



TRUVADA

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Truvada comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de entricitabina e 245 mg de tenofovir disoproxil (equivalente a 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato ou 136 mg de tenofovir).

Excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, de cor azul, em forma de cápsula, impresso num lado com "GILEAD" e no outro lado com "701".

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Truvada é uma associação de doses fixas de entricitabina e tenofovir disoproxil fumarato. Está indicado em terapêutica de associação de anti-retrovirais para o tratamento de adultos infectados pelo VIH-1.

A demonstração do benefício da associação de entricitabina e tenofovir disoproxil fumarato em terapêutica anti-retroviral baseia-se apenas em estudos realizados em doentes sem terapêutica anti-retroviral prévia (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Adultos: A dose recomendada de Truvada é um comprimido, tomado por via oral, uma vez por dia. Recomenda-se que Truvada seja tomada com alimentos, de modo a otimizar a absorção de tenofovir. Até mesmo uma refeição ligeira melhora a absorção de tenofovir a partir da associação num comprimido (ver secção 5.2).

Quando estiver indicada a interrupção terapêutica com um dos componentes de Truvada ou quando for necessário uma modificação da dose, estão disponíveis as formulações separadas de entricitabina e tenofovir disoproxil fumarato. Por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento destes mesmos medicamentos.

Crianças e adolescentes: A segurança e a eficácia de Truvada em doentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Portanto, Truvada não deve ser administrado a crianças ou adolescentes.

Idosos: Não existem dados disponíveis que possibilitem recomendar uma dose para doentes com idade superior a 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 exposição a entricitabina e tenofovir pode ser significativamente aumentada quando Truvada é administrado em doentes com insuficiência renal de moderada a grave, uma vez que a entricitabina e o tenofovir são eliminados principalmente por excreção renal. É necessário proceder a um ajuste do intervalo entre tomas de Truvada em doentes com insuficiência renal moderada (deuração da creatinina entre 30 e 49 ml/min), como indicado abaixo.

	Deuração da Creatinina (ml/min)*	
	≥ 50	30-49
Intervalo entre tomas recomendado	Cada 24 h	Cada 48 h

* Calculada utilizando o peso corporal ideal (sem excesso de peso)

A segurança e a eficácia destas orientações para ajuste do intervalo entre tomas não foram avaliadas clinicamente. Assim, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser frequentemente monitorizadas nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

Truvada não está aconselhado em doentes com insuficiência renal grave (deuração da creatinina < 30 ml/min) e em doentes sujeitos a hemodiálise uma vez que com a associação num comprimido não podem ser obtidas as reduções de dose adequadas.

Insuficiência hepática: As farmacocinéticas de Truvada e entricitabina não foram estudadas em doentes com insuficiência hepática. A farmacocinética de tenofovir tem sido estudada em doentes com insuficiência hepática não sendo necessário um ajuste da dose para o tenofovir disoproxil fumarato nestes doentes. Um vez que o metabolismo hepático da entricitabina é mínimo e sendo esta eliminada por via renal, é improvável que seja necessário um ajuste da dose de Truvada nos doentes com insuficiência hepática (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

Nos doentes com dificuldade de deglutição, Truvada pode ser desintegrado em, aproximadamente, 100 ml de água, sumo de laranja ou sumo de uva e tomado imediatamente.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade a entricitabina, ao tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato ou a qualquer dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Truvada não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos contendo entricitabina, tenofovir disoproxil (fumarato) ou outros análogos da citidina, como a lamivudina e zalcitabina (ver secção 4.5).

Terapêutica tripla com análogos nucleósidos: Têm havido relatos de uma elevada percentagem de falência virológica e de emergência de resistência, numa fase inicial, quando o tenofovir disoproxil fumarato foi administrado em associação com lamivudina e abacavir, assim como com lamivudina e didanosina, num regime uma vez por dia. Existe uma grande semelhança estrutural entre a lamivudina e a entricitabina e semelhanças na farmacocinética e farmacodinâmica destes dois fármacos. Deste modo, poderão observar-se os mesmos problemas caso Truvada seja administrado com um terceiro análogo nucleósido.

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

Os doentes têm de ser informados que as terapêuticas anti-retrovirais, incluindo Truvada, não prevaram prevenir o risco de transmissão de VIH a outros, através de contacto sexual ou contaminação sanguínea. Deverão continuar a ser utilizadas as precauções adequadas.

