem doença hepática, também pode estar em maior risco de contrair essa condição. Enquanto estiver a ser tratado com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, o seu médico irá monitorizar de perto para detetar quaisquer sinais de que possa estar a desenvolver acidose láctica.

Outras precauções

As terapêuticas antirretrovirais combinadas (incluindo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos) podem aumentar o açúcar no sangue, aumentar a gordura no sangue (hiperlipemia), causar alterações na gordura corporal e resistência à insulina (ver secção 4, *Possíveis efeitos indesejáveis*).

Se sofre de diabetes, tem excesso de peso ou tem colesterol alto, fale com o seu médico.

Esteja atento a infeções. Se tiver infeção avançada por VIH (SIDA) e tiver uma infeção, poderá desenvolver sintomas de infeção e inflamação ou agravamento dos sintomas de uma infeção existente assim que o tratamento com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos for iniciado. Estes sintomas podem indicar que o seu sistema imunitário melhorado está a combater a infeção. Esteja atento a sinais de inflamação ou infeção logo após começar a toma de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos. Caso observe sinais de inflamação ou infeção, **informe imediatamente o seu médico.**

Problemas ósseos. Alguns doentes em associação de terapêutica antirretroviral podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada pela perda de fornecimento de sangue ao osso). A duração da associação da terapêutica antirretroviral, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, índice de massa corporal elevado, entre outros, podem ser alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento dessa doença.

Os sinais de osteonecrose são rigidez articular, dores (especialmente no quadril, joelho e ombro) e dificuldade de movimento. Se notar quaisquer sintomas destes sintomas informe o seu médico.

Tomar outros medicamentos

Não deve tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos se já estiver a tomar outros medicamentos que contenham emtricitabina, tenofovir disoproxil, lamivudina ou zalcitabina.

Por favor, informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

É especialmente importante informar o seu médico se estiver a tomar outros medicamentos que possam danificar os seus rins.

Tais incluem:

- aminoglicosídeos (para infeção bacteriana)
- anfotericina B (para infeção fúngica)
- foscarnet (para infeção viral)
- ganciclovir (para infeção viral)
- pentamidina (para infeções)
- vancomicina (para infeção bacteriana)
- interleucina-2 (para tratar cancro)
- cidofovir (para infeção viral)

- **Outros medicamentos contendo didanosina (para infeção pelo VIH):** Tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos com outros medicamentos antivirais que contêm didanosina pode aumentar os níveis de didanosina no sangue e reduzir a contagem de células CD4. Raramente, foi notificada inflamação do pâncreas e acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue), a qual causou morte, quando medicamentos contendo tenofovir disoproxil fumarato e didanosina foram tomados em conjunto. O seu médico irá considerar cuidadosamente se deve tratá-lo com uma combinação de tenofovir e didanosina.

Não interrompa o tratamento sem consultar o seu médico.

Tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos com alimentos e bebidas

- **Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos devem ser tomados com alimentos** (por ex., uma refeição ou um lanche).

Gravidez e amamentação

Fale com o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.

- **Não deve tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos durante a gravidez** exceto se for especificamente discutido com o seu médico. Não existem dados clínicos sobre a utilização de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos em mulheres grávidas e normalmente não é utilizado exceto se for absolutamente necessário.
- Se é uma mulher que pode engravidar durante o tratamento com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, deve utilizar um método contraceptivo eficaz para evitar engravidar.
- Se engravidar ou planeia engravidar, deve entrar em contato com seu médico para discutir os potenciais benefícios e riscos do tratamento antirretroviral para si e para a sua criança.

Se tomou emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos durante a gravidez, o seu médico poderá solicitar análises de sangue regulares e outros exames complementares de diagnóstico para monitorizar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram INTRs durante a gravidez, o benefício da proteção contra o VIH superou o risco de efeitos indesejáveis.

