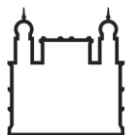


Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila

Fundação Oswaldo Cruz / Instituto de Tecnologia em Fármacos
(Farmanguinhos)

Comprimidos revestidos

200 mg + 300 mg



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila
Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila é apresentado em embalagens contendo 35 ou 50 frascos com 30 comprimidos revestidos em cada frasco. Cada comprimido revestido contém contendo 200 mg de entricitabina e 300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila. Cada frasco contém um dessecante.

USO ORAL

Tratamento da infecção pelo HIV

USO ADULTO

Profilaxia Pré-Exposição

USO ADULTO E PEDIÁTRICO, A PARTIR DE 15 ANOS E COM PESO CORPORAL IGUAL OU MAIOR A 35 KG

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Entricitabina..... 200 mg

Fumarato de tenofovir desoproxila..... 300 mg (equivalente a 245 mg de tenofovir desoproxila).

Excipientes: Os comprimidos também possuem os seguintes ingredientes inativos: croscarmelose sódica, amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina e azul de idigotina.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

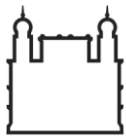
1. INDICAÇÕES

1.1 Tratamento da infecção pelo HIV-1

Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, uma associação de entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, é indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais [tais como inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNNs) ou inibidores da protease] no tratamento da infecção pelo HIV-1 em adultos.

Deve-se considerar o seguinte quando iniciar uma terapia com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para o tratamento da infecção pelo HIV-1:

- Não é recomendado o uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila como componente de um regime nucleosídeo triplo.
- Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser coadministrado com produtos contendo entricitabina, tenofovir ou lamivudina [vide Advertências e Precauções (5)].



- O uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em pacientes previamente tratados deve ser guiado pelas análises de laboratório e histórico dos tratamentos [vide Características Farmacológicas (3)].

1.2 Profilaxia Pré-Exposição

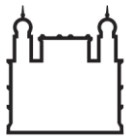
Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila está indicado em combinação com práticas sexuais mais seguras na profilaxia pré-exposição (PrEP) para reduzir o risco de HIV-1 adquirido sexualmente em adultos e adolescentes, a partir de 15 anos e com peso corporal igual ou maior a 35 kg, de alto risco.

Quando considerar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para profilaxia pré-exposição, os seguintes fatores podem ajudar a identificar indivíduos de alto risco:

- Têm parceiro (a) (s) conhecidamente infectado (a) (s) pelo HIV-1, ou
- Envolvem-se em atividade sexual dentro de uma área ou rede social de alta prevalência e um ou mais dos seguintes:
 - Uso inconsistente ou não uso de preservativo
 - Diagnóstico de infecções transmitidas sexualmente
 - Troca de sexo por bens (como dinheiro, alimento, abrigo ou drogas)
 - Parceiro(a)(s) com situação desconhecida sobre o HIV-1 com qualquer dos fatores listados acima.

Quando prescreverem entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para profilaxia pré-exposição, profissionais de saúde devem:

- Prescrever entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila como parte de uma estratégia abrangente de prevenção, pois entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila nem sempre é efetivo em prevenir a aquisição da infecção pelo HIV-1 [vide Advertências e Precauções (5)];
- Aconselhar todos os indivíduos não infectados a aderir estritamente ao esquema recomendado de administração de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, pois a eficácia do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em reduzir o risco de adquirir HIV-1 correlacionou-se fortemente com a adesão, como demonstrado por níveis mensurados do fármaco em estudos clínicos [vide Advertências e Precauções (5)];
- Confirmar um teste negativo de HIV-1 imediatamente antes de iniciar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com indicação de PrEP. Se sintomas clínicos consistentes com infecção viral aguda estiverem presentes e exposições recentes (<1 mês) forem suspeitadas, retardar o início da PrEP em pelo menos um mês e reconfirmar a situação de infecção pelo HIV-1 ou usar um teste aprovado para diagnosticar a infecção pelo HIV-1, incluindo infecção aguda ou primária pelo HIV-1 [vide Advertências e Precauções (5)]; e



- Rastrear a infecção pelo HIV-1 pelo menos uma vez a cada 3 meses durante o uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

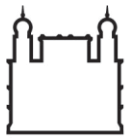
Estudos clínicos

O Estudo clínico 934 embasa o uso de comprimidos de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para o tratamento da infecção pelo HIV-1. Dados adicionais que embasam o uso do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila são encontrados no Estudo clínico 903, onde a lamivudina e o fumarato de tenofovir desoproxila foram usados em conjunto em pacientes não tratados previamente, e no Estudo clínico 303 onde a entricitabina e a lamivudina demonstraram eficácia, segurança e padrões de resistência comparáveis como parte de regimes multimedicamentosos. Para obter informações adicionais sobre estes ensaios, consulte as Bulas do profissional de saúde do fumarato de tenofovir desoproxila e da entricitabina. O estudo iPrEx e o estudo Partners PrEP embasam o uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para ajudar na redução do risco de adquirir HIV-1 em adultos.

A segurança e a eficácia de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a PrEP do HIV-1 em adolescentes em risco com pelo menos 35 kg são suportadas por dados de estudos adequados e bem controlados de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP ao HIV-1 em adultos, com dados adicionais de segurança e estudos farmacocinéticos em estudos conduzidos anteriormente com os medicamentos individuais, entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, em adultos e em indivíduos pediátricos infectados pelo HIV-1. A segurança, aderência e resistência foram avaliadas em um ensaio clínico aberto, de braço único (ATN113).

Estudo 934

Dados obtidos em 144 semanas são relatados no Estudo 934, um ensaio randomizado, aberto, multicêntrico, com controle ativo comparando entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila administrados em associação com efavirenz versus uma combinação de dose fixa zidovudina/lamivudina administrada em combinação com efavirenz em 511 sujeitos não tratados previamente com antirretrovirais. Da 96^a à 144^a semana do ensaio, os sujeitos receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com efavirenz no lugar de entricitabina + tenofovir DF com efavirenz. Os sujeitos apresentavam uma média de idade de 38 anos (idade 18 – 80), 86% eram do sexo masculino, 59% eram caucasianos e 23% eram negros. A contagem CD4⁺ basal média era de 245 células/mm³ (faixa 2 – 1191) e a mediana basal de ARN do HIV-1 plasmático era 5,01 log₁₀ cópias/mL (faixa 3,56-6,54). Os sujeitos foram estratificados por contagem de CD4⁺ basal (< ou ≥200 células/mm³); 41% apresentavam contagens de células CD4⁺ <200 células/mm³ e 51% dos sujeitos apresentavam cargas virais basais >100.000 cópias/mL. Os resultados do tratamento durante 48 e 144 semanas para aqueles sujeitos que não apresentaram resistência ao efavirenz no basal são apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1 Resultados do tratamento randomizado na 48ª e 144ª semana (estudo 934)**

| Resultados | 48ª semana | | 144ª semana | |
|---|---------------------------|-------------------------|--|--------------------------------------|
| | FTC + TDF +EFV (N=244) | AZT/3TC +EFV (N=243) | FTC + TDF +EFV (N=227) ^a | AZT/3TC +EFV (N=229) ^a |
| Respondente ^b | 84% | 73% | 71% | 58% |
| Falha virológica ^c | 2% | 4% | 3% | 6% |
| Rebote | 1% | 3% | 2% | 5% |
| Nunca suprimido | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Alteração no regime antirretroviral | 1% | 1% | 1% | 1% |
| Morte | <1% | 1% | 1% | 1% |
| Descontinuou por efeito adverso | 4% | 9% | 5% | 12% |
| Descontinuou por outras razões ^d | 10% | 14% | 20% | 22% |

a. Sujeitos que responderam na 48ª ou 96ª semana (ARN do HIV-1 <400 cópias/mL) mas não concordaram em continuar o ensaio após a 48ª ou 96ª semana foram excluídos da análise.

b. Sujeitos que atingiram e mantiveram ARN do HIV-1 <400 cópias/mL confirmado durante as 48ª e 144ª semanas.

c. Inclui rebote viral confirmado e falha em atingir uma carga viral <400 cópias/mL durante as 48ª e 144ª semanas.

d. Inclui perda de acompanhamento, saída de paciente, não aderência ao tratamento, violação de protocolo e outras razões.

Durante a 48ª semana, 84% e 73% dos pacientes no grupo entricitabina + tenofovir DF e no grupo zidovudina/lamivudina, respectivamente, atingiram e mantiveram ARN do HIV-1 <400 cópias/mL (71% e 58% durante a 144ª semana). A diferença na proporção de sujeitos que atingiram e mantiveram ARN do HIV-1 <400 cópias/mL durante 48 semanas em grande parte resulta do maior número de descontinuações devido a eventos adversos e outras razões no grupo recebendo zidovudina/lamivudina neste ensaio aberto. Além disso, durante a 48ª semana, 80% e 70% dos sujeitos no grupo entricitabina + tenofovir DF e no grupo zidovudina/lamivudina, respectivamente, atingiram e mantiveram ARN do HIV-1 <50 cópias/mL (64% e 56% durante a 144ª semana). O aumento médio a partir do basal na contagem de células CD4 + foi de 190 células/mm³ no grupo entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e 158 células/mm³ no grupo zidovudina/lamivudina na 48ª semana (312 e 271 células/mm³ na 144ª semana).

Durante 48 semanas, 7 sujeitos do grupo entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e 5 sujeitos do grupo zidovudina/lamivudina apresentaram um novo evento da Classe C do CDC (10 e 6 sujeitos, respectivamente, durante 144 semanas).

Ensaio iPrEx

O ensaio iPrEx foi um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e multinacional avaliando entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em 2499 homens soronegativos para o HIV ou mulheres transexuais que praticam sexo com homens e com evidência de comportamento de alto risco para infecção pelo HIV-1. Evidência de comportamento de alto risco incluiu qualquer um dos seguintes, relatados



como tendo ocorrido até seis meses antes da triagem do estudo: não uso de preservativo durante sexo anal com um parceiro HIV-1 positivo ou um parceiro com situação desconhecida sobre o HIV; sexo anal com mais de 3 parceiros sexuais; troca de dinheiro, presentes, abrigo ou drogas por sexo anal; sexo com parceiro masculino e diagnóstico de infecção transmitida sexualmente; uso inconsistente de preservativos com parceiro sexual conhecidamente HIV-1 positivo.

Todos os sujeitos foram testados mensalmente para o HIV-1 e receberam aconselhamento para redução de risco, preservativos e manejo de infecções sexualmente transmitidas. Dos 2499 incluídos no estudo, 1251 receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e 1248 receberam placebo. A média de idade dos sujeitos foi 27 anos, 5% eram asiáticos, 9% negros, 18% brancos, e 72% hispânicos/latinos.

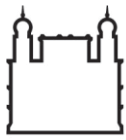
Os sujeitos foram acompanhados por 4237 pessoas-ano. A medida de desfecho primário para o estudo foi a incidência de soroconversão documentada para o HIV. Ao final do tratamento, soroconversão emergente para HIV-1 foi observada em 131 sujeitos, dos quais 48 ocorreram no grupo do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e 83 ocorreram no grupo placebo, indicando uma redução de risco de 42% (IC 95%: 18% a 60%). A redução de risco foi maior (53%; IC 95%: 34 a 72%) entre sujeitos que relataram relação sexual anal prévia sem proteção (RSAPSP) durante a triagem (732 e 753 sujeitos relataram RSAPSP nos 12 meses anteriores durante a triagem nos grupos do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e placebo, respectivamente). Em um estudo post hoc caso-controle dos níveis plasmáticos e intracelulares do fármaco em aproximadamente 10% dos sujeitos do estudo, a redução de risco pareceu ser máxima em sujeitos com tenofovir intracelular detectável. A eficácia, portanto, correlacionou fortemente com a adesão.

Ensaio Partners PrEP

O ensaio Partners PrEP foi um ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de três braços, conduzido com 4758 casais heterossexuais sorodiscordantes no Quênia e em Uganda para avaliar a eficácia e segurança de fumarato de tenofovir desoproxila (TDF, N=1589) e entricitabina/TDF (FTC/TDF, N=1583) versus (comparação paralela) placebo (N=1586), na prevenção da aquisição de HIV-1 pelo parceiro não infectado.

