

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Emtriva cápsulas 200 mg

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 200 mg de entricitabina.

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cada cápsula apresenta um corpo branco opaco com uma tampa azul clara opaca. Cada cápsula tem impresso, a tinta preta, “200 mg” na tampa e “GILEAD” e [Gilead logotipo] no corpo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Emtriva está indicado no tratamento de adultos e crianças infectados por VIH-1 em associação com outros agentes anti-retrovirais.

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

Crianças e adolescentes até 18 anos: A dose recomendada de Emtriva para crianças e adolescentes que pesam pelo menos 33 kg, que consigam engolir cápsulas, é de uma cápsula de 200 mg tomada, por via oral, uma vez por dia.

Não existem dados sobre a segurança e a eficácia da entricitabina em lactentes com menos de 4 meses de idade.

O Emtriva também está disponível como solução oral a 10 mg/ml para utilização em lactentes com mais de 4 meses de idade, crianças e doentes que não conseguem engolir cápsulas e doentes com insuficiência renal. Por favor consulte o Resumo da Características do Medicamento de Emtriva solução oral a 10 mg/ml. Devido a uma diferença na biodisponibilidade da entricitabina entre as

apresentações de cápsulas e solução oral, a administração de 240 mg de entricitabina na forma de solução oral deverá originar níveis plasmáticos similares aos observados após administração de uma cápsula de 200 mg de entricitabina (ver 5.2).

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

Insuficiência renal: A entricitabina é eliminada por excreção renal e a exposição à entricitabina aumentou significativamente em doentes com insuficiência renal (ver 5.2). É necessário proceder a um ajuste da dose ou do intervalo entre doses para todos os doentes com a *clearance* da creatinina < 50 ml/min (ver 4.4).

A tabela seguinte fornece recomendações sobre o ajuste do intervalo entre doses para as cápsulas a 200 mg de acordo com o grau de insuficiência renal. A segurança e eficácia destas recomendações para o ajuste do intervalo entre doses não foram avaliadas clinicamente. Deste modo, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser cuidadosamente monitorizadas nestes doentes (ver 4.4).

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

	Clearance da Creatinina (CL_{cr}) (ml/min)			
	≥ 50	30-49	15-29	< 15 (doentes funcionalmente anéfricos que requerem hemodiálise intermitente)*
Intervalo entre doses recomendado para cápsulas a 200 mg	Uma cápsula de 200 mg cada 24 horas	Uma cápsula de 200 mg cada 48 horas	Uma cápsula de 200 mg cada 72 horas	Uma cápsula de 200 mg cada 96 horas

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

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

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

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

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à entricitabina ou a qualquer dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral: A entricitabina não está recomendada para utilização em monoterapia para o tratamento da infecção por VIH. Tem que ser utilizada em associação com outros anti-retrovirais. Tenha também em atenção o Resumo das Características do Medicamento dos outros medicamentos anti-retrovirais usados na associação.

Doentes medicados com entricitabina ou outra terapêutica anti-retroviral podem continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção por VIH e, conseqüentemente, devem permanecer sob observação clínica frequente, de médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças associadas ao VIH.

Os doentes devem ser informados que as terapêuticas anti-retrovirais, incluindo a entricitabina, não provaram prevenir o risco de transmissão de VIH a outros, através de contacto sexual ou contaminação sanguínea. Deverão manter-se as precauções adequadas. Os doentes devem também ser informados que a entricitabina não é uma cura para a infecção por VIH-1.

Função renal: A entricitabina é maioritariamente eliminada pelo rim, via filtração glomerular e secreção tubular activa. A exposição à entricitabina pode estar significativamente aumentada em doentes com insuficiência renal moderada ou grave (*clearance* da creatinina < 50 ml/min) medicados com doses diárias de 200 mg de entricitabina na forma de cápsulas ou 240 mg na forma de solução oral. Conseqüentemente, recomenda-se um ajuste do intervalo entre doses (quando se utiliza Emtriva cápsulas a 200 mg) ou uma redução da dose diária de entricitabina (quando se utiliza Emtriva solução oral a 10 mg/ml) para todos os doentes com *clearance* da creatinina < 50 ml/min. A segurança e eficácia das recomendações, fornecidas na secção 4.2, para o ajuste do intervalo entre doses são baseadas em modelos e dados farmacocinéticos após administração de dose única não tendo sido avaliadas clinicamente. Desta forma, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser frequentemente monitorizadas nos doentes tratados com entricitabina com intervalos entre doses prolongados (ver 4.2 e 5.2).

Deverão ser tomadas precauções quando a entricitabina é administrada concomitantemente com medicamentos que são eliminados por secreção tubular activa uma vez que esta co-administração pode originar um aumento das concentrações séricas quer da entricitabina quer do medicamento co-administrado, devido à competição por esta via de eliminação (ver 4.5).

Acidose láctica: Foi reportada acidose láctica, geralmente associada a esteatose hepática, com a utilização de análogos nucleósidos. Os sintomas precoces (hiperlactémia sintomática) incluem sintomas digestivos benignos (náuseas, vómitos e dor abdominal), mal-estar geral, anorexia, perda de peso, sintomas respiratórios (respiração rápida e/ou profunda) ou sintomas neurológicos (incluindo fraqueza motora). A acidose láctica apresenta uma elevada mortalidade e pode estar associada a pancreatite, falência hepática ou falência renal. A acidose láctica ocorreu, de uma maneira geral, após alguns ou vários meses de tratamento.

O tratamento com análogos nucleósidos deve ser interrompido se houver hiperlactémia sintomática e acidose metabólica/láctica, hepatomegália progressiva ou aumento rápido dos níveis séricos de aminotransferases.

Deve-se ter especial cuidado quando se administram análogos dos nucleósidos a qualquer doente (sobretudo mulheres obesas) com hepatomegália, hepatite ou outros factores de risco conhecidos para doença hepática e esteatose hepática (incluindo determinados medicamentos e álcool). Doentes co-infectados por hepatite C e tratados com interferão alfa e ribavirina podem constituir um risco especial.

Doentes com risco acrescido devem ser cuidadosamente monitorizados.

Lipodistrofia: Os esquemas de associação de anti-retrovirais foram associados à redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados por VIH. As conseqüências a longo prazo destes efeitos são actualmente desconhecidas. O seu mecanismo não é totalmente conhecido. Foi colocada a hipótese de existência de uma relação causal entre a lipomatose visceral e os inibidores da

protease e entre a lipoatrofia e os inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos. Um risco aumentado de lipodistrofia foi associado a factores individuais tais como a idade avançada e a factores relacionados com o medicamento tais como um tratamento anti-retroviral de longa duração e distúrbios metabólicos associados. O exame clínico deve incluir uma avaliação de sinais físicos de redistribuição de tecido adiposo. Deve-se ter em consideração a determinação dos lípidos séricos e da glicémia em jejum. Os distúrbios lipídicos devem ser geridos de forma clinicamente apropriada.

Função hepática: Doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica activa apresentam aumento da frequência de alterações da função hepática durante a terapêutica de associação de anti-retrovirais e devem ser monitorizados de acordo com as recomendações médicas usuais. Os doentes com hepatite crónica B ou C medicados com terapêutica de associação de anti-retrovirais têm um risco acrescido de sofrerem efeitos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. No caso de ser efectuada terapêutica antiviral concomitante para a hepatite B ou C, por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento desses mesmos medicamentos.

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

Doentes co-infectados por vírus da hepatite B (VHB): *In vitro*, a entricitabina é activa contra o VHB e está, neste momento, a ser avaliada quanto à sua actividade clínica em doentes com infecção crónica por VHB. No momento, apenas estão disponíveis dados limitados sobre a eficácia e segurança da entricitabina (uma cápsula de 200 mg administrada uma vez por dia) em doentes que estão co-infectados com VIH e VHB.

Doentes co-infectados por VIH e VHB devem ser cuidadosamente monitorizados clínica e laboratorialmente durante, pelo menos, vários meses após o fim da terapêutica com entricitabina de forma a detectar uma eventual exacerbação de hepatite. Tais exacerbações verificaram-se após a interrupção do tratamento com entricitabina em doentes infectados por VHB sem infecção concomitante por VIH e foram detectadas sobretudo por aumento dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e reaparecimento de ADN-VHB.