Truvada contém lactose monohidratada. Portanto, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Insuficiência renal: A entricitabina e o tenofovir são eliminados principalmente pelo rim, por filtração glomerular e secreção tubular activa. A exposição a entricitabina e tenofovir pode estar significativamente aumentada em doentes com insuficiência renal moderada ou grave. Portanto, é necessário fazer um ajuste do intervalo entre tomas em doentes com deuração da creatinina entre 30 e 49 ml/min (ver secção 5.2). A segurança e a eficácia de Truvada em doentes com insuficiência renal não foram estabelecidas. É necessária a monitorização frequente de sinais de toxicidade, tal como a deterioração da função renal, e das variações da carga viral nos doentes com insuficiência renal preexistente, assim que tenham iniciado a toma de Truvada com intervalos entre doses prolongados. Truvada não é aconselhado em doentes com deuração da creatinina < 30 ml/min ou em doentes sujeitos a hemodiálise, uma vez que as alterações de dose necessárias para a entricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato não podem ser obtidas com Truvada (ver secção 4.2).

Alterações renais, que podem incluir hipofosfatémia, têm sido descritas com a utilização de tenofovir disoproxil fumarato na prática clínica (ver secção 4.8).

Recomenda-se a monitorização frequente da função renal (creatinina sérica e fosfato sérico) antes do início da terapêutica com Truvada, de quatro em quatro semanas durante o primeiro ano, e depois de três em três meses. Nos doentes com história de insuficiência renal ou naqueles que estão em risco de apresentar insuficiência renal, deve considerar-se uma maior frequência de monitorização da função renal.

A utilização de Truvada deve ser evitada concomitantemente ou pouco tempo após a utilização de medicamentos nefrotóxicos (ver secção 4.5).

Truvada deve ser evitado em doentes previamente tratados com anti-retrovirais que apresentem estirpes do VIH-1 com a mutação K65R (ver secção 5.1).

Num estudo clínico controlado com a duração de 144 semanas que comparou o tenofovir disoproxil fumarato com estavudina em associação a lamivudina e a efavirenze em doentes sem terapêutica anti-retroviral prévia, observaram-se pequenas diminuições na densidade mineral óssea a nível da bacia e da coluna em ambos os grupos de tratamento. As 144 semanas, as diminuições na densidade mineral óssea a nível da coluna e as alterações nos biomarcadores ósseos desde o início foram significativamente maiores no grupo de tratamento com tenofovir disoproxil fumarato. Neste grupo, as diminuições na densidade mineral óssea a nível da bacia foram significativamente maiores até às 96 semanas. Contudo, durante as 144 semanas, não houve um risco aumentado de fracturas ou evidência de alterações ósseas clinicamente relevantes. Se forem suspeitadas alterações ósseas deve-se recorrer a consulta apropriada.

Doentes co-infectados com VIH e vírus da hepatite B ou C: Os doentes com hepatite crónica B ou C em tratamento com terapêutica anti-retroviral têm um risco acrescido de sofrerem reacções adversas hepáticas graves e potencialmente fatais.

Os médicos deverão consultar as orientações actuais para o tratamento do VIH para um melhor tratamento da infecção pelo VIH em doentes co-infectados com o vírus da hepatite B (VHB).

No caso de terapêutica antiviral concomitante para a hepatite B ou C, por favor consulte também o Resumo das Características do Medicamento destes mesmos medicamentos.

A segurança e a eficácia de Truvada não foram estabelecidas para o tratamento da infecção crónica pelo VHB. A entricitabina e o tenofovir individualmente e em associação têm demonstrado actividade contra o VHB em estudos farmacodinâmicos (ver secção 5.1). Experiência clínica limitada sugere que a entricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato têm actividade anti-VHB quando utilizados em terapêutica de associação de anti-retrovirais para controlar a infecção pelo VIH.

Têm sido descritas exacerbações de hepatite em doentes após a interrupção do tratamento com entricitabina ou tenofovir disoproxil fumarato. Os doentes co-infectados com VIH e VHB devem ser frequentemente monitorizados clinicamente e laboratorialmente durante pelo menos vários meses após a interrupção do tratamento com Truvada.