Todos os sujeitos foram testados mensalmente para o HIV-1 e foram avaliados quanto a adesão, comportamento sexual e segurança. As mulheres também foram testadas mensalmente para gravidez. As mulheres que engravidaram durante o ensaio tiveram o medicamento do estudo interrompido pela duração da gestação e durante a amamentação. Os sujeitos parceiros não infectados eram predominantemente homens (61-64% ao longo dos grupos de medicamento do estudo), e tinham uma média de idade de 33-34 anos.

Após um seguimento de 7827 pessoas-ano, 82 soroconversões emergentes de HIV-1 foram reportadas, com uma taxa geral de soroincidência de 1,05 por 100 pessoas-ano. Das 82 soroconversões, 13 e 52 ocorreram nos parceiros de sujeitos randomizados para entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e placebo, respectivamente. Duas das



13 soroconversões no grupo do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e 3 das 52 soroconversões no grupo placebo ocorreram em mulheres durante interrupção do tratamento por gestação. A redução de risco com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em relação ao placebo foi de 75% (IC 95%: 55% a 87%). Em um estudo post hoc caso-controle dos níveis plasmáticos do medicamento em aproximadamente 10% dos sujeitos do estudo, a redução de risco pareceu ser máxima em sujeitos com tenofovir plasmático detectável. A eficácia, portanto, correlacionou fortemente com a adesão.

População pediátrica

Profilaxia Pré-Exposição para o HIV

A segurança e a eficácia de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a PrEP do HIV-1 em adolescentes em risco com pelo menos 35 kg são suportadas por dados de estudos adequados e bem controlados de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP ao HIV-1 em adultos com dados adicionais de segurança e estudos farmacocinéticos em estudos conduzidos anteriormente com os medicamentos individuais, entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, em adultos e em indivíduos pediátricos infectados pelo HIV-1 (ver seções Posologia e Modo de Usar (8), Reações Adversas (9.), Características Farmacológicas (3) e Estudos Clínicos (iPrEx e Partners PrEP) informados acima).

Segurança, aderência e resistência foram avaliadas em um ensaio clínico aberto, de braço único (ATN113), no qual 67 adolescentes masculinos não infectados pelo HIV, que fazem sexo com indivíduos masculinos receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila uma vez por dia para a PrEP ao HIV-1. A idade média dos indivíduos foi de 17 anos (variação de 15 a 18 anos); 46% eram hispânicos, 52% negros e 37% brancos. O perfil de segurança de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila no ATN113 foi semelhante ao observado nos ensaios da PrEP ao HIV-1 em adultos (ver seção 9. Reações adversas).

No estudo ATN113, a soroconversão do HIV-1 ocorreu em 3 indivíduos. Os níveis de difosfato de tenofovir em testes de sangue seco indicaram que esses indivíduos tinham baixa aderência. Não foram detectadas substituições de resistência ao HIV-1 associadas ao tenofovir ou à entricitabina em vírus isolados dos 3 indivíduos soroconvertidos [ver Características Farmacológicas (3) - Microbiologia].

A aderência ao medicamento do estudo, conforme demonstrado pelos níveis de difosfato de tenofovir nos testes de mancha seca, diminuiu acentuadamente após a semana 12, logo que os indivíduos mudaram de visitas mensais para trimestrais, sugerindo que os adolescentes podem beneficiar de visitas e aconselhamento mais frequentes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DESCRIÇÃO

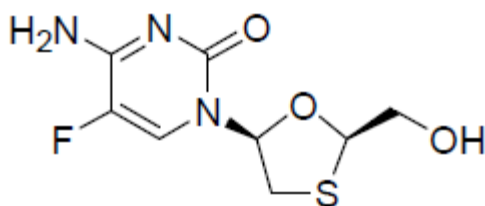
Os comprimidos de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila contêm entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila em dose fixa. EMTRIVA é o nome



comercial da entricitabina, um análogo nucleosídeo sintético da citidina. O fumarato de tenofovir desopoxila é convertido *in vivo* em tenofovir, um fosfonato do nucleosídeo acíclico (nucleotídeo) análogo da adenosina 5'-monofosfato. Ambos, a entricitabina e o tenofovir possuem atividade inibitória contra a transcriptase reversa do HIV-1.

Entricitabina: O nome químico da entricitabina é 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. Entricitabina é o (-) enantiômero de um análogo -tio da citidina, cujo diferencial dos outros análogos da citidina reside em possuir fluor na posição 5.

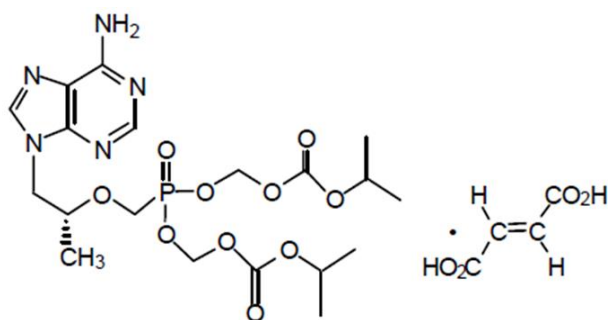
Sua fórmula molecular é $C_8H_{10}FN_3O_3S$ e o peso molecular é 247,24. Possui a seguinte fórmula estrutural:



Entricitabina é um pó cristalino branco ou esbranquiado, com solubilidade aquosa de aproximadamente 112 mg/mL, a 25 °C. O coeficiente de partição (log p) da entricitabina é -0,43 e o pKa é 2,65.

Fumarato de tenofovir desopoxila: Fumarato de tenofovir desopoxila é o sal do ácido fumárico do éster de bis-isopropoxycarboniloximetil do tenofovir.

O nome químico do fumarato de tenofovir desopoxila é fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[isopropoxi-carbonil]oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1). Sua fórmula molecular é $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$ e o peso molecular é 635,52. Possui a seguinte fórmula estrutural:



Fumarato de tenofovir desopoxila é um pó cristalino branco ou esbranquiado, com solubilidade aquosa de aproximadamente 13,4 mg/mL, a 25 °C. O coeficiente de partição (log p) do tenofovir desopoxila é 1,25 e o pKa é 3,75. Salvo indicação em contrário, todas as dosagens são expressas em termos de fumarato de tenofovir desopoxila.



MICROBIOLOGIA

Mecanismo de ação: Os comprimidos de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila contêm uma associação dos medicamentos antivirais, entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila em dose fixa.

Entricitabina: A entricitabina, um análogo nucleosídeo sintético da citidina, é fosforilado por enzimas celulares para formar entricitabina 5'-trifosfato. Entricitabina 5'-trifosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 competindo com o substrato natural desoxicitidina 5'-trifosfato e por se incorporar na cadeia do ADN viral nascente, causando a terminação da cadeia do ADN. A entricitabina 5'-trifosfato é um fraco inibidor das polimerases α , β , ϵ do ADN dos mamíferos e da polimerase γ do ADN mitocondrial.

Fumarato de tenofovir desoproxila: O fumarato de tenofovir desoproxila é um diéster fosfonato do nucleosídeo acíclico análogo da adenosina monofosfato. O fumarato de tenofovir desoproxila requer uma hidrólise inicial do diéster para conversão em tenofovir, e fosforilações subsequentes por enzimas celulares para formar tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 competindo com o substrato natural desoxiadenosina 5'-trifosfato e, após incorporação no DNA, causa a terminação da cadeia do DNA. O tenofovir difosfato é um fraco inibidor das polimerases do DNA dos mamíferos α , β , e da polimerase do DNA mitocondrial γ .

Atividade antiviral

Entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila: Em estudos da combinação da entricitabina e do tenofovir juntos para avaliar a atividade antiviral em cultura de células, foram observados efeitos antivirais sinérgicos.

Entricitabina: Avaliou-se a atividade antiviral da entricitabina contra isolados clínicos e laboratoriais de diversas cepas de HIV-1 em cultura de linhagens de células linfoblastóides, em células MAGI-CCR5 e em células mononucleares de sangue periférico. Os valores da concentração efetiva 50% (CE_{50}) para a entricitabina ficam dentro da faixa de 0,0013–0,64 μ M (0,0003–0,158 μ g/mL). Nos estudos de combinação medicamentosa da entricitabina com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (abacavir, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina), e inibidores da protease (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), foram observados efeitos antivirais aditivos e sinérgicos. A entricitabina demonstra atividade antiviral em cultura celular contra os subtipos A, B, C, D, E, F, e G do HIV-1 com valores CE_{50} variando entre 0,007–0,075 μ M), e demonstra atividade específica contra HIV-2 (com uma CE_{50} de 0,007–1,5 μ M).

Fumarato de tenofovir desoproxila: A atividade antiviral do tenofovir contra isolados clínicos e laboratoriais de HIV-1 foi avaliada em culturas de linhagens de células linfoblastóides, em monócitos/macrófagos e em linfócitos de sangue periférico. Os valores CE_{50} do tenofovir situaram-se no intervalo de 0,04–8,5 μ M. Em estudos de



associação farmacológica do tenofovir com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina), e inibidores da protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), observaram-se efeitos aditivos e sinérgicos. O tenofovir demonstrou atividade antiviral na cultura celular contra os subtipos A, B, C, D, E, F, e G do HIV-1 (Valores CE_{50} variando entre 0,5–2,2 μM) e demonstrou atividade específica contra o HIV-2 (Valores CE_{50} variando entre 1,6 μM a 5,5 μM).

Atividade Profilática em um Modelo Primata Não Humano de Transmissão do HIV

Encitabina e Fumarato de Tenofovir Desoproxila: A atividade profilática da combinação de encitabina oral diária (FTC) e fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) foi avaliada em um estudo controlado de primatas do gênero *Macaca* inoculados uma vez por semana por 14 semanas com o vírus quimérico SIV/HIV-1 (SHIV) aplicado à superfície retal. Dos 18 animais de controle, 17 se tornaram infectados após uma mediana de 2 semanas. Por outro lado, 4 dos 6 animais tratados diariamente com FTC e TDF por via oral permaneceram não infectados e as duas infecções que ocorreram atrasaram significativamente até 9 a 12 semanas e exibiram viremia reduzida. Uma variante FTC-resistente com expressão de M184I emergiu em 1 dos 2 primatas após 3 semanas de exposição medicamentosa contínua.

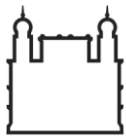
Resistência

Enticitabina e fumarato de tenofovir desoproxila: Foram selecionadas em cultura de células cepas de HIV-1 com susceptibilidade reduzida à combinação de entricitabina e tenofovir. Análises genóticas destes isolados identificaram as mutações M184V/I e/ou K65R na transcriptase reversa viral.

Em um ensaio clínico com sujeitos não tratados previamente [Estudo 934, vide 2. Resultados de eficácia], uma análise de resistência foi realizada em isolados do HIV-1 de todos os sujeitos com falha virológica confirmada com ARN do HIV-1 mais que 400 cópias/mL na 144ª semana ou descontinuação precoce. O desenvolvimento de mutações associadas à resistência ao efavirenz ocorreram mais frequentemente e foram similares entre os dois braços de tratamento. A mutação de aminoácido M184V, associada à resistência a EMTRIVA e lamivudina, foi observada em 2/19 dos isolados de sujeitos analisados no grupo EMTRIVA + VIREAD e em 10/29 dos isolados de sujeitos analisados no grupo recebendo zidovudina/lamivudina. Durante 144 semanas do Estudo 934, nenhum sujeito desenvolveu uma mutação K65R detectável no seu HIV-1 conforme observado através de análises genóticas padrão.

Enticitabina: Isolados do HIV-1 resistentes à entricitabina foram selecionados em cultura de células e in vivo. Análises genóticas destes isolados mostraram que a susceptibilidade reduzida à entricitabina estava associada com uma substituição no gene da transcriptase reversa do HIV-1 no códon 184 que resultou na substituição de aminoácido da metionina por valina ou isoleucina (M184V/I).

Fumarato de tenofovir desoproxila: Foram selecionadas de culturas de células cepas de HIV-1 com susceptibilidade reduzida ao tenofovir. Esses vírus expressaram uma



mutação K65R na transcriptase reversa e evidenciaram uma susceptibilidade 2–4 vezes menor ao tenofovir.