Disfunção mitocondrial: Os análogos dos nucleósidos e nucleótidos demonstraram causar, *in vivo* e *in vitro*, lesões mitocondriais de grau variável. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleósidos. Os principais acontecimentos adversos notificados são afecções hematológicas (anemia, neutropénia), transtornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos são geralmente transitórios. Foram notificadas algumas afecções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se, até ao momento, se as afecções neurológicas são transitórias ou permanentes. Qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleósidos e nucleótidos, mesmo as crianças VIH negativas, deverá ter seguimento clínico e laboratorial e, em caso de sinais e sintomas relevantes, deve ser investigada quanto à possibilidade de disfunção mitocondrial. Estes resultados não alteram as recomendações nacionais actuais sobre a utilização de terapêutica antiretroviral em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH.

Síndrome de Reactivação Imunológica: em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antiretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reacções foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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

Não existem interações clinicamente significativas quando a entricitabina é co-administrada com indinavir, zidovudina, estavudina, famciclovir ou tenofovir disoproxil fumarato.

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

Ainda não existe experiência clínica sobre a co-administração de análogos da citidina. Consequentemente, a utilização de entricitabina em associação com a lamivudina ou a zalcitabina para o tratamento da infecção por VIH não pode ser recomendada neste momento.

4.6 Gravidez e aleitamento

A segurança da entricitabina durante a gravidez não foi estabelecida.

Estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos da entricitabina no que respeita à gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver 5.3).

A entricitabina só deve ser utilizada durante a gravidez apenas se for necessário.

Tendo em conta que os riscos potenciais para fetos humanos em desenvolvimento são desconhecidos, o uso de entricitabina em mulheres em risco de engravidar deve ser acompanhado de um método contraceptivo eficaz.

Desconhece-se se a entricitabina é excretada no leite humano.

Recomenda-se que mulheres infectadas pelo VIH não amamentem, em qualquer circunstância, para evitar a transmissão de VIH à criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

A avaliação das reacções adversas foi baseada em dados de três estudos realizados em adultos (n = 1479) e dois estudos pediátricos (n = 114). Nos estudos realizados em adultos, 1039 doentes sem terapêutica anti-retroviral prévia e 440 doentes com terapêutica prévia foram medicados com entricitabina (n = 814) ou com um medicamento comparador (n = 665), em associação com outros medicamentos anti-retrovirais, durante 48 semanas. Os estudos em população pediátrica, foram realizados em doentes, com idades compreendidas entre os 4 meses e os 18 anos, sem terapêutica anti-retroviral prévia (n = 83) e com terapêutica prévia (n = 31), medicados com entricitabina em associação com outros agentes anti-retrovirais.

As reacções adversas de relação suspeita (no mínimo possível) com o tratamento estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como muito frequentes (> 1/10) ou frequentes (> 1/100, < 1/10).

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: neutropénia, anemia

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequentes: hipertrigliceridémia, hiperglicémia

Acidose láctica, usualmente associada a esteatose hepática tem sido reportada pela utilização de análogos nucleósidos (ver 4.4).

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: cefaleias

Frequentes: tonturas, astenia, insónia, sonhos anormais

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: diarreia, náuseas

Frequentes: vómitos, dispepsia, dor abdominal, elevação da lipase sérica, elevação da amilase incluindo elevação da amilase pancreática

Afecções hepatobiliares:

Frequentes: elevação dos níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) e/ou elevação dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), hiperbilirrubinémia

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: exantema, prurido, exantema maculopapular, urticária, exantema vesicular, exantema pustular, e reacção alérgica, alterações da pigmentação cutânea (hiperpigmentação)

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Muito frequentes: elevação da creatina cinase

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: dor

O perfil das reacções adversas em doentes co-infectados por VHB é idêntico ao observado em doentes infectados por VIH sem co-infecção por VHB. No entanto, tal como seria de esperar nesta população de doentes, os aumentos de AST e ALT ocorreram com maior frequência do que na generalidade da população infectada por VIH.

A terapêutica de associação de anti-retrovirais foi associada a alterações metabólicas tais como hipertrigliceridémia, hipercolesterolémia, resistência à insulina, hiperglicémia e hiperlactémia (ver 4.4).

A terapêutica de associação de anti-retrovirais foi associada à redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados por VIH, incluindo a perda periférica de tecido adiposo subcutâneo e facial, aumento do tecido adiposo visceral e intra-abdominal, hipertrofia mamária e acumulação de tecido adiposo na região dorso-cervical (bossa de búfalo) (ver 4.4).

Síndrome de Reactivação Imunológica: em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antiretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

A administração de entricitabina até 1200 mg foi associada às reacções adversas referidas acima (ver 4.8).

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistémico: Análogos nucleósidos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AF09.

Mecanismo de acção: A entricitabina é um nucleósido intético análogo da citosina com actividade que é específica para o vírus da imunodeficiência humana (VIH-1 e VIH-2) e vírus da hepatite B (VHB).

A entricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a entricitabina 5'-trifosfato a qual inibe competitivamente a transcriptase reversa do VIH-1, por terminação da cadeia de ADN. A entricitabina é um inibidor fraco das ADN polimerases α , β e ϵ dos mamíferos e da ADN polimerase γ mitocondrial.

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

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

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

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

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

Experiência clínica: A entricitabina em associação com outros agentes anti-retrovirais, incluindo análogos nucleósidos, não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa e inibidores da protease, demonstrou ser eficaz no tratamento da infecção por VIH em doentes sem terapêutica anti-retroviral prévia e em doentes com terapêutica anti-retroviral prévia e controlo virológico estável. Não existem dados sobre o uso da entricitabina em doentes que estão em falha terapêutica com o seu regime actual

ou que tiveram falência a múltiplos regimes anti-retrovirais. Não existe experiência clínica de utilização de entricitabina em lactentes com menos de 4 meses de idade.

Em adultos, sem terapêutica anti-retroviral prévia, a entricitabina foi significativamente superior à estavudina, quando ambos os medicamentos foram administrados em associação com a didanosina e o efavirenze, durante 48 semanas de tratamento. A análise fenotípica não demonstrou haver alterações significativas na susceptibilidade à entricitabina, excepto quando ocorreu a mutação M184V/I.

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

Em lactentes e crianças, com idades compreendidas entre os 4 meses e 18 anos, trinta e uma das quais com terapêutica anti-retroviral prévia, estáveis virologicamente, e 83 sem terapêutica anti-retroviral prévia, a maioria dos doentes atingiu, ou manteve, supressão completa do ARN VIH-1 no plasma durante 24 semanas (89 % atingiu ≤ 400 cópias/ml e 70 % atingiu ≤ 50 cópias/ml).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

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

Distribuição: *In vitro*, a ligação da entricitabina, às proteínas plasmáticas humanas foi < 4 % e independente da concentração no intervalo 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. A média da razão entre a concentração

plasmática e a concentração sanguínea foi de, aproximadamente, 1,0 e a média da razão entre a concentração no sêmen e a concentração plasmática foi de, aproximadamente, 4,0.

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

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

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

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

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

Linearidade/ não-linearidade: Após administração única ou repetida, a farmacocinética da entricitabina é proporcional à dose, no intervalo de dosagem de 25-200 mg.

Farmacocinética intracelular: Num estudo clínico, a semi-vida intracelular da entricitabina-trifosfato em células mononucleares do sangue periférico foi de 39 horas. Os níveis intracelulares de trifosfato aumentaram com a dose, mas atingiram um *plateau* com doses de 200 mg ou superiores.

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

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

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

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

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

Em 36 lactentes e crianças (com idades entre os 4 meses e 12 anos) que receberam 6 mg/kg de entricitabina, uma vez por dia, na forma de solução oral e em 12 adolescentes (idades entre 13-18

anos) que receberam 200 mg de entricitabina, na forma de cápsulas, uma vez por dia, a AUC média foi de 9,4 µg·h/ml e 10,7 µg·h/ml, respectivamente. Estes dados são comparáveis à AUC média de 10,0 µg·h/ml em 20 adultos que receberam 200 mg na forma de cápsulas uma vez por dia.

Não estão disponíveis dados de farmacocinética em idosos.