Doença hepática: A segurança e a eficácia de Truvada não foram estabelecidas em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes. As farmacocinéticas de Truvada e entricitabina não foram estudadas em doentes com insuficiência hepática. A farmacocinética de tenofovir foi estudada em doentes com insuficiência hepática não sendo necessário ajuste de dose nestes doentes. Uma vez que o metabolismo hepático da entricitabina é mínimo e sendo esta eliminada por via renal, é improvável que seja necessário um ajuste da dose de Truvada nos doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica activa, têm uma frequência aumentada de alterações da função hepática durante a terapêutica de associação de anti-retrovirais e devem ser monitorizados de acordo com a prática clínica. Se nestes doentes existir evidência de agravamento da doença hepática, deve ser considerada a interrupção temporária ou permanente do tratamento.

Acidose láctica: Foi reportada acidose láctica, geralmente associada a esteatose hepática, com a utilização de análogos nucleósidos. Os sintomas precoces (hiperlactatémia 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 hiperlactatémia sintomática e acidose metabólica/láctica, hepatomegalia 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 hepatomegalia, 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: A terapêutica de associação de anti-retrovirais, em doentes infectados pelo VIH foi associada com a redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia). As consequências a longo prazo destes efeitos são actualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo subjacente é incompleto. Foi colocada a hipótese de existir uma relação entre a lipomatose visceral e os inibidores da protease, a lipodistrofia e os análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Um risco acrescido de lipodistrofia foi associado a factores individuais, tais como idade avançada, e a factores relacionados com o fármaco, como a longa duração da terapêutica anti-retroviral e as perturbações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos de redistribuição do tecido adiposo. Deverá considerar-se a medição dos níveis de lípidos séricos e da glicémia em jejum. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente adequado (ver secção 4.8).

O tenofovir está estruturalmente relacionado com os análogos nucleósidos pelo que o risco de lipodistrofia não pode ser excluído. Contudo, os dados clínicos de doentes sem terapêutica anti-retroviral prévia às 144 semanas indicam que o risco de lipodistrofia foi mais baixo com o tenofovir disoproxil fumarato do que com a estavudina quando administrados com lamivudina e efavirenze.

Disfunção mitocondrial: Os análogos nucleósidos e nucleótidos demonstraram causar, *in vitro* e *in vivo*, lesões mitocondriais de grau variável. Têm sido descritos casos de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos expostos a análogos nucleósidos *in utero* e/ou após o nascimento. Os principais acontecimentos adversos notificados são alterações hematológicas (anemia, neutropénia), alterações metabólicas (hiperlactatémia, hiperlipasémia). Estes acontecimentos são geralmente transitórios. Foram notificadas algumas alterações neurológicas de início tardio (hipertonias, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se actualmente, se as alterações neurológicas são transitórias ou permanentes. Qualquer criança exposta *in utero* a análogos nucleósidos e nucleótidos, mesmo 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 anti-retroviral 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.

A administração concomitante de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina resultou num aumento da exposição sistémica à didanosina. Os doentes que recebem tenofovir disoproxil fumarato e didanosina devem ser cuidadosamente monitorizados para acontecimentos adversos relacionados com a didanosina, incluindo, mas não exclusivamente, a pancreatite e neuropatia periférica (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A farmacocinética no estado estacionário da entricitabina e tenofovir não foram afectadas quando a entricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato foram administrados em associação comparativamente a cada medicamento administrado isoladamente.

Os estudos de interacção farmacocinética *in vitro* e clínica demonstraram que o potencial para interacções mediadas pelo CYP450, envolvendo a entricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato com outros medicamentos, é baixo.

Interações relevantes com entricitabina:

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

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

A entricitabina é eliminada principalmente por filtração glomerular e secreção tubular activa. Com excepção do famciclovir e do tenofovir disoproxil fumarato, o efeito da administração concomitante de entricitabina com medicamentos que são eliminados por via renal, ou com outros medicamentos que se sabe alterarem a função renal, não foram avaliados. A administração concomitante de Truvada 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.

Não existe experiência clínica da administração concomitante de entricitabina e análogos da citidina. Portanto, Truvada não deve ser administrado em associação com a lamivudina ou zalcitabina para o tratamento da infecção pelo VIH (ver secção 4.4).