Em sujeitos não tratados previamente, foi observado o desenvolvimento da mutação K65R em 8/47 (17%) dos isolados de sujeitos analisados, no grupo recebendo VIREAD até a 144ª semana; 7 ocorreram durante as primeiras 48 semanas de tratamento e 1 na 96ª semana. Em sujeitos previamente tratados, observou-se que 14/304 (5%) dos isolados de sujeitos analisados que não responderam ao VIREAD até a 96ª semana, mostraram uma redução na suscetibilidade ao tenofovir maior que 1,4 vezes (mediana 2,7). Análise genotípica dos isolados resistentes demonstrou uma substituição no gene da transcriptase reversa do HIV-1 resultando na mutação do aminoácido K65R.

Ensaio iPrEx: Em um estudo clínico com sujeitos soronegativos para o HIV-1 [ensaio iPrEx, vide Resultados de Eficácia (2)], não foi detectada nenhuma substituição de aminoácidos associada com resistência à entricitabina ou tenofovir no momento da soroconversão em 48 sujeitos no grupo da entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila e 83 sujeitos no grupo placebo que se tornaram infectados com HIV-1 durante o ensaio. Dez sujeitos estavam infectados pelo HIV-1 no momento da inclusão no estudo. As substituições M184V/I associadas com resistência à entricitabina foram observadas em 3 dos 10 sujeitos (2 de 2 no grupo da entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila e 1 de 8 no grupo placebo). Na inclusão do estudo, um dos dois sujeitos no grupo da entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila era portador vírus do tipo selvagem e desenvolveu a substituição M184V 4 semanas após a inclusão. O outro sujeito apresentava resistência indeterminada também na inclusão do estudo, mas foi identificado como tendo a substituição M184I 4 semanas após a inclusão.

Ensaio Partners PrEP: Em um estudo clínico com sujeitos soronegativos para o HIV-1 [Ensaio Partners PrEP, vide Resultados de Eficácia (2)], nenhuma variante expressando substituições de aminoácido associadas com resistência à entricitabina ou tenofovir foi detectada no momento da soroconversão em 12 sujeitos no grupo da entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, 15 sujeitos no grupo do VIREAD, e 51 sujeitos no grupo placebo. Catorze sujeitos foram identificados como infectados pelo HIV-1 no momento da inclusão no estudo (3 no grupo da entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, 5 no grupo do VIREAD, e 6 no grupo placebo). Um dos três sujeitos no grupo da entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila que estava infectado com vírus do tipo selvagem na inclusão selecionou um vírus expressando M184V pela 12ª semana. Dois dos cinco sujeitos no grupo VIREAD tinham vírus resistente ao tenofovir no momento da soroconversão; um sujeito infectado com vírus do tipo selvagem na inclusão do estudo havia desenvolvido uma substituição K65R na 16ª semana, ao passo que o segundo sujeito tinha vírus expressando uma combinação de substituições D67N e K70R no momento da soroconversão na 60ª semana. No entanto, o vírus não havia sido genotipado no momento basal e é incerto se a resistência emergiu ou foi transmitida. Após a inclusão, 4 sujeitos (2 no grupo VIREAD, 1 no grupo da entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, e 1 no grupo placebo) tinham vírus expressando substituições K103N ou V106A que conferem alto nível de resistência a ITRNNs, mas não têm sido associadas com tenofovir ou entricitabina e podem ter estado presentes no vírus infectante.



Resistência cruzada

Entricitabina e fumarato de tenofovir desopoxila: Foi reconhecida a existência de resistência cruzada entre certos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRNs). As mutações M184V/I e/ou K65R selecionadas na cultura de células pela associação da entricitabina e tenofovir também foram observadas em alguns isolados de HIV-1 de pacientes que não responderam ao tratamento com tenofovir em associação com a lamivudina ou entricitabina, e com o abacavir ou a didanosina. Assim, a resistência cruzada entre estes medicamentos pode ocorrer em pacientes cujos vírus possuem informações para uma ou ambas destas mutações de aminoácidos.

Entricitabina: Isolados resistentes à entricitabina (M184V/I) apresentaram resistência cruzada à lamivudina e zalcitabina mas mantiveram a susceptibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir, zidovudina e ITRNNs (delavirdina, efavirenz, e nevirapina). Isolados do HIV-1 com a substituição K65R, selecionada in vivo pelo abacavir, didanosina, tenofovir, e zalcitabina, demonstraram susceptibilidade reduzida à inibição pela entricitabina. Vírus que albergam mutações conferindo susceptibilidade reduzida à estavudina e zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), ou didanosina (L74V) permaneceram sensíveis à entricitabina. HIV-1 contendo a mutação K103N associada com a resistência aos ITRNNs foi susceptível à entricitabina.

Fumarato de tenofovir desopoxila: Os isolados de HIV-1 de sujeitos (N=20) cujo HIV-1 expressava uma média de 3 mutações de aminoácidos da transcriptase reversa associadas à zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) mostraram uma diminuição de 3,1 vezes na suscetibilidade ao tenofovir. Sujeitos cujos vírus expressavam uma substituição L74V sem substituições associadas a resistência à zidovudina (N=8) apresentaram resposta reduzida ao VIREAD. Dados limitados estão disponíveis para pacientes cujos vírus expressavam a substituição Y115F (N=3), substituição Q151M (N=2), ou inserção T69 (N=4), todos os quais tiveram uma resposta reduzida.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Farmacocinética

Entricitabina e fumarato de tenofovir desopoxila: Um comprimido de entricitabina e fumarato de tenofovir desopoxila é bioequivalente a uma cápsula de EMTRIVA (200 mg) mais um comprimido de VIREAD (300 mg) após a administração de dose única a sujeitos saudáveis em jejum (N=39).

Entricitabina: As propriedades farmacocinéticas da entricitabina estão resumidas na Tabela 2. Após a administração oral de EMTRIVA, a entricitabina é absorvida rapidamente com picos de concentração no plasma ocorrendo em 1–2 horas após a dose. Menos de 4% da entricitabina se liga a proteínas do plasma humano in vitro e a ligação é independente da concentração na faixa de 0,02 a 200 µg/mL. Após a administração de entricitabina radiomarcada, cerca de 86% é recuperado na urina e 13% é recuperado como metabólitos. Os metabólitos de entricitabina incluem diastereômeros 3'-sulfóxido e seus conjugados de ácido glucurônico. A entricitabina é excretada essencialmente pelo



rim, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após uma dose oral única de EMTRIVA, a meia-vida da entricitabina é de, aproximadamente, 10 horas.

Fumarato de tenofovir desoproxila: As propriedades farmacocinéticas do fumarato de tenofovir desoproxila estão resumidas na Tabela 2. Após a administração oral de VIREAD, a concentração máxima do tenofovir no soro é obtida em $1,0 \pm 0,4$ horas. Menos de 0,7% do tenofovir se liga a proteínas do plasma humano in vitro e a ligação é independente da concentração na faixa de 0,01–25 µg/mL. Aproximadamente 70–80% da dose intravenosa de tenofovir é recuperada na urina como medicamento inalterado. O tenofovir é excretado essencialmente pelo rim, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após a administração oral da dose única do VIREAD, a meia-vida de eliminação terminal do tenofovir é de aproximadamente 17 horas.

Tabela 2 Parâmetros farmacocinéticos da dose única de entricitabina e tenofovir em adultos^a

| | Entricitabina | Tenofovir |
|--|--------------------------|------------------|
| Biodisponibilidade oral em jejum ^b (%) | 92 (83,1–106,4) | 25 (NC–45,0) |
| Meia-vida da eliminação terminal ^b (hr) | 10 (7,4–18,0) | 17 (12,0–25,7) |
| C _{máx} ^c (µg/ml) | 1,8±0,72 ^d | 0,30 ± 0,09 |
| AUC ^c (µg,hr/ml) | 10,0 ± 3,12 ^d | 2,29 ± 0,69 |
| CL/F ^c (ml/min) | 302 ± 94 | 1043 ± 115 |
| CL _{renal} ^c (ml/min) | 213 ± 89 | 243± 33 |

a. NC = Não calculado

b. Média (faixa)

c. Média (±DP)

d. Dados apresentados como valores em estado de equilíbrio.

Efeitos dos alimentos na absorção oral

Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila pode ser administrado com ou sem uma refeição. A administração de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila após uma refeição hipercalórica (784 kcal; 49 gramas de gordura) ou uma refeição leve (373 kcal; 8 gramas de gordura) retardou o tempo de tenofovir C_{máx} em, aproximadamente, 0,75 horas. Os aumentos médios em tenofovir AUC e C_{máx} foram de, aproximadamente, 35% e 15%, respectivamente, quando administrado com uma refeição hipercalórica ou leve, comparado à administração em jejum. Em estudos de segurança e eficácia anteriores, VIREAD[®] (tenofovir) foi administrado às refeições. Exposições sistêmicas à entricitabina (AUC e C_{máx}) não foram afetadas quando entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila foi administrado com uma refeição hipercalórica ou leve.

Populações especiais

Etnia

Entricitabina: Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas após a administração de EMTRIVA[®] vinculadas à etnia.

Fumarato de tenofovir desoproxila: Com exceção dos caucasianos, os números dos grupos raciais e étnicos foram insuficientes para uma determinação adequada de



potenciais diferenças farmacocinéticas entre essas populações após a administração de VIREAD®.

Sexo

Entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila: A farmacocinética do tenofovir e da entricitabina é idêntica nos sexos masculino e feminino.

Pacientes pediátricos

Tratamento para infecção pelo HIV-1: Não há dados disponíveis da farmacocinética para o tenofovir ou entricitabina após a administração de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em pacientes pediátricos pesando 17 kg ou mais. Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) ao HIV: Os dados farmacocinéticos do tenofovir e da entricitabina após a administração de TRUVADA em adolescentes não infectados pelo HIV1 e pesando 35 kg ou mais não estão disponíveis. As recomendações posológicas de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a PrEP do HIV-1 nesta população baseiam-se nos dados de segurança e aderência do estudo ATN113 [ver seções Resultados de eficácia (2) e Posologia e Modo de Usar (8)] e informações farmacocinéticas conhecidas em adolescentes infectados pelo HIV em uso de TDF e FTC para tratamento.

Pacientes geriátricos

A farmacocinética da entricitabina e do tenofovir não foram completamente avaliadas em idosos (65 anos ou mais).

Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética do tenofovir e da entricitabina é alterada em pacientes com insuficiência renal (vide Advertências e Precauções (5). Em sujeitos com *clearance* de creatinina <50 mL/min, $C_{máx}$, e $AUC_{0-\infty}$ da entricitabina e do tenofovir aumentaram. Recomenda-se que o intervalo de dosagem do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila seja modificado em pacientes com *clearance* de creatinina 30–49 mL/min. Não há dados disponíveis para se fazer recomendações de dosagens em pacientes pediátricos com comprometimento renal. Entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser administrado a pacientes com *clearance* de creatinina estimado abaixo de 30 mL/min e em pacientes com doença renal terminal que requerem diálise [vide Posologia e Modo de Usar (8)].

Não foram conduzidos estudos clínicos com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a indicação PrEP em indivíduos não infectados pelo HIV-1 com *clearance* de creatinina estimado abaixo de 60 mL/min. Desta forma, uma vez que não há dados disponíveis para esta população, entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila só deve ser usado se os benefícios superarem os potenciais riscos. Se uma redução no *clearance* de creatinina estimado for observada em indivíduos não infectados durante uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila indicado para PrEP, devem-se avaliar as causas potenciais e reanalisar os riscos e benefícios potenciais relacionados à continuação do uso [vide Posologia e Modo de Usar (8)].



Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética do tenofovir após uma dose de 300 mg de VIREAD foi estudada em indivíduos não infectados pelo HIV com insuficiência hepática de moderada a grave. Não houve alteração substancial na farmacocinética do tenofovir em sujeitos com insuficiência hepática comparado com sujeitos sem comprometimento da função hepática. A farmacocinética da entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila ou da entricitabina não foi estabelecida em indivíduos com insuficiência hepática; contudo, a entricitabina não é metabolizada significativamente pelas enzimas hepáticas, pelo que o impacto da insuficiência hepática deve ser limitado.

Avaliação das interações medicamentosas

As propriedades farmacocinéticas da entricitabina e do tenofovir em estado de equilíbrio não foram afetadas quando a entricitabina e o fumarato de tenofovir desoproxila foram administrados juntos, em comparação a administração de cada fármaco em separado.