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos revelaram que não existe nenhum risco especial para os humanos tendo por base os estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade por dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva/desenvolvimento. A entricitabina não evidenciou qualquer potencial carcinogénico em estudos de carcinogenicidade a longo prazo efectuados em ratos e ratinhos e que utilizaram a via de administração oral.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:
Celulose microcristalina (E460)
Crospovidona
Estearato de magnésio (E572)
Povidona (E1201)

Invólucro da cápsula:
Gelatina
Indigotina (E132)
Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão:
Óxido de ferro preto (E172)
Shellac (E904)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

Tamanho da embalagem: 30 cápsulas.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB1 6GT
Reino Unido

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

EU/1/03/261/001

EU/1/03/261/002

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

24 Outubro 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Emtriva solução oral 10 mg/ml

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Emtriva está indicado no tratamento de adultos e crianças infectados por VIH-1 em associação com outros agentes anti-retrovirais.

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

Lactentes, crianças e adolescentes até 18 anos: A dose recomendada de Emtriva solução oral a 10 mg/ml é 6 mg/kg até um máximo de 240 mg (24 ml) uma vez por dia.

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

Não existem dados sobre a segurança e a eficácia da entricitabina em lactentes com menos de 4 meses de idade.

O Emtriva cápsulas a 200 mg está disponível para adultos, adolescentes e crianças que pesam pelo menos 33 kg e podem engolir cápsulas. Por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento de Emtriva cápsulas a 200 mg. Devido a uma diferença na biodisponibilidade da

entricitabina entre as apresentações de cápsulas e solução oral, a administração de 240 mg de entricitabina na forma de solução oral (24 ml) deverá originar níveis plasmáticos similares aos observados após administração de uma cápsula de 200 mg de entricitabina (ver 5.2).

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

Insuficiência renal: A entricitabina é eliminada por excreção renal e a exposição à entricitabina aumentou significativamente em doentes com insuficiência renal (ver 5.2). É necessário proceder a um ajuste da dose ou do intervalo entre doses para todos os doentes com a *clearance* da creatinina < 50 ml/min (ver 4.4).

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

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

	<i>Clearance da Creatinina (CL_{cr}) (ml/min)</i>			
	≥ 50	30-49	15-29	< 15 (doentes funcionalmente anéfricos que requerem hemodiálise intermitente)*
Dose recomendada de Emtriva solução oral a 10 mg/ml por cada 24 horas	240 mg (24 ml)	120 mg (12 ml)	80 mg (8 ml)	60 mg (6 ml)

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

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

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

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

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à entricitabina ou a qualquer dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral: A entricitabina não está recomendada para utilização em monoterapia para o tratamento da infecção por VIH. Tem que ser utilizada em associação com outros anti-retrovirais. Tenha também em atenção o Resumo das Características do Medicamento dos outros medicamentos anti-retrovirais usados na associação.

Doentes medicados com entricitabina ou outra terapêutica anti-retroviral podem continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção por VIH e, conseqüentemente, devem permanecer sob observação clínica frequente, de médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças associadas ao VIH.

Os doentes devem ser informados que as terapêuticas anti-retrovirais, incluindo a entricitabina, não provaram prevenir o risco de transmissão de VIH a outros, através de contacto sexual ou contaminação sanguínea. Deverão manter-se as precauções adequadas. Os doentes devem também ser informados que a entricitabina não é uma cura para a infecção por VIH-1.

Função renal: A entricitabina é maioritariamente eliminada pelo rim, via filtração glomerular e secreção tubular activa. A exposição à entricitabina pode estar significativamente aumentada em doentes com insuficiência renal moderada ou grave (*clearance* da creatinina < 50 ml/min) medicados com doses diárias de 200 mg de entricitabina na forma de cápsulas ou 240 mg na forma de solução oral. Conseqüentemente, recomenda-se um ajuste do intervalo entre doses (quando se utiliza Emtriva cápsulas a 200 mg) ou uma redução da dose diária de entricitabina (quando se utiliza Emtriva solução oral a 10 mg/ml) para todos os doentes com *clearance* da creatinina < 50 ml/min. A segurança e a eficácia das doses reduzidas, fornecidas na secção 4.2, são baseadas em modelos e dados farmacocinéticos após administração de dose única não tendo sido avaliadas clinicamente. Desta forma, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser frequentemente monitorizadas nos doentes tratados com uma dose reduzida de entricitabina (ver 4.2 e 5.2).

Deverão ser tomadas precauções quando a entricitabina é administrada concomitantemente com medicamentos que são eliminados por secreção tubular activa uma vez que esta co-administração pode originar um aumento das concentrações séricas quer da entricitabina quer do medicamento co-administrado, devido à competição por esta via de eliminação (ver 4.5).

Acidose láctica: Foi reportada acidose láctica, geralmente associada a esteatose hepática, com a utilização de análogos nucleósidos. Os sintomas precoces (hiperlactémia sintomática) incluem sintomas digestivos benignos (náuseas, vómitos e dor abdominal), mal-estar geral, anorexia, perda de peso, sintomas respiratórios (respiração rápida e/ou profunda) ou sintomas neurológicos (incluindo fraqueza motora). A acidose láctica apresenta uma elevada mortalidade e pode estar associada a pancreatite, falência hepática ou falência renal. A acidose láctica ocorreu, de uma maneira geral, após alguns ou vários meses de tratamento.

O tratamento com análogos nucleósidos deve ser interrompido se houver hiperlactémia sintomática e acidose metabólica/láctica, hepatomegália progressiva ou aumento rápido dos níveis séricos de aminotransferases.

Deve-se ter especial cuidado quando se administram análogos nucleósidos a qualquer doente (sobretudo mulheres obesas) com hepatomegália, hepatite ou outros factores de risco conhecidos para doença hepática e esteatose hepática (incluindo determinados medicamentos e álcool). Doentes co-infectados por hepatite C e tratados com interferão alfa e ribavirina podem constituir um risco especial.

Doentes com risco acrescido devem ser cuidadosamente monitorizados.

Lipodistrofia: Os esquemas de associação de anti-retrovirais foram associados à redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados por VIH. As conseqüências a longo prazo destes efeitos são actualmente desconhecidas. O seu mecanismo não é totalmente conhecido. Foi colocada a hipótese de existência de uma relação causal entre a lipomatose visceral e os inibidores da

protease e entre a lipoatrofia e os análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Um risco aumentado de lipodistrofia foi associado a factores individuais tais como a idade avançada e a factores relacionados com o medicamento tais como um tratamento anti-retroviral de longa duração e distúrbios metabólicos associados. O exame clínico deve incluir uma avaliação de sinais físicos de redistribuição de tecido adiposo. Deve-se ter em consideração a determinação dos lípidos séricos e da glicémia em jejum. Os distúrbios lipídicos devem ser geridos de forma clinicamente apropriada.

Função hepática: Doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica activa apresentam aumento da frequência de alterações da função hepática durante a terapêutica de associação de anti-retrovirais e devem ser monitorizados de acordo com as recomendações médicas usuais. Os doentes com hepatite crónica B ou C medicados com terapêutica de associação de anti-retrovirais têm um risco acrescido de sofrerem efeitos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. No caso de ser efectuada terapêutica antiviral concomitante para a hepatite B ou C, por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento desses mesmos medicamentos.

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

Doentes co-infectados por vírus da hepatite B (VHB): *In vitro*, a entricitabina é activa contra o VHB e está, neste momento, a ser avaliada quanto à sua actividade clínica em doentes com infecção crónica por VHB. No momento, apenas estão disponíveis dados limitados sobre a eficácia e segurança da entricitabina (uma cápsula de 200 mg administrada uma vez por dia) em doentes que estão co-infectados com VIH e VHB.

Doentes co-infectados por VIH e VHB devem ser cuidadosamente monitorizados clínica e laboratorialmente durante, pelo menos, vários meses após o fim da terapêutica com entricitabina de forma a detectar uma eventual exacerbação de hepatite. Tais exacerbações verificaram-se após a interrupção do tratamento com entricitabina em doentes infectados por VHB sem infecção concomitante por VIH e foram detectadas sobretudo por aumento dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e reaparecimento de ADN-VHB.