Interações relevantes com tenofovir:

A administração concomitante de lamivudina, idinavir ou efavirenze com tenofovir disoproxil fumarato não originou qualquer interacção.

Quando o tenofovir disoproxil fumarato foi administrado com lopinavir/ritonavir, não foram observadas alterações na farmacocinética de lopinavir e ritonavir. A AUC do tenofovir aumentou em aproximadamente 30% quando o tenofovir disoproxil fumarato foi administrado com lopinavir/ritonavir.

Quando a didanosina, em cápsulas gastro-resistentes, foi administrada duas horas antes ou concomitantemente com tenofovir disoproxil fumarato, a AUC da didanosina aumentou, em média, 48% e 60%, respectivamente. Quando a didanosina foi administrada, em comprimidos tamponados, 1 hora antes da administração de tenofovir, a AUC da didanosina aumentou, em média, 44%. Em ambos os casos os parâmetros farmacocinéticos do tenofovir, administrado com uma refeição ligeira, mantiveram-se inalterados. Neste momento, não é possível fazer recomendações relativamente a um ajuste específico da posologia, quando se administram estes dois fármacos concomitantemente (ver secção 4.4).

Quando o tenofovir disoproxil fumarato foi administrado com atazanavir, foi observada uma diminuição nas concentrações de atazanavir (diminuição de 25% e 40% da AUC e C_{min} respectivamente, em comparação com atazanavir 400 mg). Quando o atazanavir foi administrado com ritonavir, o impacto negativo do tenofovir na C_{min} de atazanavir foi significativamente reduzido, enquanto que a diminuição da AUC foi da mesma ordem de valores (diminuição de 25% e 26% da AUC e C_{min} respectivamente, em comparação com atazanavir/ritonavir 300/100 mg).

O tenofovir é eliminado por via renal, não só por filtração mas também por secreção activa via transportador humano de anións orgânicos 1 (hOAT1). A administração concomitante de tenofovir disoproxil fumarato com outros medicamentos que também são secretados activamente via transportador de anións (por exemplo didofovir) pode resultar em concentrações aumentadas de tenofovir ou do medicamento administrado concomitantemente.

O tenofovir disoproxil fumarato não foi avaliado em doentes em tratamento com medicamentos nefrotóxicos (por exemplo aminoglicosídeos, anfotericina B, foscamet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, didofovir ou interleucina-2). A utilização de tenofovir disoproxil fumarato deve ser evitada concomitantemente ou pouco tempo após a utilização de medicamentos nefrotóxicos. Caso seja inevitável o uso concomitante de Truvada e fármacos nefrotóxicos, a função renal deve ser monitorizada semanalmente (ver secção 4.4).

A administração concomitante de tenofovir disoproxil fumarato e metadona, ribavirina, adefovir dipivoxil ou do contraceptivo hormonal norgestimato/etinilestradiol não originou qualquer interacção farmacocinética.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez:

No que respeita à entricitabina e ao tenofovir disoproxil fumarato, não estão disponíveis dados suficientes sobre as mulheres grávidas a eles expostas.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos de entricitabina ou tenofovir disoproxil fumarato no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Contudo, Truvada não deverá ser utilizado durante a gravidez, a menos que não exista outra alternativa.

Durante a utilização de Truvada deverá ser utilizado um método contraceptivo eficaz.

Aleitamento:

Desconhece-se se a entricitabina ou o tenofovir são excretados no leite humano.

Recomenda-se que as 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 de Truvada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, os doentes devem ser informados que foram descritas tonturas durante o tratamento com entricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.

4.8 Efeitos indesejáveis

Como Truvada contém entricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, deve esperar-se que ocorram, com a associação num comprimido, o tipo e a gravidade das reacções adversas associadas a estes anti-retrovirais. Os dados de dois estudos clínicos nos quais a entricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato foram administrados concomitantemente não demonstraram novos padrões de reacções adversas em relação à experiência prévia com cada fármaco.