Estudos in vitro e ensaios de farmacocinética clínica de interação medicamentosa mostraram que o potencial para interações mediadas pelo CYP envolvendo a entricitabina e o tenofovir com outros medicamentos é baixo.

Não foram observadas interações medicamentosas significativas entre a entricitabina e fanciclovir, indinavir, estavudina, fumarato de tenofovir desoproxila e zidovudina (vide Tabelas 3 e 4). De forma semelhante, não foram observadas interações medicamentosas significativas entre o fumarato de tenofovir desoproxila e efavirenz, metadona, nelfinavir, contraceptivos orais ou ribavirina em ensaios realizados em voluntários saudáveis (vide Tabelas 5 e 6).

Tabela 3 Interações medicamentosas: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos da entricitabina na presença do fármaco coadministrado^a

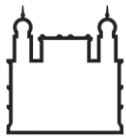
| Fármaco coadministrado | Dose do fármaco coadministrado (mg) | Dose de entricitabina (mg) | N | % Alteração nos parâmetros farmacocinéticos da entricitabina ^b (90% IC) | | |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|----|--|-----|------------------|
| | | | | C _{máx} | AUC | C _{mín} |
| Tenofovir DF | 300 uma vez ao dia x 7 dias | 200 uma vez ao dia x 7 dias | 17 | ↔ | ↔ | ↑20 (↑12 a ↑29) |
| Zidovudina | 300 duas vezes ao dia x 7 dias | 200 uma vez ao dia x 7 dias | 27 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Indinavir | 800 x 1 | 200 x 1 | 12 | ↔ | ↔ | NA |
| Fanciclovir | 500 x 1 | 200 x 1 | 12 | ↔ | ↔ | NA |
| Estavudina | 40 x 1 | 200 x 1 | 6 | ↔ | ↔ | NA |

a. Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis.

b. ↑ = Aumento; ↓ = Redução; ↔ = Sem efeito; NA = Não aplicável

Tabela 4 Interações medicamentosas: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos do fármaco coadministrado na presença da entricitabina^a

| Fármaco coadministrado | Dose do fármaco coadministrado (mg) | Dose de entricitabina (mg) | N | % Alteração nos parâmetros farmacocinéticos da entricitabina ^b (90% IC) | | |
|------------------------|-------------------------------------|----------------------------|---|--|-----|------------------|
| | | | | C _{máx} | AUC | C _{mín} |



| | | | | | | |
|--------------|--------------------------------|-----------------------------|----|----------------|----------------|----|
| Tenofovir DF | 300 uma vez ao dia x 7 dias | 200 uma vez ao dia x 7 dias | 17 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Zidovudina | 300 duas vezes ao dia x 7 dias | 200 uma vez ao dia x 7 dias | 27 | ↑17 (↑0 a ↑38) | ↑13 (↑5 a ↑20) | ↔ |
| Indinavir | 800 x 1 | 200 x 1 | 12 | ↔ | ↔ | NA |
| Fanciclovir | 500 x 1 | 200 x 1 | 12 | ↔ | ↔ | NA |
| Estavudina | 40 x 1 | 200 x 1 | 6 | ↔ | ↔ | NA |

a. Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis.

b. ↑= Aumento; ↓= Redução; ↔= Sem efeito; NA = Não aplicável

Tabela 5 Interações medicamentosas: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos do tenofovir^a na presença do fármaco coadministrado

| Fármaco coadministrado | Dose do fármaco coadministrado (mg) | N | % de alteração dos parâmetros farmacocinéticos do Tenofovir ^b (90% IC) | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|----|---|------------------|--------------------|
| | | | C _{máx} | AUC | C _{mín} |
| Atazanavir ^c | 400 uma vez ao dia X 14 dias | 33 | ↑14 (↑8 a ↑20) | ↑24 (↑21 a ↑28) | ↑22 (↑15 a ↑30) |
| Atazanavir/Ritonavir ^c | 300/100 dose única diária | 12 | ↑34 (↑20 a ↑51) | ↑37 (↑30 a ↑45) | ↑29 (↑21 a ↑36) |
| Darunavir/Ritonavir ^d | 300/100 duas vezes ao dia | 12 | ↑24 (↑8 a ↑42) | ↑22 (↑10 a ↑35) | ↑37 (↑19 a ↑57) |
| Indinavir | 800 três vezes ao dia x 7 dias | 13 | ↑14 (↑3 a ↑33) | ↔ | ↔ |
| Ledipasvir/Sofosbuvir ^f | 90/400 uma vez ao dia x 10 dias | 24 | ↑47 (↑37 a ↑58) | ↑35 (↑29 a ↑42) | ↑47 (↑38 a ↑57) |
| Ledipasvir/Sofosbuvir ^f | 90/400 uma vez ao dia x 10 dias | 23 | ↑64 (↑54 a ↑74) | ↑35 (↑42 a ↑59) | ↑59 (↑49 a ↑70) |
| Ledipasvir/Sofosbuvir ^g | 90/400 uma vez ao dia x 14 dias | 15 | ↑79 (↑56 a ↑104) | ↑98 (↑77 a ↑123) | ↑163 (↑132 a ↑197) |
| Ledipasvir/Sofosbuvir ⁱ | 90/400 uma vez ao dia x 10 dias | 14 | ↑32 (↑25 a ↑39) | ↑40 (↑31 a ↑50) | ↑91 (↑74 a ↑110) |
| Ledipasvir/Sofosbuvir ⁱ | 90/400 uma vez ao dia x 10 dias | 29 | ↑61 (↑51 a ↑72) | ↑65 (↑59 a ↑71) | ↑115 (↑105 a ↑126) |
| Lopinavir/Ritonavir | 400/100 duas vezes ao dia x 14 dias | 24 | ↔ | ↑32 (↑25 a ↑38) | ↑51 (↑37 a ↑66) |
| Saquinavir/Ritonavir | 1000/100 duas vezes ao dia x 14 dias | 35 | ↔ | ↔ | ↑23 (↑16 a ↑30) |
| Sofosbuvir | Dose única 400 | 16 | ↑25 (↑8 a ↑45) | ↔ | ↔ |
| Sofosbuvir/Velpatasvir ^l | Uma dose diária 400/100 | 24 | ↑55 (↑43 a ↑68) | ↑30 (↑24 a ↑36) | ↑39 (↑31 a ↑48) |
| Sofosbuvir/Velpatasvir ^m | Uma dose diária 400/100 | 29 | ↑55 (↑45 a ↑66) | ↑39 (↑33 a ↑44) | ↑52 (↑45 a ↑59) |
| Sofosbuvir/Velpatasvir ⁿ | Uma dose diária 400/100 | 15 | ↑77 (↑53 a ↑104) | ↑81 (↑68 a ↑94) | ↑121 (↑100 a ↑143) |
| Sofosbuvir/Velpatasvir ^o | Uma dose diária | 24 | ↑36 (↑25 a ↑47) | ↑35 (↑29 a ↑42) | ↑45 (↑39 a ↑51) |



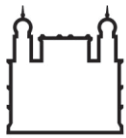
| | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 400/100 | | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir ^p | Uma dose diária 400/100 | 24 | ↑44 (↑33 a ↑55) | ↑40 (↑34 a ↑46) | ↑84 (↑76 a ↑92) |
| Sofosbuvir/Velpatasvir ^q | Uma dose diária 400/100 | 30 | ↑46 (↑39 a ↑54) | ↑40 (↑34 a ↑45) | ↑70 (↑61 a ↑79) |
| Tacrolimus | 0,05 mg/kg duas vezes ao dia X 7 dias | 21 | ↑13 (↑1 a ↑27) | ⇔ | ⇔ |
| Tipranavir/Ritonavir ^f | 500/100 duas vezes ao dia | 22 | ↑23 (↑32 a ↑13) | ↑2 (↑9 a ↑5) | ↑7 (↑2 a ↑17) |
| | 750/200 duas vezes ao dia (23 doses) | 20 | ↑38 (↑46 a ↑29) | ↑2 (↑6 a ↑10) | ↑14 (↑1 a ↑27) |

- a. Os sujeitos receberam VIREAD[®] 300 mg uma vez ao dia
b. Aumento = ↑; Redução = ↓; Sem efeito = ⇔; NC = Não calculado
c. Reyataz - Informação de bula
d. Prezista - Bula do profissional da saúde
e. Dados gerados a partir de doses simultâneas de ledipasvir/sofosbuvir. Administração escalonada (intervalos de 12 horas) para gerar resultados similares
f. Comparação baseada na exposição quando administrados como atazanavir/ritonavir + entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila
g. Comparação baseada na exposição quando administrados como darunavir/ritonavir + entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila
h. Estudo conduzido com Atripla (efavirenz/entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila) coadministrado com ledipasvir/sofosbuvir
i. Estudo conduzido com Complera (entricitabina/rilpivirina/fumarato de tenofovir desoproxila) coadministrado com ledipasvir/sofosbuvir
j. Estudo conduzido com Truvada (entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila) + dolutegravir coadministrado com ledipasvir/sofosbuvir
k. Estudo conduzido com Atripla (efavirenz/entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila) coadministrado com Sovaldi (sofosbuvir)
l. Comparação baseada na exposição quando administrados como atazanavir/ritonavir + entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila
m. Comparação baseada na exposição quando administrados como darunavir/ritonavir + entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila
n. Estudo conduzido com Atripla (efavirenz/entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila) coadministrado com velpatasvir/sofosbuvir
o. Estudo conduzido com Stribild (elvitegravir/cobicistate/entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila) coadministrado com velpatasvir/sofosbuvir
p. Estudo conduzido com Complera coadministrado com velpatasvir/sofosbuvir
q. Administrados como raltegravir+entricitabina/fumarato de fumarato de tenofovir desoproxila
r. Aptivus – Bula do profissional de saúde

Não foi observado nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos nas seguintes coadministrações dos medicamentos com Truvada: abacavir, didanosina (comprimidos tamponados), entricitabina, entecavir e lamivudina.

Tabela 6 Interações medicamentosas: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos para medicamento coadministrado na presença de tenofovir

| Fármaco coadministrado | Dose do fármaco coadministrado (mg) | N | % de alteração dos parâmetros farmacocinéticos do medicamento co-administrado (90% IC) |
|------------------------|-------------------------------------|---|--|
|------------------------|-------------------------------------|---|--|



| | | | C_{máx} | AUC | C_{mín} |
|-------------------------|---|----|-----------------------------|--------------------------------|---|
| Abacavir | 300 dose única | 8 | ↑12 (↓1 a ↑26) | ↔ | NA |
| Atazanavir ^b | 400 uma vez ao dia X 14 dias | 34 | ↓21 (↓27 a ↓14) | ↓25 (↓30 a ↓19) | ↓40 (↓18 a ↓32) |
| Atazanavir ^b | Atazanavir/Ritonavir 300/100 uma vez ao dia x 42 dias | 10 | ↓28 (↓50 a ↑5) | ↓25 ^c (↓42 a ↓3) | ↓23 ^c (↓46 a ↑10) |
| Darunavir ^d | Darunavir/Ritonavir 300/100 mg uma vez ao dia | 12 | ↑16 (↓6 a ↑42) | ↑21 (↓5 a ↑54) | ↑24 (↓10 a ↑69) |
| Didanosina ^e | 250 dose única, simultaneamente com fumarato de tenofovir desopoxila e uma refeição leve ^f | 33 | ↓20 ^g (↓32 a ↓7) | ↔ ^g | NA |
| Entricitabina | 200 uma vez ao dia X 7 dias | 17 | ↔ | ↔ | ↑20 (↑12 a ↑29) |
| Indinavir | 800 três vezes ao dia X 7 dias | 12 | ↓11 (↓30 a ↑12) | ↔ | ↔ |
| Entecavir | 1 mg uma vez ao dia X 10 dias | 28 | ↔ | ↑13 (↑11 a ↑15) | ↔ |
| Lamivudina | 150 três vezes ao dia X 7 dias | 15 | ↓24 (↓34 a ↑12) | ↔ | ↔ |
| Lopinavir Ritonavir | Lopinavir/ Ritonavir 400/100 duas vezes ao dia X 14 dias | 24 | ↔ ↔ | ↔ ↔ | ↔ ↔ |
| Saquinavir Ritonavir | Saquinavir/ Ritonavir 1000/100 duas vezes ao dia x 14 dias | 32 | ↑22 (↑6 a ↑41) ↔ | ↑29 (↑12 a ↑48) ↔ | ↑47 (↑23 a ↑76) ↑23 (↑3 a ↑46) |
| Tacrolimo | 0,05 mg/kg duas vezes ao dia x 7 dias | 21 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Tipranavir ⁱ | Tipranavir/Ritonavir 500/100 duas vezes ao dia | 20 | ↓11 (↓16 a ↓4) | ↓9 (↓15 a ↓3) | ↓12 (↓22 a 0) |
| | Tipranavir/Ritonavir 750/200 duas vezes ao dia (23 doses) | | | | |

a. Aumento = ↑; Redução = ↓; Sem efeito = ↔; NA = Não aplicável

b. Reyataz - Informação de bula

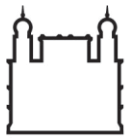
c. Em sujeitos infectados por HIV, a adição de tenofovir DF a 300 mg de atazanavir mais 100 mg de ritonavir resultou em valores AUC e C_{min} de atazanavir que foram 2,3 e 4 vezes maiores que os respectivos valores observados para 400 mg de atazanavir administrados isoladamente.

d. Prezista – Bula do profissional de saúde.

e. Videx EC – Bula do profissional de saúde. Os sujeitos receberam cápsulas gastrorresistentes de didanosina.

f. 373 kcal; 8,2 g de gordura

g. Comparado a didanosina (gastrorresistente) 400 mg administrada isoladamente em condições de jejum.



h. Não era esperado que aumentos em AUC e C_{min} fossem clinicamente relevantes; portanto, nenhum ajuste de dose foi requerido quando tenofovir DF e saquinavir reforçado com ritonavir foram coadministrados.

i. Aptivus – Bula do profissional de saúde.