Disfunção mitocondrial: Os análogos nucleósidos e nucleótidos demonstraram causar, *in vivo* e *in vitro*, lesões mitocondriais de grau variável. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleósidos. Os principais acontecimentos adversos notificados são afecções hematológicas (anemia, neutropénia), transtornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos são geralmente transitórios. Foram notificadas algumas afecções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se, até ao momento, se as afecções neurológicas são transitórias ou permanentes. Qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleósidos e nucleótidos, mesmo as crianças VIH negativas, deverá ter seguimento clínico e laboratorial e, em caso de sinais e sintomas relevantes, deve ser investigada quanto à possibilidade de disfunção mitocondrial. Estes resultados não alteram as recomendações nacionais actuais sobre a utilização de terapêutica antiretroviral em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH.

Síndrome de Reactivação Imunológica: em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antiretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reacções foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

O amarelo sol (E110), um componente do Emtriva solução oral, pode causar reacções alérgicas, incluindo asma. O metilparahidroxibenzoato (E218) e o propilparahidroxibenzoato (E216) na solução oral podem causar reacções alérgicas (possivelmente retardadas).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Não existem interações clinicamente significativas quando a entricitabina é co-administrada com indinavir, zidovudina, estavudina, famciclovir ou tenofovir disoproxil fumarato.

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

Ainda não existe experiência clínica sobre a co-administração de análogos da citidina. Consequentemente, a utilização de entricitabina em associação com a lamivudina ou a zalcitabina para o tratamento da infecção por VIH não pode ser recomendada neste momento.

4.6 Gravidez e aleitamento

A segurança da entricitabina durante a gravidez não foi estabelecida.

Estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos da entricitabina no que respeita à gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver 5.3).

A entricitabina só deve ser utilizada durante a gravidez apenas se for necessário.

Tendo em conta que os riscos potenciais para fetos humanos em desenvolvimento são desconhecidos, o uso de entricitabina em mulheres em risco de engravidar deve ser acompanhado de um método contraceptivo eficaz.

Desconhece-se se a entricitabina é excretada no leite humano.

Recomenda-se que mulheres infectadas pelo VIH não amamentem, em qualquer circunstância, para evitar a transmissão de VIH à criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

A avaliação das reacções adversas foi baseada em dados de três estudos realizados em adultos (n = 1479) e dois estudos pediátricos (n = 114). Nos estudos realizados em adultos, 1039 doentes sem terapêutica anti-retroviral prévia e 440 doentes com terapêutica prévia foram medicados com entricitabina (n = 814) ou com um medicamento comparador (n = 665), em associação com outros medicamentos anti-retrovirais, durante 48 semanas. Os estudos em população pediátrica, foram realizados em doentes, com idades compreendidas entre os 4 meses e os 18 anos, sem terapêutica

anti-retroviral prévia (n = 83) e com terapêutica prévia (n = 31), medicados com entricitabina em associação com outros agentes anti-retrovirais.

As reacções adversas de relação suspeita (no mínimo possível) com o tratamento estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como muito frequentes (> 1/10) ou frequentes (> 1/100, < 1/10).

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: neutropénia, anemia

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequentes: hipertrigliceridémia, hiperglicémia

Acidose láctica, usualmente associada a esteatose hepática tem sido reportada pela utilização de análogos nucleósidos (ver 4.4).

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: cefaleias

Frequentes: tonturas, astenia, insónia, sonhos anormais

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: diarreia, náuseas

Frequentes: vómitos, dispepsia, dor abdominal, elevação da lipase sérica, elevação da amilase incluindo elevação da amilase pancreática

Afecções hepatobiliares:

Frequentes: elevação dos níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) e/ou elevação dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), hiperbilirrubinémia

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: exantema, prurido, exantema maculopapular, urticária, exantema vesicular, exantema pustular, e reacção alérgica, alterações da pigmentação cutânea (hiperpigmentação)

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Muito frequentes: elevação da creatina cinase

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: dor

O perfil das reacções adversas em doentes co-infectados por VHB é idêntico ao observado em doentes infectados por VIH sem co-infecção por VHB. No entanto, tal como seria de esperar nesta população de doentes, os aumentos de AST e ALT ocorreram com maior frequência do que na generalidade da população infectada por VIH.

A terapêutica de associação de anti-retrovirais foi associada a alterações metabólicas tais como hipertrigliceridémia, hipercolesterolémia, resistência à insulina, hiperglicémia e hiperlactémia (ver 4.4).

A terapêutica de associação de anti-retrovirais foi associada à redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados por VIH, incluindo a perda periférica de tecido adiposo subcutâneo e facial, aumento do tecido adiposo visceral e intra-abdominal, hipertrofia mamária e acumulação de tecido adiposo na região dorso-cervical (bossa de búfalo) (ver 4.4).

Síndrome de Reactivação Imunológica: em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antiretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

A administração de entricitabina até 1200 mg foi associada às reacções adversas referidas acima (ver 4.8).

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistémico: Análogos nucleósidos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AF09.

Mecanismo de acção: A entricitabina é um nucleosídeo sintético análogo da citosina com actividade que é específica para o vírus da imunodeficiência humana (VIH-1 e VIH-2) e vírus da hepatite B (VHB).

A entricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a entricitabina 5'-trifosfato a qual inibe competitivamente a transcriptase reversa do VIH-1, por terminação da cadeia de ADN. A entricitabina é um inibidor fraco das ADN polimerases α , β e ϵ dos mamíferos e da ADN polimerase γ mitocondrial.

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

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

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

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

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

Experiência clínica: A entricitabina em associação com outros agentes anti-retrovirais, incluindo análogos nucleósidos, não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa e inibidores da protease, demonstrou ser eficaz no tratamento da infecção por VIH em doentes sem terapêutica anti-retroviral

prévia e em doentes com terapêutica anti-retroviral prévia e controlo virológico estável. Não existem dados sobre o uso da entricitabina em doentes que estão em falha terapêutica com o seu regime actual ou que tiveram falência a múltiplos regimes anti-retrovirais. Não existe experiência clínica de utilização de entricitabina em lactentes com menos de 4 meses de idade.

Em adultos, sem terapêutica anti-retroviral prévia, a entricitabina foi significativamente superior à estavudina, quando ambos os medicamentos foram administrados em associação com a didanosina e o efavirenze, durante 48 semanas de tratamento. A análise fenotípica não demonstrou haver alterações significativas na susceptibilidade à entricitabina, excepto quando ocorreu a mutação M184V/I.

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

Em lactentes e crianças, com idades compreendidas entre os 4 meses e 18 anos, trinta e uma das quais com terapêutica anti-retroviral prévia, estáveis virológicamente, e 83 sem terapêutica anti-retroviral prévia, a maioria dos doentes atingiu, ou manteve, supressão completa do ARN-VIH-1 no plasma durante 24 semanas (89 % atingiu ≤ 400 cópias/ml e 70 % atingiu ≤ 50 cópias/ml).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

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

Distribuição: *In vitro*, a ligação da entricitabina, às proteínas plasmáticas humanas foi < 4 % e independente da concentração no intervalo 0,02-200 µg/ml. A média da razão entre a concentração plasmática e a concentração sanguínea foi de, aproximadamente, 1,0 e a média da razão entre a concentração no sêmen e a concentração plasmática foi de, aproximadamente, 4,0.

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

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

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

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

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

Linearidade/ não-linearidade: Após administração única ou repetida, a farmacocinética da entricitabina é proporcional à dose, no intervalo de dosagem de 25-200 mg.

Farmacocinética intracelular: Num estudo clínico, a semi-vida intracelular da entricitabina-trifosfato em células mononucleares do sangue periférico foi de 39 horas. Os níveis intracelulares de trifosfato aumentaram com a dose, mas atingiram um *plateau* com doses de 200 mg ou superiores.

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

A exposição sistêmica da entricitabina (média \pm desvio padrão) aumentou de $11,8 \pm 2,9$ µg·h/ml em indivíduos com função renal normal para $19,9 \pm 1,1$; $25,0 \pm 5,7$ e $34,0 \pm 2,1$ µg·h/ml, em doentes com insuficiência renal ligeira, moderada e grave, respectivamente.

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

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

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

Em 36 lactentes e crianças (com idades entre os 4 meses e 12 anos) que receberam 6 mg/kg de entricitabina, uma vez por dia, na forma de solução oral e em 12 adolescentes (idades entre 13-18 anos) que receberam 200 mg de entricitabina, na forma de cápsulas, uma vez por dia, a AUC média foi de 9,4 µg·h/ml e 10,7 µg·h/ml, respectivamente. Estes dados são comparáveis à AUC média de 10,0 µg·h/ml em 20 adultos que receberam 200 mg na forma de cápsulas uma vez por dia.