As reacções adversas consideradas como no mínimo possivelmente relacionadas com o tratamento com os componentes de Truvada descritas a partir da experiência obtida em ensaio clínico e pós-comercialização, estão listadas abaixo, por classe de sistema de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, < 1/10), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100), raras ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000) ou muito raras (< 1/10.000), incluindo comunicações isoladas.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: neutropénia

Doenças do sistema imunitário:

Frequentes: reacção alérgica

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Muito frequentes: hipofosfatémia

Frequentes: hipertiglicéridémia, hiperglicémia

Raros: acidose láctica

A acidose láctica, geralmente associada a esteatose hepática, tem sido descrita com a utilização de análogos nucleosídicos (ver secção 4.4).

Perturbações do foro psiquiátrico:

Frequentes: insónia

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: tonturas, cefaleias

Frequentes: sonhos anormais

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Muito raras: dispnéia

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: diarreia, náuseas, vómitos

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

Raros: pancreatite

Afecções hepatobiliares:

Frequentes: hiperbilirrubinémia, elevação das enzimas hepáticas, incluindo dos níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) e/ou elevação dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e de gama-glutamil transferase (gama GT)

Muito raras: hepatite

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

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

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Muito frequentes: elevação da creatina cinase

Doenças renais e urinárias:

Raros: falência renal (aguda e crónica), necrose tubular aguda, tubulopatia proximal incluindo síndrome de Fanconi, proteinúria, elevação da creatinina

Muito raras: poliúria

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: dor

Muito raras: astenia

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

A terapêutica de associação de anti-retrovirais foi associada a alterações metabólicas, tais como hipertiglicéridémia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicémia e hiperlactatémia (ver secção 4.4).

A terapêutica de associação de anti-retrovirais foi associada à redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH, incluindo a perda da camada adiposa subcutânea periférica e facial, aumento de tecido adiposo intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorso-cervical (bossa de búfalo) (ver secção 4.4).

Num estudo clínico controlado com a duração de 144 semanas em doentes sem terapêutica anti-retroviral prévia que comparou o tenofovir disoproxil fumarato com a estavudina em associação com lamivudina e efavirenze, os doentes que receberam tenofovir disoproxil apresentaram uma incidência de lipodistrofia significativamente inferior em comparação com os doentes que receberam estavudina. O grupo que recebeu tenofovir disoproxil fumarato também apresentou aumentos médios significativamente menores de triglicéridos em jejum e colesterol total do que o grupo comparador.

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

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para pesquisa de toxicidade (ver secção 4.8) e, se necessário, deve ser administrada terapêutica de suporte.

A hemodiálise pode remover até 30% da dose de entricitabina e aproximadamente 10% da dose de tenofovir. Desconhece-se se a entricitabina ou o tenofovir podem ser eliminados por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistémico: Análogos nucleosídicos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AF30

Mecanismo de acção e efeitos farmacodinâmicos: A entricitabina é um análogo nucleosídeo da citidina. O tenofovir disoproxil fumarato é convertido *in vivo* em tenofovir, que é um análogo nucleosídeo monofosfato (nucleótido) do monofosfato de adenosina. Ambos, entricitabina e tenofovir, têm actividade que é específica para os vírus da imunodeficiência humana (VIH-1 e VIH-2) e vírus da hepatite B.

A entricitabina e o tenofovir são fosforilados por enzimas celulares para formar a entricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato, respectivamente. Estudos *in vitro* demonstraram que ambos, entricitabina e tenofovir, podem ser totalmente fosforilados quando ambos estão presentes nas células. A entricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato inibem competitivamente a transcriptase reversa do VIH-1, por terminação da cadeia de ADN.

Ambos, a entricitabina trifosfato e o tenofovir difosfato são fracos inibidores das ADN polimerases dos mamíferos e não houve evidência de toxicidade mitocondrial, *in vitro* e *in vivo*.

Actividade antiviral in vitro: Uma actividade antiviral sinérgica foi observada, *in vitro*, com a associação de entricitabina e tenofovir. Observaram-se efeitos de aditivos a sinérgicos em estudos de associação com inibidores da protease, e com análogos nucleosídicos e não-nucleosídicos inibidores da transcriptase reversa do VIH.