A coadministração do fumarato de tenofovir desoproxila com a didanosina resulta em alterações na farmacocinética da didanosina que podem ser clinicamente significantes. A administração concomitante do fumarato de tenofovir desoproxila com cápsulas com revestimento gastrorresistente de didanosina aumentam significativamente a C_{max} e AUC da didanosina. A administração concomitante de fumarato de tenofovir desoproxila com cápsulas de 250 mg de didanosina com revestimento gastrorresistente fez com que as exposições sistêmicas à didanosina fossem semelhantes às observadas com as cápsulas de 400 mg com revestimento gastrorresistente quando administradas sozinhas, em jejum. O mecanismo desta interação é desconhecido. Vide Interações medicamentosas (6) sobre o uso de didanosina com VIREAD.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes.

Não use entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para profilaxia pré-exposição em indivíduos com situação desconhecida ou positiva para o HIV-1. Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser usado em pacientes infectados pelo HIV somente em combinação com outros agentes antirretrovirais.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

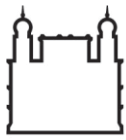
Acidose Láctica e Hepatomegalia Grave com Esteatose

Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatadas com o uso de análogos de nucleosídeos, incluindo fumarato de tenofovir desoproxila, um dos componentes de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, em combinação com outros antirretrovirais. A maioria dos casos ocorreu com mulheres. A obesidade e a exposição prolongada a nucleosídeos podem ser fatores de risco. Devem ser tomadas precauções quando se administram análogos de nucleosídeos a qualquer paciente ou indivíduo não infectado com fator de risco conhecido para doença hepática. No entanto, têm sido relatados casos em pacientes sem fatores de risco conhecidos. O tratamento com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser suspenso em qualquer paciente ou indivíduo não infectado que desenvolva sinais clínicos ou laboratoriais de acidose láctica ou hepatotoxicidade pronunciada (que pode incluir hepatomegalia e esteatose, mesmo na ausência de elevações acentuadas de transaminases).

Infecção pelo VHB

Recomenda-se que todos os indivíduos infectados pelo HIV-1 sejam testados para o vírus da hepatite B (VHB) antes de iniciarem entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não está aprovado para o tratamento da infecção crônica pelo VHB e a segurança e eficácia da entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não foram estabelecidas em pacientes infectados pelo VHB. Foram relatadas exacerbações graves e agudas de hepatite B em pacientes coinfetados pelo HIV-1 e o VHB que interromperam o uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. Em alguns pacientes infectados pelo VHB e tratados com EMTRIVA®, as exacerbações da hepatite B foram

Página 19 de 67



associadas com descompensação e insuficiência hepática. Pacientes infectados pelo VHB devem ser cuidadosamente monitorados, tanto clínica quanto laboratorialmente, por vários meses após interromperem o tratamento com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. Sendo necessário, deve-se iniciar terapia contra a hepatite B. Deve ser oferecida vacinação a indivíduos não infectados pelo VHB. Em pacientes com doença hepática ou cirrose em estágio avançado, não se recomenda a interrupção da terapia contra a hepatite B, uma vez que a exacerbação da hepatite após o tratamento pode levar a descompensação hepática.

Nova Incidência ou Agravamento de Insuficiência Renal

A entricitabina e o tenofovir são eliminados principalmente pelo rim. Insuficiência renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda e Síndrome de Fanconi (lesão tubular renal com hipofosfatemia grave), foi relatada em associação com o uso de VIREAD® [vide Reações adversas (9)].

Recomenda-se que o *clearance* de creatinina estimado seja avaliado em todos os indivíduos antes do início do tratamento e, quando clinicamente adequado, durante o tratamento com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. Em pacientes com risco de disfunção renal, incluindo os que sofreram previamente reações renais ao tomar HEPSERA® (adefovir dipivoxil), recomenda-se avaliar o *clearance* de creatinina estimado, fósforo sérico, glicose urinária e proteína urinária antes do início de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, e periodicamente durante terapia com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila.

Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser evitado com uso recente ou simultâneo de um agente nefrotóxico [p. ex., uso de dose alta ou de múltiplos agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)] [vide Interações Medicamentosas (6)]. Casos de insuficiência renal aguda após início de dose alta ou de múltiplos AINEs têm sido relatados em pacientes infectados pelo HIV com fatores de risco para disfunção renal que pareciam estar estáveis durante tratamento com fumarato de tenofovir desoproxila. Alguns pacientes necessitaram de hospitalização e terapia de reposição renal. Alternativas aos AINEs devem ser consideradas, se necessário, em pacientes com risco para disfunção renal.

Persistência ou piora de dor óssea, dor em extremidades, fraturas e/ou dor ou fraqueza muscular podem ser manifestação de tubulopatia renal proximal e devem levar à avaliação da função renal em pacientes de risco.

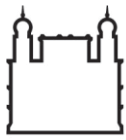
Tratamento da Infecção pelo HIV-1

Recomenda-se o ajuste do intervalo de dosagem da entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e o constante monitoramento da função renal em todos os pacientes cujo *clearance* de creatinina estimado seja 30–49 mL/min [vide Posologia e Modo de Usar (8)]. Não estão disponíveis dados de segurança ou eficácia para pacientes com disfunção renal que recebem entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila segundo estas diretrizes de dosagem. Sendo assim, o benefício potencial do tratamento com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser avaliado contra o risco potencial de toxicidade renal. Entricitabina + fumarato de

tenofovir desoproxila não deve ser administrado a pacientes com *clearance* de creatinina estimado abaixo de 30 mL/min ou pacientes que necessitam de hemodiálise.

Profilaxia Pré-Exposição

Não foram conduzidos estudos clínicos com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a indicação PrEP em indivíduos não infectados pelo HIV-1 com *clearance* de creatinina estimado abaixo de 60 mL/min. Desta forma, uma vez que não há dados disponíveis para esta



população, entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila só deve ser usado se os benefícios superarem os potenciais riscos. Se for observada uma redução no *clearance* de creatinina estimado em indivíduos não infectados durante uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP, devem-se avaliar as causas potenciais e reavaliar os riscos e benefícios potenciais de continuar o seu uso [vide Posologia e Modo de Usar (8)].

Coadministração com Outros Produtos

Os comprimidos de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila contêm uma associação de dose fixa de entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila. Não coadministrar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com entricitabina e/ou produtos contendo tenofovir. Devido às similaridades entre a entricitabina e a lamivudina, não coadministrar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com outros medicamentos contendo lamivudina, incluindo Combivir (lamivudina/zidovudina), Epivir ou Epivir-HBV (lamivudina), Epzicom (sulfato de abacavir/lamivudina), ou Trizivir (sulfato de abacavir/lamivudina/zidovudina).

Não coadministrar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com HEPSERA® (adefovir dipivoxil).

Efeitos Ósseos do Fumarato de Tenofovir Desoproxila

Densidade Mineral Óssea

Em ensaios clínicos com adultos infectados pelo HIV-1 e em um ensaio clínico com indivíduos não infectados pelo HIV-1, o fumarato de tenofovir desoproxila esteve associado à reduções ligeiramente maiores na densidade mineral óssea (DMO) e aumentos nos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, sugerindo aumento na remodelação óssea em relação aos comparadores [vide Reações Adversas (9) e informações de bula do VIREAD®]. Níveis séricos de paratormônio e 1,25 Vitamina D também estiveram mais elevados em sujeitos recebendo tenofovir DF.

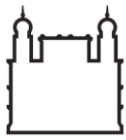
Os efeitos das alterações na DMO associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila e das alterações nos marcadores bioquímicos sobre a saúde óssea em longo prazo e sobre o risco futuro de fratura são desconhecidos. A avaliação da DMO deve ser considerada em pacientes com história de fratura óssea patológica ou outros fatores para osteoporose ou perda óssea. Apesar de a suplementação com cálcio e vitamina D não ter sido estudada, esta suplementação pode ser benéfica. Se houver suspeita de anormalidades ósseas, deve ser feita uma consulta adequada.

Defeitos de Mineralização

Casos de osteomalacia associada com tubulopatia proximal renal, manifestando-se como dor óssea ou dor em extremidades e que podem contribuir para fraturas, foram relacionados ao uso do fumarato de tenofovir desoproxila [vide, Reações adversas (9)]. Artralgias e dor ou fraqueza muscular foram também relatadas em casos de tubulopatia renal proximal. Hipofosfatemia e osteomalacia secundárias à tubulopatia proximal renal devem ser consideradas em pacientes sob risco de disfunção renal que apresentarem persistência ou piora de sintomas musculares enquanto recebem produtos contendo tenofovir DF [vide Advertências e Precauções (5)].

Redistribuição de Gorduras

Redistribuição/acúmulo de gorduras no corpo, incluindo obesidade central, aumento da gordura dorso-cervical (giba de búfalo), emagrecimento periférico, emagrecimento facial, aumento do volume das mamas e “aparência cushingoide” têm sido observados em pacientes infectados pelo



HIV-1 submetidos à terapia antirretroviral. O mecanismo e as consequências em longo prazo destes eventos são ainda desconhecidos. Uma relação causal não foi estabelecida.

Síndrome da Reconstituição Imune

A síndrome da reconstituição imune tem sido reportada em pacientes infectados pelo HIV-1 tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. Durante a fase inicial da terapia antirretroviral combinada, pacientes infectados pelo HIV-1, cujo sistema imune responde, podem desenvolver uma resposta inflamatória às infecções oportunistas residuais ou indolentes [como infecção por *Mycobacterium avium*, *Cytomegalovirus*, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* ou tuberculose], a qual pode necessitar avaliação e tratamento.

Distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barré) têm sido também relatados em quadros de reconstituição imune, mas o momento de instalação é mais variável e pode ocorrer muitos meses após início do tratamento.

Falha Viroológica Precoce

Ensaios clínicos em sujeitos infectados com o HIV-1 demonstraram que determinados regimes contendo somente três ITRNs são geralmente menos eficazes do que regimes de medicamentos triplos contendo dois ITRNs em combinação com um ITRNN reverso ou um inibidor da protease do HIV-1. Foram registrados, em particular, falha virológica e taxas elevadas de mutações de resistência. Portanto, regimes nucleosídeos triplos devem ser adotados com cautela. Pacientes seguindo uma terapia com um regime com somente três análogos de nucleosídeos devem ser monitorados cuidadosamente e uma modificação no tratamento deve ser analisada.

Manejo Integral para Reduzir o Risco de Adquirir HIV-1

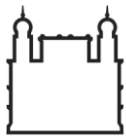
Usar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para profilaxia pré-exposição somente como parte de uma estratégia abrangente de prevenção que inclua outras medidas preventivas, como práticas sexuais mais seguras, pois entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila nem sempre é efetivo em prevenir a aquisição de HIV-1 [vide Resultados de Eficácia (2)].