Não estão disponíveis dados de farmacocinética em idosos.

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos revelaram que não existe nenhum risco especial para os humanos tendo por base os estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade por dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva/desenvolvimento. A entricitabina não evidenciou qualquer potencial carcinogénico em estudos de carcinogenicidade a longo prazo efectuados em ratos e ratinhos e que utilizaram a via de administração oral.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a primeira abertura: 45 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Os doentes deverão ser instruídos para eliminarem qualquer solução que reste no frasco, 45 dias após a sua abertura, de acordo com os requisitos locais ou devolvendo o frasco à farmácia.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB1 6GT
Reino Unido

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

EU/1/03/261/003

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

24 Outubro 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ANEXO II

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Gilead Science Limited, Unit 13, Stillorgan Industrial Park, Blackrock, County Dublin, Irlanda

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a prescrição médica restrita (ver anexo I: resumo das características do medicamento, 4.2.).

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ROTULAGEM DA CARTONAGEM E DO FRASCO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Emtriva cápsulas 200 mg
Entricitabina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contém 200 mg de entricitabina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Leia o folheto informativo antes de tomar o medicamento.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB1 6GT
Reino Unido

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

EU/1/03/261/001

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ROTULAGEM DA EMBALAGEM BLISTER

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Emtriva cápsulas 200 mg
Entricitabina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contém 200 mg de entricitabina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Leia o folheto informativo antes de tomar o medicamento.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB1 6GT
Reino Unido

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

EU/1/03/261/002

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

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

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Emtriva cápsulas 200 mg
Entricitabina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Intl Ltd

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA,
NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ROTULAGEM DA CARTONAGEM E DO FRASCO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Emtriva solução oral 10 mg/ml
Entricitabina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contém 10 mg de entricitabina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Emtriva contém E110, E216 e E218.

Leia o folheto informativo antes de tomar o medicamento.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

170 ml de solução oral.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

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

Aberto:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Após abertura: Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB1 6GT
Reino Unido

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

EU/1/03/261/003

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.

Neste folheto:

1. O que é Emtriva e para que é utilizado
2. Antes de tomar Emtriva
3. Como tomar Emtriva
4. Efeitos secundários possíveis
5. Conservação de Emtriva
6. Outras informações

Emtriva cápsulas 200 mg

Entricitabina

- A substância activa é a entricitabina. Cada cápsula contém 200 mg de entricitabina.
- Os outros ingredientes são:

Conteúdo da cápsula:

Celulose microcristalina (E460)
Crospovidona
Estearato de magnésio (E572)
Povidona (E1201)

Invólucro da cápsula:

Gelatina
Indigotina (E132)
Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão contendo:

Óxido de ferro preto (E172)
Shellac (E904)

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB1 6GT
Reino Unido

Fabricante

Gilead Sciences Limited
Unit 13, Stillorgan Industrial Park
Blackrock
County Dublin
Irlanda

1. O QUE É EMTRIVA E PARA QUE É UTILIZADO

- As cápsulas de Emtriva têm um corpo branco opaco e uma tampa azul clara opaca. Cada cápsula tem impresso, a tinta preta, “200 mg” na tampa e “GILEAD” e [Gilead logotipo] no corpo. O Emtriva é fornecido em frascos ou blisters contendo 30 cápsulas.
- O Emtriva pertence a um grupo de medicamentos designados por análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs). O Emtriva é utilizado para tratar a infecção causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), em adultos, crianças e lactentes com mais de

4 meses de idade, e deve ser tomado em associação com outros medicamentos anti-VIH (anti-retrovirais).

- O Emtriva ajuda a bloquear a transcriptase reversa do VIH, uma substância que existe no seu corpo (enzima) que é necessária para que o vírus VIH se multiplique. O Emtriva pode baixar a quantidade de VIH no sangue (carga viral). Também poderá ajudar a aumentar o número de células T chamadas células CD4.
- Este medicamento não constitui uma cura para a infecção por VIH. Enquanto toma Emtriva pode continuar a desenvolver infecções ou outras doenças associadas à infecção por VIH.
- O Emtriva cápsulas a 200 mg apenas é adequado para doentes que pesam pelo menos 33 kg.
- O Emtriva está também disponível na forma de solução oral para utilização em crianças e lactentes com mais de 4 meses, doentes que têm dificuldade em engolir e doentes com problemas nos rins. Existe um Folheto Informativo separado para Emtriva solução oral 10 mg/ml.

2. ANTES DE TOMAR EMTRIVA

Não tome Emtriva

- Se tem hipersensibilidade (alergia) à entricitabina ou a qualquer outro ingrediente de Emtriva cápsulas a 200 mg.

Tome especial cuidado com Emtriva

- O Emtriva não reduz o risco de transmissão do VIH a outros, através do contacto sexual ou contaminação pelo sangue. Deste modo, é importante continuar a tomar medidas apropriadas de precaução para prevenir a transmissão do VIH a outros.
- O Emtriva está recomendado apenas para utilização em associação com outros medicamentos anti-VIH.
- O seu regime terapêutico de combinação para o tratamento de VIH não deve incluir Emtriva e medicamentos contendo lamivudina e/ou zalcitabina (também utilizados para tratar a infecção por VIH), excepto se o seu médico o recomendar.
- Fale com o seu médico sobre a utilização de Emtriva se tiver uma doença nos rins. O seu médico poderá prescrever um esquema posológico diferente para as cápsulas ou prescrever Emtriva solução oral se tiver problemas com os seus rins. Se tiver uma doença nos rins, o seu médico vai também monitorizar a sua função renal.
- A classe de medicamentos a que pertence o Emtriva (NRTIs) pode originar uma situação designada por acidose láctica (excesso de ácido láctico no seu sangue), juntamente com um aumento do fígado. A acidose láctica, se ocorrer, desenvolve-se, normalmente, após alguns meses de tratamento. Respiração rápida, respiração profunda, sonolência e sintomas não específicos tais como náuseas, vómitos e dor de barriga podem indicar o desenvolvimento de acidose láctica. Este efeito secundário, raro mas grave, foi, ocasionalmente, fatal. A acidose láctica ocorre mais frequentemente em mulheres, particularmente se forem muito obesas. Se tiver uma doença no fígado, pode também estar em maior risco de adquirir esta condição. Enquanto estiver a ser tratado com Emtriva, o seu médico vai monitorizá-lo cuidadosamente para detectar quaisquer sinais de que possa estar a desenvolver acidose láctica.

- Nos doentes medicados com terapêutica de associação de anti-retrovirais poderá ocorrer redistribuição, acumulação ou perda de gordura corporal. Informe o seu médico se notar alguma alteração na gordura corporal.
- Em alguns doentes com infecção avançada por VIH (SIDA) e história de infecção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infecções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infecções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infecção, por favor informe imediatamente o seu médico.
- Informe o seu médico se estiver a fazer algum tratamento para a hepatite B, uma vez que a sua função hepática terá que ser cuidadosamente monitorizada.
- Doentes com doença do fígado, ou hepatite B ou C crónica, que estejam a ser tratados com medicamentos anti-VIH, apresentam um risco superior ao normal de o seu fígado não funcionar tão bem quanto deveria. Informe o seu médico se tiver uma doença no fígado. O seu médico pode pedir-lhe análises ao sangue, regularmente, para verificar se o seu fígado está a funcionar correctamente.
- Se tiver uma infecção por VIH e hepatite B crónica, não deve parar o seu tratamento com Emtriva, sem primeiro falar com o seu médico, pois alguns doentes apresentam análises ao sangue ou sintomas que indicam que a sua hepatite piorou após pararem o Emtriva. Pode ser preciso fazer análises ao sangue durante vários meses após parar o tratamento.

Gravidez

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

Se engravidar ou estiver a planear engravidar, tem que consultar o seu médico para discutir os potenciais efeitos adversos e os benefícios e riscos da terapêutica antirretrovírica para si e para a sua criança.

A segurança de Emtriva durante a gravidez não foi estabelecida. Por este motivo, é importante que mulheres em idade fértil, medicadas com Emtriva, utilizem um método contraceptivo eficaz para evitarem engravidar. O Emtriva não deve ser utilizado durante a gravidez, excepto se expressamente indicado pelo seu médico.