Resistência: Foi observada resistência *in vitro* em alguns doentes infectados pelo VIH-1 devido ao desenvolvimento da mutação M184V/I associada à entricitabina e da mutação K65R associada ao tenofovir. Não foram identificados quaisquer outros mecanismos de resistência à entricitabina ou ao tenofovir. Os vírus com a mutação M184V/I de resistência à entricitabina apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas mantiveram a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina e zidovudina. A mutação K65R pode também ser seleccionada pelo abacavir, didanosina ou zalcitabina e resulta numa susceptibilidade reduzida a estes fármacos e à lamivudina, à entricitabina e ao tenofovir. Em doentes que tenham estirpes de VIH-1 com a mutação K65R deve evitar-se o uso de tenofovir

disoproxil fumarato.

Os doentes com estirpes de VIH-1 com 3 ou mais mutações da transcriptase reversa associadas a análogos da timidina (TAMs) que incluem quer a M41L ou L210W apresentaram susceptibilidade reduzida ao tenofovir disoproxil fumarato.

Experiência clínica: Não existem dados clínicos sobre a administração específica de Truvada. A experiência clínica da utilização destes dois fármacos em associação é obtida a partir de estudos com as formulações separadas de entricitabina e tenofovir disoproxil fumarato em terapêutica de associação de anti-retrovirais.

Os dados preliminares às 24 semanas de um estudo clínico ainda a decorrer em doentes sem terapêutica anti-retroviral prévia tratados com a associação de entricitabina, tenofovir disoproxil fumarato e efavirenze, uma vez por dia, demonstraram um efeito antiviral idêntico à associação de zidovudina e lamivudina, duas vezes por dia, e com efavirenze uma vez por dia. A percentagem de doentes que alcançaram e mantiveram a carga viral < 400 cópias/ml foi de 88% no grupo entricitabina/tenofovir disoproxil fumarato e de 80% no grupo zidovudina/lamivudina ($p = 0,019$); as percentagens correspondentes para uma carga viral < 50 cópias/ml foram de 74% no grupo entricitabina/tenofovir disoproxil fumarato e de 66% no grupo zidovudina/lamivudina ($p = 0,075$). As alterações médias na contagem inicial de células CD4 às 24 semanas foram de +129 e +111 células/mm³ para os grupos entricitabina/tenofovir disoproxil fumarato e zidovudina/lamivudina, respectivamente.

Adultos sem terapêutica anti-retroviral prévia receberam também terapêutica com entricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, uma vez por dia, em associação com lopinavir/ritonavir tomado uma ou duas vezes por dia. Às 48 semanas, 70% e 64% dos doentes apresentaram ARN-VIH < 50 cópias/ml com os regimes diários de lopinavir/ritonavir uma e duas vezes por dia, respectivamente. As alterações médias na contagem inicial de células CD4 foram de +185 células/mm³ e +196 células/mm³ com os regimes diários de lopinavir/ritonavir uma e duas vezes por dia, respectivamente.

Experiência clínica limitada em doentes co-infectados com VIH e VHB sugerem que o tratamento com entricitabina ou tenofovir disoproxil fumarato em terapêutica de associação de anti-retrovirais para controlar a infecção VIH também resulta numa redução de ADN-VHB (redução de 4 a 5 log ou 3 log, respectivamente) (ver secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: A bioequivalência de um comprimido revestido por película de Truvada com uma cápsula de 200 mg de entricitabina e um comprimido revestido por película de 245 mg de tenofovir disoproxil fumarato foi estabelecida após a administração de uma dose única em indivíduos saudáveis. Após administração oral de Truvada, a indivíduos saudáveis, a entricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato são rapidamente absorvidos e o tenofovir disoproxil fumarato é convertido em tenofovir. As concentrações séricas máximas de entricitabina e de tenofovir são observadas dentro de 0,5 a 3,0 horas após a administração em jejum. A administração de Truvada com os alimentos resultou num acréscimo de aproximadamente três quartos de hora para atingir a concentração máxima de tenofovir e com aumentos da AUC do tenofovir e C_{max} de aproximadamente 35% e 15%, respectivamente, quando administrado com uma refeição rica em lípidos ou com uma refeição ligeira, comparativamente à administração em jejum. Recomenda-se que Truvada seja tomado com alimentos, de modo a otimizar a absorção do tenofovir.