- **Não amamente durante o tratamento com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos.** Ainda não se sabe se as substâncias ativas deste medicamento passam para o leite materno humano.
- Se for uma mulher com VIH, recomenda-se que não amamente, para evitar transmitir o vírus ao bebé através do leite materno.

Condução de veículos ou utilização de máquinas

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos podem causar tonturas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, não conduza e não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos

Informe o seu médico se é intolerante à lactose ou a outros açúcares.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos contém lactose monoidratada. Se sabe que é intolerante à lactose, ou se lhe foi dito que tem intolerância a qualquer outro açúcar, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO COMPRIMIDOS

- Tome emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos sempre exatamente como indicado pelo seu médico,

Deve verificar com o seu médico se não tiver certeza.

A dose habitual:

- Adultos: um comprimido ao dia com alimentos (por ex., uma refeição ou um lanche).
- Não utilizar em crianças e adolescentes

Se tiver dificuldade em engolir, pode usar a ponta de uma colher para esmagar o comprimido. Em seguida, misture o pó com cerca de 100 ml (meio copo) de água, sumo de laranja ou sumo de uva e beba imediatamente.

- Tome sempre a dose recomendada pelo seu médico. Tal é para garantir que o seu medicamento é totalmente eficaz e para reduzir o risco de desenvolver resistência ao tratamento. Não altere a dose a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer.
- Se tem problemas renais, o seu médico poderá aconselhar a tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos com menos frequência.
- Se o seu médico decidir parar um dos componentes de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos ou alterar a dose de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, poderá receber emtricitabina e/ou tenofovir separadamente em vez do medicamento de associação ou outros medicamentos para o tratamento da infeção pelo VIH.
- O seu médico irá receitar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos com outros medicamentos antirretrovirais.

Consulte os folhetos informativos dos restantes antirretrovirais para obter orientação sobre como tomar esses medicamentos.

Se tomar mais emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos do que deveria

Se acidentalmente tomar demasiados emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, contate o seu médico ou o serviço de urgência mais próximo para aconselhamento. Mantenha o frasco de comprimidos consigo para que possa descrever facilmente o que tomou.

Se esquecer de tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos

É importante não esquecer uma dose de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos.

Se esquecer uma dose de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, tome-os assim que puder e em seguida tome a próxima dose no horário normal.

Se estiver quase na hora da próxima dose de qualquer forma, não tome a dose esquecida. Espere e tome a próxima dose no horário habitual. Não tome uma dose dupla para compensar o comprimido esquecido.

Se vomitar a menos de 1 hora depois de tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, tome outro comprimido. Não precisa de tomar outro comprimido caso vomite 1 hora depois de tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos.

Se parar de tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos

- Interromper o tratamento com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos pode reduzir a eficácia da terapêutica anti-VIH recomendada pelo seu médico. Fale com o seu médico antes de parar de tomar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos por qualquer motivo, especialmente se tiver quaisquer efeitos indesejáveis ou se tiver outra doença. Contate o seu médico antes de reiniciar emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos
- Se tem infeção de VIH e hepatite B, é especialmente importante não interromper o tratamento com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos sem antes falar com o seu médico. Alguns doentes tiveram análises de sangue ou sintomas que indicaram que a sua hepatite piorou após interromperem os emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos. Pode precisar de análises de sangue durante vários meses após interromper o tratamento.

Informe imediatamente o seu médico sobre sintomas novos ou incomuns após interromper o tratamento, especialmente sintomas associados à infeção por hepatite B.