Se tomou Emtriva durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efectuar consultas regulares de forma a monitorizar o desenvolvimento da sua criança. Estas consultas poderão incluir análises ao sangue e outros testes de diagnóstico.

Nas crianças cujas mães tomaram análogos dos nucleósidos e nucleótidos durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infecção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos secundários.

Aleitamento

Desconhece-se se a substância activa deste medicamento é excretada no leite humano. Deste modo, as mulheres deverão parar de amamentar durante o tratamento com Emtriva.

De um modo geral, mulheres infectadas pelo VIH não devem amamentar, para evitar a transmissão do vírus à criança através do leite.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Tomar outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica. Eles irão informá-lo se o Emtriva pode ser tomado com os outros medicamentos. Os medicamentos que contêm lamivudina e zalcitabina, que também são utilizados para tratar a infecção por VIH, não devem ser utilizados em associação com o Emtriva, a não ser que o seu médico lhe dê outras instruções.

3. COMO TOMAR EMTRIVA

Tome Emtriva sempre de acordo com as instruções do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Em adultos, a dose habitual de Emtriva é uma cápsula de 200 mg, uma vez por dia.

Em crianças e adolescentes até 18 anos de idade, que pesam pelo menos 33 kg e que conseguem engolir cápsulas, a dose usual é de uma cápsula de 200 mg, uma vez por dia. Para lactentes a partir dos 4 meses, crianças, adolescentes e adultos que não conseguem engolir cápsulas e adultos com problemas nos rins, o Emtriva está disponível na forma de solução oral. Por favor informe o seu médico se tiver dificuldade em engolir as cápsulas.

As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos. Engula a cápsula com um copo de água.

Se tiver problemas de rins o seu médico pode prescrever um esquema de doses diferente para as cápsulas.

Não altere a quantidade de Emtriva que está a tomar, excepto se indicado pelo seu médico.

Tome sempre a dose recomendada pelo seu médico para assegurar que o seu medicamento é totalmente eficaz e para reduzir o desenvolvimento de resistências ao tratamento.

O seu médico vai receitar-lhe Emtriva, apenas em associação com outros medicamentos anti-retrovirais. Para se orientar na toma destes medicamentos, consulte o Folheto Informativo dos outros medicamentos anti-retrovirais.

Após engolir a cápsula, o Emtriva é rapidamente absorvido para o sangue. Se ocorrerem vômitos não tome outra cápsula de Emtriva, excepto se os vômitos ocorrerem até 1 hora após a toma de Emtriva.

Se tomar mais Emtriva do que deveria

Não existe um antídoto específico para uma sobredosagem com Emtriva.

Consulte o seu médico se acidentalmente tomar demasiadas cápsulas de Emtriva.

Caso se tenha esquecido de tomar Emtriva

É importante que não falhe nenhuma toma. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Emtriva, tome-a o mais rapidamente possível e depois tome a sua dose seguinte à hora do costume. Se for já quase hora da sua próxima dose, não tome a dose que falhou. Espere e tome a dose seguinte na hora do costume. Não duplique a dose seguinte.

Efeitos da interrupção do tratamento com Emtriva

Parar o tratamento com Emtriva pode resultar numa diminuição da eficácia do esquema terapêutico anti-VIH recomendado pelo seu médico. Se também tiver hepatite B crónica, informe imediatamente o seu médico se surgirem quaisquer sintomas novos ou pouco habituais após parar o tratamento, particularmente sintomas que normalmente associaria à sua hepatite B.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, o Emtriva pode ter efeitos secundários.

Os efeitos secundários muito frequentes (efeitos que ocorrem em mais de um doente em cada dez tratados) são: dor de cabeça, diarreia, sentir-se enjoado (náuseas), e aumento da creatina cinase no sangue. Se a creatina cinase estiver aumentada, pode sentir dores musculares e fraqueza.

Os efeitos secundários frequentes (efeitos que ocorrem em menos de um doente em cada dez tratados mas em mais de um em cada cem doentes tratados) são:

- tonturas, fraqueza, dificuldade em dormir, sonhos anormais,
- estar enjoado (vómitos), problemas digestivos que podem resultar em desconforto após as refeições, dor de barriga,
- exantemas (incluindo manchas vermelhas ou pústulas algumas vezes com bolhas e inchaço da pele), que poderão ser reacções alérgicas, comichão, alterações na cor da pele incluindo escurecimento da pele em manchas,
- dor,
- aumento dos triglicéridos (ácidos gordos), aumento de açúcar no sangue, baixa de glóbulos brancos, anemia (baixa de glóbulos vermelhos), aumento da quantidade de biliar no sangue e alteração das funções do fígado, rins e pâncreas. Uma diminuição dos seus glóbulos brancos pode torná-lo mais sujeito a infecções. Se a produção de glóbulos vermelhos estiver reduzida, pode ter sintomas de fadiga e dificuldades de respiração.

A terapêutica de associação de anti-retrovirais pode também originar níveis aumentados de ácido láctico e açúcar no sangue, hiperlipidémia (aumento de lípidos no sangue) e resistência à insulina (ver secção “Tome especial cuidado com Emtriva”).

A terapêutica de associação de anti-retrovirais pode originar modificações na forma do corpo devidas a alterações na distribuição da gordura. Estas podem incluir perda de gordura nas pernas, braços e face, aumento de gordura no abdómen (barriga) e noutros órgãos internos, aumento dos seios e nódulos de gordura na região posterior do pescoço (“bossa de búfalo”). Desconhecem-se, actualmente, as causas e os efeitos a longo-prazo, na saúde, destas situações (ver secção “Tome especial cuidado com Emtriva”).

Caso detecte algum destes efeitos secundários, informe o seu médico.

Caso detecte efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. CONSERVAÇÃO DE EMTRIVA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize após expirar o prazo de validade indicado no frasco, blister e cartonagem.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

Belgique/België/Belgien

UCB Pharma S.A./N.V.
Route de Lennik 437 Lenniksebaan
B-1070 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32 (0) 2 5599 200

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./N.V.
Route de Lennik 437 Lenniksebaan
B-1070 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 2 5599 200

Česká republika

Medicom International s.r.o.
Páteřní 7
635 00 Brno
Tel: + 420 546 123 111

Magyarország

Fresenius Kabi Hungary Kft.
Lajos u. 48-66
H-1036 Budapest
Tel: + 36 (06) 1 2508371

Danmark

SWEDISH ORPHAN A/S
Wilders Plads 5
DK-1403 København K
Tlf: + 45 32 96 68 69

Malta

AM Mangion Ltd
Mangion Buildings, New Street off Valletta Road
MT-Luqa LQA 06
Tel: + 356 2540 2600

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
D-82152 Martinsried/München
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

UCB Pharma B.V.
Druivenstraat 5
NL-4816 KB Breda
Tel: + 31 (0) 76 587 9222

Eesti

SWEDISH ORPHAN AB
Drottninggatan 98
S-111 60 Stockholm
Rootsi
Tel: + 46 (0) 8 412 98 00

Norge

SWEDISH ORPHAN AS
Trollåsveien 6
N-1414 Trollåsen
Tlf: + 47 66 82 34 00

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Πιζούντος 2 & Θράκης
GR-167 77, Ελληνικό
Αθήνα
Τηλ: + 30 (0) 210 96 15 680

Österreich

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
A-8055 Graz
Tel: + 43 (0) 316 249-0

España

Gilead Sciences, S.L.
Agustín de Foxá, 27 - planta 11
E-28036 Madrid
Tel: + 34 91 378 98 30

Polska

Medagro International sp. z o.o.
ul. Podleśna 83
PL - 05 - 552 Łazy k/ Warszawy
Tel: + 48 (0) 22 702 82800

France

Gilead Sciences
100, avenue de Suffren
F-75015 Paris
Tél: + 33 (0) 1 42 73 70 70

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Granta Park, Abington
Cambridge CB1 6GT
United Kingdom
Tel: + 44 (0) 1223 897345

Ísland

SWEDISH ORPHAN A/S
c/o Ísfarm ehf.
Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 8080

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Via Marostica n. 1
I-20146 Milano
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences International Ltd
Granta Park, Abington
Cambridge CB1 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ: + 44 (0) 1223 897300

Latvija

SWEDISH ORPHAN AB
Drottninggatan 98
Stockholm, S 111 60
Zviedrija
Tel: + 46 (0) 8 412 98 00

Lietuva

SWEDISH ORPHAN AB
Drottninggatan 98
S 111 60 Stockholm
Švedija
Tel: + 46 (0) 8 412 98 00

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Campo Grande 28 - 7º A
1700-093 Lisboa
Tel: + 351 21 7928790

Slovenija

MEDICOPHARMACIA Medicinsko in
farmacevtsko podjetje, d.o.o.
Topniška ulica 4a
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 4755300

Slovenská republika

CSC Pharmaceuticals Handels GmbH - o.z.
Júnová 33
SK-831 01 Bratislava
Tel: + 421 (0) 2 59207 320

Suomi/Finland

Oy SWEDISH ORPHAN AB
Rajatorpantie 41 C
FIN-016 40 Vantaa
Puh/Tel: + 358 (0) 9 8520 2150

Sverige

SWEDISH ORPHAN AB
Drottninggatan 98
S-111 60 Stockholm
Tel: + 46 (0) 8 412 98 00

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Granta Park, Abington
Cambridge CB1 6GT-UK
Tel: + 44 (0) 1223 897345

Este folheto foi aprovado pela última vez em

FOLHETO INFORMATIVO

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.