- Aconselhar indivíduos não infectados sobre práticas sexuais mais seguras que incluam uso consistente e correto de preservativos, conhecimento da sua situação sobre o HIV-1 e a do(a)(s) seu(ua)(s) parceiro(a)(s) e realizar testes regularmente para outras infecções transmissíveis sexualmente que possam facilitar a transmissão do HIV-1 (como sífilis e gonorreia).
- Informar indivíduos não infectados sobre, e apoiar seus esforços na redução do comportamento sexual de risco.

Usar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para reduzir o risco de adquirir HIV-1 somente em indivíduos comprovadamente HIV negativos

Substituições de resistência ao HIV-1 podem emergir em indivíduos com infecção não detectada pelo HIV-1 que estejam tomando somente entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, pois entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila isoladamente não constitui um regime de tratamento completo para HIV-1 [vide Características Farmacológicas (3)]; portanto, deve-se tomar cuidado para minimizar exposição ao fármaco em indivíduos infectados pelo HIV.

- Muitos testes para HIV-1, como os testes rápidos, detectam anticorpos anti-HIV e podem não identificar HIV-1 durante o estágio agudo da infecção. Antes de iniciar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP, avaliar indivíduos



soronegativos para sinais ou sintomas atuais ou recentes compatíveis com infecção viral aguda (p. ex., sexo sem proteção, ou rompimento do preservativo durante sexo com um parceiro infectado pelo HIV-1) que possa ter ocorrido durante o mês anterior.

- Se sintomas clínicos compatíveis com infecção viral aguda estiverem presentes e houver suspeita de exposições recentes (< 1 mês), retardar o início de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP em pelo menos um mês e reconfirmar a situação de infecção pelo HIV-1 ou usar um teste aprovado para diagnosticar infecção pelo HIV-1, incluindo infecção aguda ou primária pelo HIV-1.
- Enquanto usar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP, testes de rastreamento para o HIV-1 devem ser repetidos pelo menos a cada 3 meses e após diagnósticos de qualquer infecção sexualmente transmissível. Alguns indivíduos, como por exemplo, adolescentes, podem se beneficiar de visitas e aconselhamentos mais frequentes [Vide seção Advertências e Precauções (5) – Uso em idosos, crianças e outros grupos de riscos].
- Se sintomas compatíveis com infecção aguda pelo HIV-1 se desenvolverem após um evento com potencial para exposição, a PrEP deve ser interrompida até que seja confirmada a situação negativa de infecção com uso de um teste capaz de diagnosticar HIV-1, incluindo infecção aguda ou primária pelo HIV-1.

Aconselhar indivíduos não infectados a aderirem estritamente ao esquema recomendado de administração de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. A eficácia de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em reduzir o risco de adquirir HIV-1 se correlaciona fortemente com a adesão, como demonstrado por níveis mensuráveis do fármaco em ensaios clínicos [vide Resultados de Eficácia (2)], Características farmacológicas (3) – microbiologia e Advertências e Precauções (5) – Uso em idosos, crianças e outros grupos de riscos].

TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Entricitabina: nos estudos de carcinogenicidade em longo prazo da entricitabina, não foram encontrados aumentos na incidência de tumores relacionados ao medicamento em camundongos sob doses de até 750 mg/kg/dia (26 vezes o equivalente à exposição sistêmica humana à dose terapêutica de 200 mg/dia) ou em ratos sob doses de até 600 mg/kg/dia (31 vezes o equivalente à exposição sistêmica humana à dose terapêutica).

A entricitabina não foi genotóxica no ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames), na indução de linfoma nos ratos ou no teste do micronúcleo em camundongos.

A entricitabina não afetou a fertilidade dos ratos machos em exposições de aproximadamente 140 vezes, nem dos camundongos machos e fêmeas em exposições (AUC) aproximadamente 60 vezes mais elevadas do que em humanos, tendo em conta a dose diária recomendada de 200 mg. A fertilidade foi normal na ninhada de camundongos expostos diariamente antes do nascimento (*in utero*) até a maturidade sexual sob exposições diárias (AUC) de, aproximadamente, 60 vezes mais elevadas do que em humanos, tendo em conta a dose diária recomendada de 200 mg.

Fumarato de tenofovir desoproxila: estudos de longo prazo em ratos e camundongos para avaliação da carcinogenicidade oral do fumarato de tenofovir desoproxila foram feitos sob exposições de aproximadamente 16 vezes (camundongos) e 5 vezes (ratos) em relação aos níveis observados em humanos na dose terapêutica para a infecção pelo HIV-1. Na dose mais alta em camundongos fêmeas, aumentaram os adenomas hepáticos, quando submetidos à exposição 16 vezes superior à dos humanos. Em ratos, o estudo foi negativo para achados carcinogênicos sob exposições de até 5 vezes às observadas em humanos na dose terapêutica.



O fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se mutagênico no ensaio do linfoma, em camundongos, e negativo no teste de mutagenicidade bacteriana *in vitro* (teste de Ames). Num ensaio *in vivo* de micronúcleos, o fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se negativo quando administrado a camundongos machos.

Não se registraram efeitos sobre a fertilidade, comportamento de acasalamento ou desenvolvimento embrionário precoce, após a administração do fumarato de tenofovir desoproxila a ratos machos numa dose equivalente a 10 vezes a dose humana, baseada em comparações de área de superfícies corpóreas durante 28 dias antes do casamento e, para ratos fêmeas durante 15 dias antes do acasalamento até ao 7º dia de gestação. Observou-se, contudo, uma alteração do ciclo do cio nas fêmeas.

Toxicologia e/ou farmacologia animal

O tenofovir e o fumarato de tenofovir desoproxila administrados em estudos de toxicologia em ratos, cães e macacos, causou toxicidade óssea, quando expostos (baseados nas AUCs), a níveis maiores ou iguais a 6 vezes que os observados em humanos. Em macacos, a toxicidade óssea foi diagnosticada como osteomalacia. A osteomalacia observada em macacos pareceu ser reversível com a redução da dose ou interrupção do uso do tenofovir. Em ratos e cães, a toxicidade óssea se manifestou com uma redução da densidade mineral. O(s) mecanismo(s) da toxicidade óssea subjacente é (são) desconhecido(s).

Evidências de toxicidade renal foram observadas em 4 espécies animais. Elevação da creatinina sérica, ureia, glicosúria, proteinúria, fosfatúria e/ou calciúria e redução do fosfato sérico foram observados em graus variados nesses animais. Essas toxicidades foram observadas quando expostos (baseado nas AUCs) a concentrações de 2 a 20 vezes maiores que as observadas em humanos. A relação entre as anormalidades renais, particularmente a fosfatúria e a toxicidade óssea, não é conhecida.

Gravidez

Resumo do Risco

Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila foi avaliado em um número limitado de mulheres durante a gravidez e no pós-parto. Dados disponíveis em humanos e animais sugerem que entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não aumenta o risco global de defeitos congênitos importantes se comparado às taxas basais. Não há, porém, nenhum ensaio adequado e bem controlado em mulheres grávidas. Como os estudos em humanos não podem descartar a possibilidade de dano, entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila só deve ser usado durante a gravidez quando claramente necessário. Se uma mulher não infectada engravidar enquanto toma entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP, deve-se considerar cuidadosamente se o uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser mantido, levando-se em conta o potencial de risco aumentado de infecção pelo HIV-1 durante a gravidez.

Considerações Clínicas

Até julho de 2011, o *Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)* recebeu relatos prospectivos de 764 e 1219 exposições aos esquemas contendo entricitabina e tenofovir no primeiro trimestre, 321 e 455 exposições, respectivamente, no segundo trimestre, e 140 e 257 exposições, respectivamente, no terceiro trimestre. Defeitos congênitos ocorreram em 18 de 764 (2,4%) nascidos vivos para esquemas contendo entricitabina e 27 de 1219 (2,2%) nascidos vivos para esquemas contendo tenofovir (exposição no primeiro trimestre) e 10 de 461 (2,2%) nascidos vivos para esquemas contendo entricitabina e 15 de 714 (2,1%) nascidos vivos para esquemas contendo tenofovir (exposição no segundo/terceiro trimestre). Não se observou no APR associação entre entricitabina ou tenofovir e defeitos congênitos em geral.



Dados em Animais

Entricitabina: a incidência de variações e malformações fetais não aumentou nas análises de toxicidade embriofetal da entricitabina em camundongos com exposições (AUC) aproximadamente 60 vezes mais elevada e em coelhos aproximadamente 120 vezes mais elevada que em exposições humanas da dose diária recomendada.

Fumarato de tenofovir desoproxila: foram efetuados estudos sobre a função reprodutora em ratos e coelhos, com doses 14 a 19 vezes a dose humana, com base em comparações da superfície corpórea, os quais não revelaram qualquer evidência de alterações na fertilidade ou danos para o feto atribuíveis ao tenofovir.

Categoria B: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.

O medicamento entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não possui segurança e eficácia comprovadas como intervenção a casais sorodiscordantes para o HIV-1 que possuem o desejo de engravidar.

Este medicamento é contraindicado durante a amamentação devido ao risco de reações adversas ao lactente. Se não houver tratamento alternativo, a amamentação e a doação de leite materno deverão ser interrompidos.

Amamentação: como regra geral, recomenda-se que as mães infectadas pelo HIV-1 não amamentem os filhos, a fim de evitar o risco de transmissão materno infantil do HIV-1. Estudos realizados em humanos mostraram que tanto o tenofovir quanto a entricitabina são excretados no leite humano. Como os riscos de exposição de crianças a níveis baixos de entricitabina e tenofovir são desconhecidos, **as mães devem ser aconselhadas a não amamentarem, caso estejam sendo medicadas com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila**, seja durante o uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para tratamento ou para redução de risco de adquirir HIV-1.

Entricitabina

Amostras de leite materno obtidas de cinco mães infectadas pelo HIV-1 mostraram que a entricitabina é secretada no leite humano. Lactentes cujas mães estão sendo tratadas com entricitabina podem estar sob risco de desenvolver resistência viral à entricitabina. Outros riscos associados à entricitabina em crianças amamentadas pelas mães sob tratamento com entricitabina são desconhecidos.

Fumarato de tenofovir desoproxila

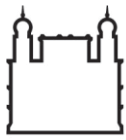
Amostras de leite materno obtidas de cinco mães infectadas pelo HIV-1 mostram que o tenofovir é secretado no leite humano. Os riscos associados ao tenofovir, incluindo o risco de resistência viral ao tenofovir, em crianças amamentadas por mães sob tratamento com fumarato de tenofovir desoproxila são desconhecidos.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em Pediatria

Tratamento da infecção pelo HIV-1

Não foram conduzidos estudos clínicos para avaliar a segurança e eficácia de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em pacientes com infecção pelo HIV-1.



Profilaxia Pré-Exposição para o HIV

A segurança e a eficácia do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a Profilaxia Pré-Exposição ao HIV-1 em adolescentes em risco com pelo menos 35 kg são suportadas por dados de estudos adequados e bem controlados de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP ao HIV-1 em adultos com dados adicionais de segurança e estudos farmacocinéticos em estudos conduzidos anteriormente com os medicamentos individuais, entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, em adultos e em indivíduos pediátricos infectados pelo HIV-1.

Segurança, aderência e resistência foram avaliadas em um ensaio clínico aberto, de braço único (ATN113), no qual 67 adolescentes homens que praticam sexo com homens não infectados pelo HIV sob-risco receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila uma vez por dia para a PrEP ao HIV-1. A idade média dos indivíduos foi de 17 anos (variação de 15 a 18 anos); 46% eram hispânicos, 52% negros e 37% brancos. O perfil de segurança do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila no ATN113 foi semelhante ao observado nos ensaios da PrEP ao HIV-1 em adultos (ver seção Reações adversas (9)).

No estudo ATN113, a soroconversão do HIV-1 ocorreu em 3 indivíduos. Os níveis de difosfato de tenofovir em testes de sangue seco indicaram que esses indivíduos tinham baixa aderência. Não foram detectadas substituições de resistência ao HIV-1 associadas ao tenofovir ou à entricitabina em vírus isolados dos 3 indivíduos soroconvertidos [ver Características Farmacológicas (3) - Microbiologia].