Distribuição: Após a administração intravenosa o volume de distribuição foi aproximadamente de 1,4 l/kg e 800 ml/kg para a entricitabina e tenofovir, respectivamente. Após administração oral de entricitabina ou tenofovir disoproxil fumarato, a entricitabina e o tenofovir são largamente distribuídos no organismo. *In vitro*, a ligação da entricitabina às proteínas plasmáticas foi < 4% e independente da concentração dentro do intervalo 0,02 a 200 µg/ml. *In vitro*, a ligação do tenofovir às proteínas plasmáticas ou às proteínas séricas foi inferior a 0,7 e 7,2%, respectivamente, acima do intervalo de concentração de tenofovir 0,01 a 25 µg/ml.

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). Os estudos *in vitro* determinaram que nem o tenofovir disoproxil fumarato nem o tenofovir são substratos para as enzimas do CYP450. Nem a entricitabina nem o tenofovir inibem *in vitro* o metabolismo de fármacos mediado por qualquer uma das principais isoformas humanas do CYP450 envolvidas na biotransformação de fármacos. A entricitabina também não inibiu a uridina-5'-difosfato glucoroniltransferase, a enzima responsável pela glucuronidação.

Eliminação: A entricitabina é excretada principalmente pelos rins, sendo que aproximadamente 86% da dose foi recuperada na urina e aproximadamente 14% nas fezes. Treze por cento da dose de entricitabina foi recuperada na urina na forma de três metabolitos. A depuração sistémica da entricitabina foi, em média, 307 ml/min. O tempo de semi-vida de eliminação da entricitabina, após administração oral, é de, aproximadamente, 10 horas.

O tenofovir é excretado principalmente pelo rim, por filtração e também pelo sistema de transporte tubular activo sendo aproximadamente 70-80% da dose excretada na forma inalterada na urina após a administração intravenosa. A depuração aparente do tenofovir foi estimada em aproximadamente 307 ml/min. A depuração renal foi estimada como sendo aproximadamente 210 ml/min, a qual excede a taxa de filtração glomerular. Isto indica que a secreção tubular activa é uma parte importante da eliminação do tenofovir. Após a administração oral, o tempo de semi-vida de eliminação do tenofovir é de, aproximadamente, 12 a 18 horas.

Idade, sexo e etnicidade: A farmacocinética da entricitabina e do tenofovir é idêntica em doentes do sexo masculino e feminino. De um modo geral, a farmacocinética da entricitabina em lactentes, crianças e adolescentes (com idades compreendidas entre os 4 meses e os 18 anos) é idêntica à verificada em adultos. Não foram efectuados estudos farmacocinéticos com tenofovir em crianças e em adolescentes (com idade inferior a 18 anos). Não foram efectuados estudos farmacocinéticos com entricitabina ou tenofovir em idosos (com idade superior a 65 anos).

Insuficiência renal: A farmacocinética da entricitabina e do tenofovir após a administração concomitante das formulações separadas ou como Truvada não foi estudada em doentes com insuficiência renal. Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados após a administração de doses únicas de 200 mg de entricitabina ou 245 mg de tenofovir disoproxil fumarato em doentes não infectados pelo VIH com graus variáveis de insuficiência renal. O grau

de insuficiência renal foi definido de acordo com os níveis basais de depuração da creatinina (ClCr) (função renal normal quando a ClCr > 80 ml/min; insuficiência renal ligeira se ClCr = 50-79 ml/min; insuficiência renal moderada se ClCr = 30-49 ml/min e insuficiência renal grave se ClCr = 10-29 ml/min).

A exposição média ao fármaco (%CV) entricitabina aumentou de 12 µg•h/ml (25%) em indivíduos com a função renal normal, para 20 µg•h/ml (6%), 25 µg•h/ml (23%) e 34 µg•h/ml (6%), em doentes com insuficiência renal ligeira, moderada e grave, respectivamente.

A exposição média ao fármaco (%CV) tenofovir aumentou de 2.185 ng•h/ml (12%) em doentes com a função renal normal, para 3.064 ng•h/ml (30%), 6.009 ng•h/ml (42%) e 15.985 ng•h/ml (45%), em doentes com insuficiência renal ligeira, moderada e grave, respectivamente.

Nos doentes com insuficiência renal moderada, espera-se que o aumento do intervalo entre tomas de Truvada resulte numa concentração máxima plasmática mais elevada e menores níveis de C_{min}, em comparação com doentes com função renal normal. As implicações clínicas resultantes deste facto são desconhecidas.