Neste folheto:

1. O que é Emtriva e para que é utilizado
2. Antes de tomar Emtriva
3. Como tomar Emtriva
4. Efeitos secundários possíveis
5. Conservação de Emtriva
6. Outras informações

Emtriva solução oral 10 mg/ml

Entricitabina

- A substância activa é a entricitabina. Cada ml de Emtriva solução oral contém 10 mg de entricitabina (10 mg/ml).
- Os outros ingredientes são:

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

Titular da Autorização de Introdução no

Mercado

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB1 6GT
Reino Unido

Fabricante

Gilead Sciences Limited
Unit 13, Stillorgan Industrial Park
Blackrock
County Dublin
Irlanda

1. O QUE É EMTRIVA E PARA QUE É UTILIZADO

- O Emtriva solução oral é uma solução límpida, cor de laranja a cor de laranja escuro, que é fornecida em frascos contendo 170 ml e com um copo medida.
- O Emtriva pertence a um grupo de medicamentos designados por análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs). O Emtriva é utilizado para tratar a infecção causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), em adultos, crianças e lactentes com mais de

4 meses de idade, e deve ser tomado em associação com outros medicamentos anti-VIH (anti-retrovirais).

- O Emtriva ajuda a bloquear a transcriptase reversa do VIH, uma substância que existe no seu corpo (enzima) que é necessária para que o vírus VIH se multiplique. O Emtriva pode baixar a quantidade de VIH no sangue (carga viral). Também poderá ajudar a aumentar o número de células T chamadas células CD4.
- Este medicamento não constitui uma cura para a infecção por VIH. Enquanto toma Emtriva pode continuar a desenvolver infecções ou outras doenças associadas à infecção por VIH.
- O Emtriva também está disponível na forma de cápsulas. Estas apenas são adequadas para doentes que pesam pelo menos 33 kg e podem engolir cápsulas. Existe um Folheto Informativo separado para o Emtriva cápsulas a 200 mg.

2. ANTES DE TOMAR EMTRIVA

Não tome Emtriva

- Se tem hipersensibilidade (alergia) à entricitabina ou a qualquer outro ingrediente de Emtriva solução oral.

Tome especial cuidado com Emtriva

- O Emtriva não reduz o risco de transmissão do VIH a outros, através do contacto sexual ou contaminação pelo sangue. Deste modo, é importante continuar a tomar medidas apropriadas de precaução para prevenir a transmissão do VIH a outros.
- O Emtriva está recomendado apenas para utilização em associação com outros medicamentos anti-VIH.
- O seu regime terapêutico de combinação para o tratamento de VIH não deve incluir Emtriva e medicamentos contendo lamivudina e/ou zalcitabina (também utilizados para tratar a infecção por VIH), excepto se o seu médico o recomendar.
- Fale com o seu médico sobre a utilização de Emtriva se tiver uma doença nos rins. O seu médico poderá prescrever uma dose reduzida de Emtriva solução oral ou prescrever Emtriva cápsulas se tiver problemas com os seus rins. Se tiver uma doença nos rins, o seu médico vai também monitorizar a sua função renal.
- A classe de medicamentos a que pertence o Emtriva (NRTIs) pode originar uma situação designada por acidose láctica (excesso de ácido láctico no seu sangue), juntamente com um aumento do fígado. A acidose láctica, se ocorrer, desenvolve-se, normalmente, após alguns meses de tratamento. Respiração rápida, respiração profunda, sonolência e sintomas não específicos tais como náuseas, vômitos e dor de barriga podem indicar o desenvolvimento de acidose láctica. Este efeito secundário, raro mas grave, foi, ocasionalmente, fatal. A acidose láctica ocorre mais frequentemente em mulheres, particularmente se forem muito obesas. Se tiver uma doença no fígado, pode também estar em maior risco de adquirir esta condição. Enquanto estiver a ser tratado com Emtriva, o seu médico vai monitorizá-lo cuidadosamente para detectar quaisquer sinais de que possa estar a desenvolver acidose láctica.
- Nos doentes medicados com terapêutica de associação de anti-retrovirais poderá ocorrer redistribuição, acumulação ou perda de gordura corporal. Informe o seu médico se notar alguma alteração na gordura corporal.

- Em alguns doentes com infecção avançada por VIH (SIDA) e história de infecção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infecções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infecções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infecção, por favor informe imediatamente o seu médico.
- Informe o seu médico se estiver a fazer algum tratamento para a hepatite B, uma vez que a sua função hepática terá que ser cuidadosamente monitorizada.
- Doentes com doença do fígado, ou hepatite B ou C crónica, que estejam a ser tratados com medicamentos anti-VIH, apresentam um risco superior ao normal de o seu fígado não funcionar tão bem quanto deveria. Informe o seu médico se tiver uma doença no fígado. O seu médico pode pedir-lhe análises ao sangue, regularmente, para verificar se o seu fígado está a funcionar correctamente.
- Se tiver uma infecção por VIH e hepatite B crónica, não deve parar o seu tratamento com Emtriva, sem primeiro falar com o seu médico, pois alguns doentes apresentam análises ao sangue ou sintomas que indicam que a sua hepatite piorou após pararem o Emtriva. Pode ser preciso fazer análises ao sangue durante vários meses após parar o tratamento.

Gravidez

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

Se engravidar ou estiver a planear engravidar, tem que consultar o seu médico para discutir os potenciais efeitos adversos e os benefícios e riscos da terapêutica antirretrovírica para si e para a sua criança.

A segurança de Emtriva durante a gravidez não foi estabelecida. Por este motivo, é importante que mulheres em idade fértil, medicadas com Emtriva, utilizem um método contraceptivo eficaz para evitarem engravidar. O Emtriva não deve ser utilizado durante a gravidez, excepto se expressamente indicado pelo seu médico.

Se tomou Emtriva durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efectuar consultas regulares de forma a monitorizar o desenvolvimento da sua criança. Estas consultas poderão incluir análises ao sangue e outros testes de diagnóstico.

Nas crianças cujas mães tomaram análogos dos nucleósidos e nucleótidos durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infecção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos secundários.

Aleitamento

Desconhece-se se a substância activa deste medicamento é excretada no leite humano. Deste modo, as mulheres deverão parar de amamentar durante o tratamento com Emtriva.

De um modo geral, mulheres infectadas pelo VIH não devem amamentar, para evitar a transmissão do vírus à criança através do leite.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Informações importantes sobre alguns ingredientes de Emtriva

O amarelo sol (E110) pode causar reacções alérgicas, incluindo asma. O metilparahidroxibenzoato (E218) e o propilparahidroxibenzoato (E216) podem causar reacções alérgicas (possivelmente retardadas).

Tomar outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica. Eles irão informá-lo se o Emtriva pode ser tomado com os outros medicamentos. Os medicamentos que contêm lamivudina e zalcitabina, que também são utilizados para tratar a infecção por VIH, não devem ser utilizados em associação com o Emtriva, a não ser que o seu médico lhe dê outras instruções.

3. COMO TOMAR EMTRIVA

Tome Emtriva sempre de acordo com as instruções do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico indicar-lhe-á a quantidade correcta de Emtriva solução oral que deverá ser tomada.