A aderência ao medicamento do estudo, conforme demonstrado pelos níveis de difosfato de tenofovir nos testes de mancha seca, diminuiu acentuadamente após a semana 12, logo que os indivíduos mudaram de visitas mensais para trimestrais, sugerindo que os adolescentes podem beneficiar de visitas e aconselhamento mais frequentes.

Uso em Geriatria

Os ensaios clínicos de EMTRIVA® ou VIREAD® não incluíram um número suficiente de indivíduos com mais de 65 anos para determinar se a sua resposta é diferente da dos indivíduos mais jovens. Regra geral, a dose deve ser cuidadosamente selecionada para pacientes idosos, tendo em vista a maior frequência de redução da função hepática, renal ou cardíaca e a existência de doenças concomitantes ou outra terapêutica.

Pacientes com Insuficiência Renal

Tratamento da Infecção pelo HIV-1

O intervalo de dosagem do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser modificado em pacientes adultos infectados pelo HIV com *clearance* de creatinina estimado de 30–49 mL/min. Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser administrado a pacientes com *clearance* de creatinina estimado abaixo de 30 mL/min e em pacientes com doença renal terminal que requerem diálise [vide Posologia e modo de usar (8)].

Profilaxia Pré-Exposição

Não foram conduzidos estudos clínicos com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a indicação PrEP em indivíduos não infectados pelo HIV-1 com *clearance* de creatinina estimado abaixo de 60 mL/min. Desta forma, uma vez que não há dados disponíveis para esta população, entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila só deve ser usado se os benefícios superarem os potenciais riscos. Se uma redução no *clearance* de creatinina estimado for



observada em indivíduos não infectados durante uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP, devem-se avaliar as causas potenciais e reanalisar os riscos potenciais e benefícios de continuação do uso [vide Posologia e Modo de Usar (8)].

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum ensaio de interação medicamentosa foi conduzido usando os comprimidos revestidos de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. Foram conduzidos ensaios de interações medicamentosas sobre a entricitabina e o fumarato de tenofovir desoproxila. Esta seção descreve interações medicamentosas clinicamente relevantes observadas com a entricitabina e o fumarato de tenofovir desoproxila [vide Características farmacológicas (3)].

Geral

Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser coadministrado com outros produtos que contenham fumarato de tenofovir desoproxila ou entricitabina, ou com outros produtos que contenha tenofovir alafenamida, lamivudina, ou adefovir dipivoxil.

Didanosina

A administração concomitante de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com didanosina deve ser feita com cautela. Os pacientes que receberem esta associação devem ser monitorados de perto para as reações adversas relacionadas à didanosina. A didanosina deve ser interrompida nos pacientes que apresentarem reações adversas relacionadas à didanosina.

Quando o fumarato de tenofovir desoproxila foi administrado com a didanosina, a $C_{máx}$ e a AUC da didanosina aumentaram significativamente [vide Características farmacológicas (3)]. O mecanismo desta interação é desconhecido. Concentrações mais elevadas de didanosina poderiam potencializar reações adversas associadas à didanosina, incluindo pancreatite e neuropatia. Supressão das contagens de células CD4+ foi observada em pacientes recebendo tenofovir DF com didanosina em uma dose diária de 400 mg.

Em pacientes que pesam mais de 60 kg, a dose de didanosina deve ser reduzida para 250mg quando administrada concomitantemente com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. Não há dados disponíveis que apoiem um ajuste na dose de didanosina para pacientes que pesem menos de 60 kg. Quando entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila for coadministrado com Videx com revestimento gastrorresistente, deve-se estar em jejum ou ingerir uma refeição leve (com menos de 400 kcal, 20% de gordura).

Inibidores da Protease do HIV-1

O tenofovir diminui a AUC e a $C_{mín}$ do atazanavir [vide Características Farmacológicas (3)]. Quando coadministrado com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, recomenda-se que o atazanavir 300 mg seja associado ao ritonavir 100 mg. Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser coadministrado com atazanavir sem ritonavir.

Demonstrou-se que o lopinavir/ritonavir, o atazanavir coadministrado com ritonavir e o darunavir coadministrado com ritonavir aumentam as concentrações do tenofovir [vide Características Farmacológicas (3)]. O fumarato de tenofovir desoproxila é um substrato dos transportadores glicoproteína P (Pgp) e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). Quando o fumarato de tenofovir desoproxila é coadministrado com um inibidor destes transportadores, pode ocorrer aumento na absorção. Pacientes recebendo entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila juntamente com lopinavir/ritonavir, atazanavir reforçado com ritonavir ou darunavir reforçado com ritonavir devem ser monitorados para reações adversas relacionadas ao tenofovir. Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser interrompido nos pacientes que apresentarem reações adversas relacionadas ao tenofovir.



Agentes antivirais para Hepatite C

A coadministração de fumarato de tenofovir desoproxila, ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mostrou um aumento da exposição ao tenofovir (veja item Farmacologia Clínica).

Pacientes que receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir, velpatasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir devem ser monitorados para reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila.

Pacientes que receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir sem um inibidor de protease do HIV-1/ ritonavir ou em combinação com inibidor de protease do HIV-1/cobicistate devem ser monitorados para reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila.

Pacientes que receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir e um inibidor de protease do HIV-1/ ritonavir ou em combinação com inibidor de protease do HIV-1/cobicistate deve se considerar uma terapia alternativa para o vírus da hepatite C ou terapia antirretroviral, uma vez que a segurança do aumento das concentrações do fumarato de tenofovir desoproxila não foi estabelecida. Se a coadministração for necessária, as reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila devem ser monitoradas.

Medicamentos que afetam a função renal

A entricitabina e o tenofovir são primariamente excretados pelos rins através da filtração glomerular e por secreção tubular ativa [vide Características farmacológicas (3)]. Não foram observadas interações medicamentosas devidas à competição pela excreção renal; contudo, a coadministração de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa pode elevar as concentrações de entricitabina, tenofovir e/ou do fármaco coadministrado. Alguns exemplos incluem, mas não estão limitados a: aciclovir, adefovir dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglicosídeos (p. ex., gentamicina), e dose elevada ou múltiplos AINEs [vide Advertências e Precauções (5)]. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações de entricitabina e/ou tenofovir.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

- Conservar o produto em temperatura (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.
- Prazo de validade: 18 meses a partir da data de fabricação indicada na embalagem.
- **Depois de aberto, este medicamento pode ser utilizado em 30 dias.**

Características Físicas e Organolépticas:

Os comprimidos revestidos de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila possuem aspecto liso e coloração azul e estão disponíveis em frascos (contendo um dessecante e fechados com um sistema que impede a sua abertura por crianças) com 30 comprimidos.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Mantenha o frasco bem fechado. Não use o selo de proteção da embalagem estiver violado ou faltante.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose Recomendada para Tratamento da Infecção pelo HIV-1

A dose recomendada de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila é de um comprimido revestido (contendo 200 mg de entricitabina e 300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila) uma vez ao dia por via oral, com ou sem alimentos.

Dose Recomendada para Profilaxia Pré-Exposição

A dose de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em adultos e adolescentes, a partir de 15 anos e com peso corporal igual ou maior a 35 kg, não infectados pelo HIV-1 é um comprimido (contendo 200mg de entricitabina e 300mg de fumarato de tenofovir desoproxila) uma vez ao dia por via oral com ou sem alimento.

A dose de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser tomada todos os dias pelo tempo em que um adulto ou adolescente não infectado permanecer no risco de exposição à infecção pelo HIV-1.

Ajuste da dose para insuficiência renal

Tratamento da Infecção pelo HIV-1

Aumentos significativos na exposição ao medicamento ocorreram quando EMTRIVA® ou VIREAD® foram administrados a sujeitos com insuficiência renal moderada a grave [vide bula do EMTRIVA® ou VIREAD®]. Portanto, ajustar o intervalo de dosagem de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 com *clearance* de creatinina basal 30–49 mL/min seguindo as recomendações na Tabela 7. Estas recomendações de intervalos na dosagem baseiam-se na modelagem dos dados farmacocinéticos de dose única em indivíduos não infectados pelo HIV. A segurança e a eficácia destas recomendações de ajuste de intervalo entre as doses ainda não foram avaliadas clinicamente, em pacientes com insuficiência renal moderada, portanto, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser cuidadosamente monitoradas nestes pacientes [vide Advertências e Precauções (5)].

Não é necessário ajustar a dose para pacientes infectados pelo HIV-1 com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina 50–80 mL/min). Deve ser realizado o monitoramento rotineiro do *clearance* de creatinina estimado, fósforo sérico, glicose urinária, e proteína urinária em todos os indivíduos com insuficiência renal leve [vide Advertências e Precauções (5)].

Tabela 7 Ajuste na posologia para pacientes com alterações no *clearance* de creatinina

| | <i>Clearance</i> de creatinina (mL/min) ^a | | |
|----------------------------------|--|-----------------|--|
| | ≥50 | 30–49 | <30 (Incluindo pacientes que necessitam hemodiálise) |
| Intervalo de dosagem recomendado | A cada 24 horas | A cada 48 horas | entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser administrado. |

a. Cálculo baseado no peso corpóreo ideal (magro)



Profilaxia Pré-Exposição

Não foram conduzidos estudos clínicos com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a indicação PrEP em indivíduos não infectados pelo HIV-1 com *clearance* de creatinina estimado abaixo de 60 mL/min. Desta forma, uma vez que não há dados disponíveis para esta população, entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila só deve ser usado se os benefícios superarem os potenciais riscos. [vide Advertências e Precauções (5)].

Deve-se monitorar rotineiramente o *clearance* de creatinina estimado, fósforo sérico, glicose urinária, e proteína urinária em todos os indivíduos com insuficiência renal leve. Se uma redução no *clearance* de creatinina estimado for observada em indivíduos não infectados enquanto estiverem usando entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP, devem-se avaliar as causas potenciais e reanalisar os riscos e benefícios potenciais da continuação do uso [vide Advertências e Precauções (5)].

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são discutidas em outras seções da bula:

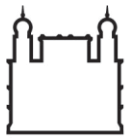
- Acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose [vide Advertências e Precauções (5)].
- Exacerbações graves e agudas da hepatite B [vide Advertências e Precauções (5)].
- Nova incidência ou agravamento de insuficiência renal [vide Advertências e Precauções (5)].
- Efeitos ósseos do fumarato de tenofovir desoproxila [vide Advertências e Precauções (5)].
- Síndrome da reconstituição imune [vide Advertências e Precauções (5)].

- Resumo das reações adversas de Estudos Clínicos e experiência pós-comercialização em pacientes infectados pelo HIV-1

As reações adversas consideradas no mínimo, como possivelmente relacionadas ao tratamento com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, provenientes de estudos clínicos e experiência pós-comercialização em pacientes infectados pelo HIV-1, encontram-se descritas na Tabela 8, abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequências. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco comuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ou raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabela 8. Resumo tabulado das reações adversas associadas aos componentes individuais de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila baseado em estudo clínico e experiência pós-comercialização

| Frequência | Entricitabina | Fumarato de tenofovir desoproxila |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|
| Distúrbios do sangue do sistema linfático: | | |
| Comum: | neutropenia, anemia ² | |
| Distúrbios do sistema imunológico: | | |
| Comum: | reação alérgica | |



| | | |
|---|---|---|
| Desconhecida ³ : | | reação alérgica |
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição: | | |
| Comum: | hiperglicemia, hipertrigliceridemia | |
| Desconhecida ³ : | | acidez láctica, hipocalemia ¹ , hipofosfatemia ¹ |
| Distúrbios psiquiátricos: | | |
| Comum: | insônia, sonhos anormais | |
| Distúrbios do sistema nervoso: | | |
| Muito comum: | dor de cabeça | tonturas |
| Comum: | tonturas | |
| Distúrbios gastrointestinais: | | |
| Muito comum: | diarreia, náusea | Diarreia, vômitos, náuseas |
| Comum: | Elevação da amilase, elevação da lipase sérica, vômito, dor abdominal, dispepsia | flatulência |
| Desconhecida ³ : | | pancreatite, dor abdominal, aumento da amilase |
| Distúrbios hepatobiliares: | | |
| Comum: | elevação da aspartato aminotransferase sérica (AST ou TGO) e/ou da alanina aminotransferase (ALT ou TGP), hiperbilirrubinemia | |
| Desconhecida ³ : | | esteatose hepática, hepatite, aumento das transaminases mais comuns TGO, TGP ou gama GT) |
| Distúrbios respiratórios, torácicos ou mediastino | | |
| Desconhecida ³ : | | dispneia |
| Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos: | | |
| Comum: | erupção cutânea vesículo bulhosa, erupção pustular, erupção maculopapular, erupção cutânea, prurido, urticária, descoloração cutânea ⁴ | |
| Desconhecida ³ : | | angiodema, erupção cutânea |
| Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos: | | |
| Muito comum: | elevação da creatinoquinase | |
| Desconhecida ³ : | | rabdomiólise ¹ , osteomalácia (manifestada como dores ósseas e contribuindo infrequentemente para fraturas) ¹ , fraqueza muscular, miopatia ¹ |
| Distúrbios renais e urinários: | | |
| Desconhecida ³ : | | insuficiência renal (aguda e crônica), necrose tubular aguda, tubulopatia renal proximal incluindo síndrome de Fanconi nefrite (incluindo nefrite intersticial aguda), diabetes insípida nefrogênica, aumento da creatinina, proteinúria. |
| Distúrbios gerais e alterações no local de administração: | | |
| Comum | dor, astenia | |
| Desconhecida ³ : | | astenia |

1. Esta reação adversa pode ocorrer como consequência de tubulopatia renal proximal. Não se considera associada de forma causal ao fumarato de tenofovir desopoxila na ausência desta condição.
2. Anemia não foi identificada como reação adversa à entricitabina em adultos. Anemia foi comum quando entricitabina foi administrada em pacientes pediátricos.