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

4. POSSÍVEIS EFEITOS INDESEJÁVEIS

Como todos os medicamentos, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico sobre qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Efeitos indesejáveis muito frequentes

(Estes podem afetar pelo menos 10 em cada 100 doentes tratados)

- tonturas, dores de cabeça, diarreia, sentir-se enjoado (náuseas), estar enjoado (vómitos)
- dor e fraqueza muscular (se os níveis de creatina quinase no sangue estiverem aumentados)

As análises também podem mostrar:

- diminuição do fosfato no sangue

Efeitos indesejáveis frequentes

(Estes podem afetar pelo menos 1 a 10 em cada 100 doentes tratados)

- dor, dor de estômago
- dificuldade em dormir, sonhos anormais
- problemas de digestão que resultam em desconforto após as refeições, flatulência
- erupções cutâneas (incluindo pintas ou manchas vermelhas, por vezes com bolhas e inchaço da pele), que podem ser reações alérgicas, comichão, alterações na cor da pele, incluindo escurecimento da pele em manchas
- outras reações alérgicas, como respiração ofegante, inchaço ou sensação de tontura
- sentir-se fraco

As análises também podem mostrar:

- valores baixos de glóbulos brancos (uma redução do número de glóbulos brancos pode tornar mais propenso a infeções)
- aumento de triglicérideos (ácidos gordos), bilis ou açúcar no sangue
- problemas de fígado e pâncreas

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

(Estes podem afetar pelo menos 1 em cada 1.000 doentes tratados, mas menos de 1 em cada 100 doentes tratados)

anemia (número de glóbulos vermelhos baixo)

Efeitos indesejáveis raros

(Estes podem afetar pelo menos 1 em cada 10.000 doentes tratados, mas menos de 1 em cada 1.000 doentes tratados)

- aumento da creatinina no seu sangue

- acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue, um efeito secundário raro que pode ser fatal). Os seguintes efeitos secundários podem ser sinais de acidose láctica:

respiração profunda e rápida

sonolência

sensação de enjoo (náuseas), estar enjoado (vómitos) e dor no estomago

Se pensa que pode ter acidose láctica, entre em contato com seu médico imediatamente.

- dor no abdómen (barriga) causada por inflamação do pâncreas
- alterações na urina e dores nas costas causadas por problemas renais, incluindo insuficiência renal.

Efeitos indesejáveis muito raros

(Estes podem afetar menos do que 1 em cada 10.000 doentes tratados)

- falta de ar
- pele ou olhos amarelos, comichão ou dor no abdómen (barriga) causada por inflamação do fígado

As análises também podem mostrar:

- danos às células dos túbulos renais

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Também pode sentir dor ou fraqueza muscular e amolecimento dos ossos (ambos associados a problemas renais), inflamação dos rins, urinar muito e sentir sede.

As crianças às quais foi administrada emtricitabina, um dos componentes dos Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos, também apresentaram anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos), frequentemente, e alterações na cor da pele, incluindo escurecimento da pele em manchas, muito frequentemente. Se a produção de glóbulos vermelhos for reduzida, a criança pode ter sintomas de cansaço ou falta de ar.

A terapêutica antirretroviral combinada (como emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos) pode alterar a forma do seu corpo, alterando a forma como a gordura corporal é distribuída. Pode perder gordura nas pernas, braços e rosto; ganhar gordura ao redor do abdómen (barriga) e órgãos internos; obter seios maiores ou caroços de gordura na nuca (“bossa de búfalo”). A causa e os efeitos de saúde a longo prazo destas condições não são conhecidos.

A associação de terapêutica antirretroviral também pode causar hiperlipemia (aumento de gorduras no sangue) e resistência à insulina. O seu médico irá realizar análises para estas alterações.

Caso algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

5. COMO CONSERVAR EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO COMPRIMIDOS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato comprimidos após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem externa após {VAL}. A data de validade refere-se ao último dia desse mês.

Conservar na embalagem original para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

Os medicamentos não devem ser eliminados através da canalização ou resíduos domésticos. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não são necessários. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor, contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

“Se você observar algum efeito secundário com a utilização deste medicamento, por favor, notificar imediatamente através da internet para o seguinte endereço de e-mail: farmacovigilance@aurobindo.com”.

Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor, contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi aprovado pela última vez em 06/2025