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

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

A dose de Emtriva solução oral a 10 mg/ml para lactentes, crianças e adolescentes que pesam 40 kg ou menos é calculada de acordo com o peso corporal. Na tabela seguinte são indicados exemplos de peso corporal e as doses correspondentes e volumes de solução oral a serem tomadas:

Peso corporal (kg)	Dose da solução oral de entricitabina a 10 mg/ml (mg)	Volume necessário da solução oral de entricitabina a 10 mg/ml (ml)
5 kg	30 mg	3 ml
10 kg	60 mg	6 ml
15 kg	90 mg	9 ml
20 kg	120 mg	12 ml
25 kg	150 mg	15 ml
30 kg	180 mg	18 ml
35 kg	210 mg	21 ml
40 kg	240 mg	24 ml

O seu médico poderá prescrever uma dose reduzida utilizando a solução oral de Emtriva se tiver problemas com os seus rins.

Não altere a quantidade de Emtriva que está a tomar, excepto se indicado pelo seu médico.

Tome sempre a dose recomendada pelo seu médico para assegurar que o seu medicamento é totalmente eficaz e para reduzir o desenvolvimento de resistências ao tratamento.

O Emtriva solução oral pode ser tomado com ou sem alimentos.

O seu médico vai receitar-lhe Emtriva, apenas em associação com outros medicamentos anti-retrovirais. Para se orientar na toma destes medicamentos, consulte o Folheto Informativo dos outros medicamentos anti-retrovirais.

Após engolir a solução, o Emtriva é rapidamente absorvido para o sangue. Se ocorrerem vômitos não tome outra dose de Emtriva, excepto se os vômitos ocorrerem até 1 hora após a toma de Emtriva.

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

Se tomar mais Emtriva do que deveria

Não existe um antídoto específico para uma sobredosagem com Emtriva.

Consulte o seu médico se acidentalmente tomar demasiada solução oral de Emtriva.

Caso se tenha esquecido de tomar Emtriva

É importante que não falhe nenhuma toma. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Emtriva, tome-a o mais rapidamente possível e depois tome a sua dose seguinte à hora do costume. Se for já quase hora da sua próxima dose, não tome a dose que falhou. Espere e tome a dose seguinte na hora do costume. Não duplique a dose seguinte.

Efeitos da interrupção do tratamento com Emtriva

Parar o tratamento com Emtriva pode resultar numa diminuição da eficácia do esquema terapêutico anti-VIH recomendado pelo seu médico. Se também tiver hepatite B crónica, informe imediatamente o seu médico se surgirem quaisquer sintomas novos ou pouco habituais após parar o tratamento, particularmente sintomas que normalmente associaria à sua hepatite B.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, o Emtriva pode ter efeitos secundários.

Os efeitos secundários muito frequentes (efeitos que ocorrem em mais de um doente em cada dez tratados) são: dor de cabeça, diarreia, sentir-se enjoado (náuseas), e aumento da creatina cinase no sangue. Se a creatina cinase estiver aumentada, pode sentir dores musculares e fraqueza.

Os efeitos secundários frequentes (efeitos que ocorrem em menos de um doente em cada dez tratados mas em mais de um em cada cem doentes tratados) são:

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

- aumento dos triglicéridos (ácidos gordos), aumento de açúcar no sangue, baixa de glóbulos brancos, anemia (baixa de glóbulos vermelhos), aumento da quantidade de bÍlis no sangue e alteração das funções do fígado, rins e pâncreas. Uma diminuição dos seus glóbulos brancos pode torná-lo mais sujeito a infecções. Se a produção de glóbulos vermelhos estiver reduzida, pode ter sintomas de fadiga e dificuldades de respiração.

A terapêutica de associação de anti-retrovirais pode também originar níveis aumentados de ácido láctico e açúcar no sangue, hiperlipidémia (aumento de lípidos no sangue) e resistência à insulina (ver secção “Tome especial cuidado com Emtriva”).

A terapêutica de associação de anti-retrovirais pode originar modificações na forma do corpo devidas a alterações na distribuição da gordura. Estas podem incluir perda de gordura nas pernas, braços e face, aumento de gordura no abdómen (barriga) e noutros órgãos internos, aumento dos seios e nódulos de gordura na região posterior do pescoço (“bossa de búfalo”). Desconhecem-se, actualmente, as causas e os efeitos a longo-prazo, na saúde, destas situações (ver secção “Tome especial cuidado com Emtriva”).

Caso detecte algum destes efeitos secundários, informe o seu médico.

Caso detecte efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. CONSERVAÇÃO DE EMTRIVA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

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

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

Não utilize após expirar o prazo de validade indicado no frasco e cartonagem.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

Belgique/België/Belgien

UCB Pharma S.A./N.V.
Route de Lennik 437 Lenniksebaan
B-1070 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32 (0) 2 5599 200

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./N.V.
Route de Lennik 437 Lenniksebaan
B-1070 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 2 5599 200

Česká republika

Medicom International s.r.o.
Páteřní 7
635 00 Brno
Tel: + 420 546 123 111

Magyarország

Fresenius Kabi Hungary Kft.
Lajos u. 48-66
H-1036 Budapest
Tel: + 36 (06) 1 2508371

Danmark

SWEDISH ORPHAN A/S
Wilders Plads 5
DK-1403 København K
Tlf: + 45 32 96 68 69

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
D-82152 Martinsried/München
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

SWEDISH ORPHAN AB
Drottninggatan 98
S-111 60 Stockholm
Rootsi
Tel: + 46 (0) 8 412 98 00

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Πιζούντος 2 & Θράκης
GR-167 77, Ελληνικό
Αθήνα
Τηλ: + 30 (0) 210 96 15 680

España

Gilead Sciences, S.L.
Agustín de Foxá, 27 - planta 11
E-28036 Madrid
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
100, avenue de Suffren
F-75015 Paris
Tél: + 33 (0) 1 42 73 70 70

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Granta Park, Abington
Cambridge CB1 6GT
United Kingdom
Tel: + 44 (0) 1223 897345

Ísland

SWEDISH ORPHAN A/S
c/o Ísfarm ehf.
Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 8080

Malta

AM Mangion Ltd
Mangion Buildings, New Street off Valletta Road
MT-Luqa LQA 06
Tel: + 356 2540 2600

Nederland

UCB Pharma B.V.
Druivenstraat 5
NL-4816 KB Breda
Tel: + 31 (0) 76 587 9222

Norge

SWEDISH ORPHAN AS
Trollåsveien 6
N-1414 Trollåsen
Tlf: + 47 66 82 34 00

Österreich

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
A-8055 Graz
Tel: + 43 (0) 316 249-0

Polska

Medagro International sp. z o.o.
ul. Podleśna 83
PL - 05 - 552 Łazy k/ Warszawy
Tel: + 48 (0) 22 702 82800

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Campo Grande 28 - 7º A
1700-093 Lisboa
Tel: + 351 21 7928790

Slovenija

MEDICOPHARMACIA Medicinsko in
farmacevtsko podjetje, d.o.o.
Topniška ulica 4a
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 4755300

Slovenská republika

CSC Pharmaceuticals Handels GmbH - o.z.
Júnová 33
SK-831 01 Bratislava
Tel: + 421 (0) 2 59207 320

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Via Marostica n. 1
I-20146 Milano
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences International Ltd
Granta Park, Abington
Cambridge CB1 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ: + 44 (0) 1223 897300

Latvija

SWEDISH ORPHAN AB
Drottninggatan 98
Stockholm, S 111 60
Zviedrija
Tel: + 46 (0) 8 412 98 00

Lietuva

SWEDISH ORPHAN AB
Drottninggatan 98
S 111 60 Stockholm
Švedija
Tel: + 46 (0) 8 412 98 00

Suomi/Finland

Oy SWEDISH ORPHAN AB
Rajatorpantie 41 C
FIN-016 40 Vantaa
Puh/Tel: + 358 (0) 9 8520 2150

Sverige

SWEDISH ORPHAN AB
Drottninggatan 98
S-111 60 Stockholm
Tel: + 46 (0) 8 412 98 00

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Granta Park, Abington
Cambridge CB1 6GT-UK
Tel: + 44 (0) 1223 897345

Este folheto foi aprovado pela última vez em