Em doentes com insuficiência renal terminal (*End Stage Renal Disease - ESRD*) necessitando de hemodiálise, a exposição aos fármacos entre diálise aumentaram substancialmente durante 72 horas para 53 µg•h/ml (19%) de entricitabina e, durante 48 horas para 42.857 ng•h/ml (29%) de tenofovir.

Recomenda-se que o intervalo entre tomas de Truvada seja modificado em doentes com depuração da creatinina entre 30 e 49 ml/min. Truvada não está aconselhado em doentes com ClCr < 30 ml/min ou em doentes sujeitos a hemodiálise (ver secção 4.2).

Insuficiência hepática: A farmacocinética de Truvada não foi estudada em doentes com insuficiência hepática. Contudo, é improvável que seja necessário um ajuste da dose de Truvada nos doentes com 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.

Uma dose única de 245 mg de tenofovir disoproxil foi administrada a doentes não infectados pelo VIH com diferentes graus de insuficiência hepática definidos de acordo com a classificação *Child-Pugh-Turcotte* (CPT). A farmacocinética do tenofovir não foi substancialmente alterada nos indivíduos com insuficiência hepática sugerindo que não é necessário um ajuste da dose nestes indivíduos. Os valores médios (%CV) da C_{max} e AUC_{0-∞} do tenofovir foram 223 ng/ml (34,8%) e 2.050 ng•h/ml (50,8%), respectivamente, em indivíduos normais comparativamente com 289 ng/ml (46,0%) e 2.310 ng•h/ml (43,5%) em indivíduos com insuficiência

hepática moderada, 305 ng/ml (24,8%) e 2.740 ng•h/ml (44,0%) em indivíduos com insuficiência hepática grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos com a entricitabina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva/desenvolvimento. A entricitabina não demonstrou qualquer potencial carcinogénico em estudos de carcinogenicidade a longo prazo efectuados em ratinhos e ratos utilizando a via de administração oral.

Os estudos pré-clínicos de tenofovir disoproxil fumarato efectuados em ratos, cães e macacos revelaram efeitos em órgãos alvo no tracto gastrointestinal, rins, ossos e diminuição da concentração sérica de fosfato. A toxicidade óssea foi diagnosticada como osteomalácia (macacos) e redução da densidade mineral óssea (ratos e cães). Os resultados dos estudos, realizados em ratos e em macacos, indicaram que houve uma diminuição, relacionada com a substância, na absorção intestinal de fosfato com potencial redução secundária na densidade mineral óssea. Os mecanismos desta toxicidade não estão completamente esclarecidos.

Os estudos convencionais de toxicidade reprodutiva/desenvolvimento não revelam riscos especiais para o ser humano.

O tenofovir disoproxil fumarato foi positivo em dois de três estudos de genotoxicidade *in vitro* mas negativo no ensaio de micronúcleo *in vivo*.

O tenofovir disoproxil fumarato não demonstrou qualquer potencial carcinogénico num estudo de carcinogenicidade a longo prazo efectuado em ratos e que utilizou a via de administração oral. Um estudo de carcinogenicidade a longo prazo efectuado em ratinhos que utilizou doses de 600 mg/kg/dia por via oral, demonstrou uma baixa incidência de tumores duodenais, os quais foram considerados provavelmente relacionados com concentrações locais elevadas no tracto gastrointestinal. Enquanto o mecanismo de formação de tumores for duvidoso, estes resultados não são, provavelmente, relevantes para os humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
Croscarmellose sódica
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio (E572)
Celulose microcristalina (E460)
Amido pré-gelificado (sem glúten)

Película de revestimento:
Triacetato de glicerol (E1518)
Hipromelose (E464)
Laca de alumínio indigotina (E132)
Lactose monohidratada
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no recipiente de origem. Manter o recipiente bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade com um fecho resistente à abertura por crianças contendo 30 comprimidos revestidos por película e um excitante de sílica gel.

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 / 04 / 305 / 001

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

22 de Fevereiro de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

22 de Fevereiro de 2005



Campo Grande, 28 - 7º A
1700-093 Lisboa
Tel.: 21 792 87 90
Fax: 21 792 87 99

www.gilead.com

www.viread.com

www.emtriva.com