3. As reações adversas nesta categoria de frequência foram identificadas durante o uso após aprovação do fumarato de tenofovir desoproxila. Uma vez que estes eventos foram reportados voluntariamente a partir de uma população de tamanho desconhecido, a estimativa da frequência não pode ser feita e por isso foi atribuído como frequência “desconhecida”.
4. Descoloração da pele (aumento da pigmentação) foi muito comum quando entricitabina foi administrada em uso pediátrico.

Reações Adversas na Experiência de Ensaios Clínicos em Sujeitos Adultos Não Infectados pelo HIV-1

Nenhuma reação adversa nova à entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila foi identificada em dois ensaios clínicos randomizados placebo-controlados (iPrEx, *Partners* PrEP) nos quais 2830 adultos não infectados pelo HIV-1 receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila uma vez ao dia para profilaxia pré-exposição. Os sujeitos foram seguidos por uma média de 71 semanas e 87 semanas, respectivamente. Estes ensaios incluíram indivíduos negativos para o HIV com variação de idade de 18 a 67 anos. O ensaio iPrEx incluiu apenas indivíduos do sexo masculino ou mulheres transexuais da raça hispânica/latina (72%), branca (18%), negra (9%) e asiática (5%). O ensaio *Partners* PrEP incluiu tanto indivíduos do sexo masculino (61-64% ao longo dos grupos de tratamento) e do sexo feminino do Quênia e de Uganda.

Ensaios Clínicos em Adolescentes

Em um ensaio clínico aberto, de braço único (ATN113), no qual 67 adolescentes (15 a 18 anos) homens que praticam sexo com homens receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila uma vez por dia para a PrEP ao HIV-1, o perfil de segurança de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila foi semelhante ao observado em adultos. A duração mediana da exposição ao entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila foi de 47 semanas [ver seção Advertências e Precauções (5) – Uso em Idosos, crianças e outras populações de risco].

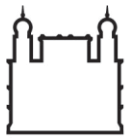
No ensaio ATN113, a DMO mediana aumentou desde o início até à semana 48, + 2,58% para a coluna lombar e + 0,72% para o total do corpo. Um indivíduo apresentou perda de DMO corporal total significativa (maior ou igual a 4%) na Semana 24. As mudanças medianas dos escores Z da DMO na linha de base foram de 0,0 para a coluna lombar e de -0,2 para o corpo total na Semana 48. Três indivíduos apresentaram uma piora (alteração de > -2 para ≤ -2) da linha de base em seus escores Z da DMO da coluna lombar ou do corpo total na Semana 24 ou 48. A interpretação desses dados, entretanto, pode ser limitada pela baixa taxa de adesão ao entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila até a Semana 48.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, o paciente deve ser monitorado para detecção de toxicidade, devendo ser instituída terapêutica de suporte, se necessário.

Entricitabina: os dados clínicos disponíveis da utilização de doses superiores à dose terapêutica de entricitabina são limitados. Em um estudo de farmacologia clínica, foram administradas



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



doses únicas de entricitabina 1200 mg a 11 sujeitos. Não foram relatadas reações adversas graves.

O tratamento por hemodiálise remove aproximadamente 30% da dose de entricitabina em um período de diálise de 3 horas, começando dentro de 1,5 hora após a administração de entricitabina (taxa de fluxo sanguíneo de 400 mL/min e uma taxa de fluxo do dialisado de 600 mL/min). Desconhece-se se a entricitabina pode ser removida por diálise peritoneal.

Fumarato de tenofovir desopoxila: os dados clínicos disponíveis sobre a utilização de doses superiores à dose terapêutica de fumarato de tenofovir desopoxila 300 mg são limitados. Em um ensaio, 600 mg de fumarato de tenofovir desopoxila foram administrados oralmente a 8 sujeitos por 28 dias, e não foram relatadas reações adversas graves. Desconhecem-se os efeitos de doses mais elevadas.

O tenofovir é eficientemente removido por hemodiálise, com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Depois de uma dose única de 300 mg de fumarato de tenofovir desopoxila, uma sessão de hemodiálise de quatro horas removeu aproximadamente 10% da dose administrada de tenofovir.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1063.0150

Responsável Técnico: Rodrigo Fonseca da Silva Ramos - CRF-RJ 10015

Registrado por:

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ/FARMANGUINHOS

Av. Brasil, 4365 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.781.055/0001-35

Fabricado por:

Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S. A.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 100,

Jardim São Paulo - Taboão da Serra - SP

Indústria Brasileira

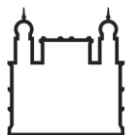


SAC: 0800 024 1692

sac.far@fiocruz.br

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**





I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila
Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila é apresentado em embalagens contendo 35 ou 50 frascos com 30 comprimidos revestidos em cada frasco. Cada comprimido revestido contém 200 mg de entricitabina e 300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila.

USO ORAL

Tratamento da infecção pelo HIV

USO ADULTO

Profilaxia Pré-Exposição

USO ADULTO E PEDIÁTRICO, A PARTIR DE 15 ANOS E COM PESO CORPORAL IGUAL OU MAIOR A 35 KG

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

| | |
|--|---|
| Entricitabina..... | 200 mg |
| Fumarato de tenofovir desoproxila..... | 300 mg (equivalente a 245 mg de tenofovir desoproxila). |

Excipientes: Os comprimidos também possuem os seguintes ingredientes inativos: croscarmelose sódica, amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina e azul de idigotina.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

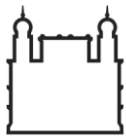
1. INDICAÇÕES

1.1 Tratamento da infecção pelo HIV-1

Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, uma associação de entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, é indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais [tais como inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNNs) ou inibidores da protease] no tratamento da infecção pelo HIV-1 em adultos.

Deve-se considerar o seguinte quando iniciar uma terapia com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para o tratamento da infecção pelo HIV-1:

- Não é recomendado o uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila como componente de um regime nucleosídeo triplo.
- Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser coadministrado com produtos contendo entricitabina, tenofovir ou lamivudina [vide Advertências e Precauções (5)].



- O uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em pacientes previamente tratados deve ser guiado pelas análises de laboratório e histórico dos tratamentos [vide Características Farmacológicas (3)].

1.2 Profilaxia Pré-Exposição

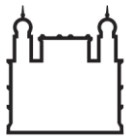
Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila está indicado em combinação com práticas sexuais mais seguras na profilaxia pré-exposição (PrEP) para reduzir o risco de HIV-1 adquirido sexualmente em adultos e adolescentes, a partir de 15 anos e com peso corporal igual ou maior a 35 kg, de alto risco.

Quando considerar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para profilaxia pré-exposição, os seguintes fatores podem ajudar a identificar indivíduos de alto risco:

- Têm parceiro (a) (s) conhecidamente infectado (a) (s) pelo HIV-1, ou
- Envolvem-se em atividade sexual dentro de uma área ou rede social de alta prevalência e um ou mais dos seguintes:
 - Uso inconsistente ou não uso de preservativo
 - Diagnóstico de infecções transmitidas sexualmente
 - Troca de sexo por bens (como dinheiro, alimento, abrigo ou drogas)
 - Parceiro(a)(s) com situação desconhecida sobre o HIV-1 com qualquer dos fatores listados acima.

Quando prescreverem entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para profilaxia pré-exposição, profissionais de saúde devem:

- Prescrever entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila como parte de uma estratégia abrangente de prevenção, pois entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila nem sempre é efetivo em prevenir a aquisição da infecção pelo HIV-1 [vide Advertências e Precauções (5)];
- Aconselhar todos os indivíduos não infectados a aderir estritamente ao esquema recomendado de administração de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, pois a eficácia do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em reduzir o risco de adquirir HIV-1 correlacionou-se fortemente com a adesão, como demonstrado por níveis mensurados do fármaco em estudos clínicos [vide Advertências e Precauções (5)];
- Confirmar um teste negativo de HIV-1 imediatamente antes de iniciar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com indicação de PrEP. Se sintomas clínicos consistentes com infecção viral aguda estiverem presentes e exposições recentes (<1 mês) forem suspeitadas, retardar o início da PrEP em pelo menos um mês e reconfirmar a situação de infecção pelo HIV-1 ou usar um teste aprovado para diagnosticar a infecção pelo HIV-1, incluindo infecção aguda ou primária pelo HIV-1 [vide Advertências e Precauções (5)]; e



- Rastrear a infecção pelo HIV-1 pelo menos uma vez a cada 3 meses durante o uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

O Estudo clínico 934 embasa o uso de comprimidos de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para o tratamento da infecção pelo HIV-1. Dados adicionais que embasam o uso do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila são encontrados no Estudo clínico 903, onde a lamivudina e o fumarato de tenofovir desoproxila foram usados em conjunto em pacientes não tratados previamente, e no Estudo clínico 303 onde a entricitabina e a lamivudina demonstraram eficácia, segurança e padrões de resistência comparáveis como parte de regimes multimedicamentosos. Para obter informações adicionais sobre estes ensaios, consulte as Bulas do profissional de saúde do fumarato de tenofovir desoproxila e da entricitabina. O estudo iPrEx e o estudo Partners PrEP embasam o uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para ajudar na redução do risco de adquirir HIV-1 em adultos.

A segurança e a eficácia de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a PrEP do HIV-1 em adolescentes em risco com pelo menos 35 kg são suportadas por dados de estudos adequados e bem controlados de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP ao HIV-1 em adultos, com dados adicionais de segurança e estudos farmacocinéticos em estudos conduzidos anteriormente com os medicamentos individuais, entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, em adultos e em indivíduos pediátricos infectados pelo HIV-1. A segurança, aderência e resistência foram avaliadas em um ensaio clínico aberto, de braço único (ATN113).

Estudo 934

Dados obtidos em 144 semanas são relatados no Estudo 934, um ensaio randomizado, aberto, multicêntrico, com controle ativo comparando entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila administrados em associação com efavirenz versus uma combinação de dose fixa zidovudina/lamivudina administrada em combinação com efavirenz em 511 sujeitos não tratados previamente com antirretrovirais. Da 96^a à 144^a semana do ensaio, os sujeitos receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com efavirenz no lugar de entricitabina + tenofovir DF com efavirenz. Os sujeitos apresentavam uma média de idade de 38 anos (idade 18 – 80), 86% eram do sexo masculino, 59% eram caucasianos e 23% eram negros. A contagem CD4+ basal média era de 245 células/mm³ (faixa 2 – 1191) e a mediana basal de ARN do HIV-1 plasmático era 5,01 log₁₀ cópias/mL (faixa 3,56-6,54). Os sujeitos foram estratificados por contagem de CD4+ basal (< ou ≥200 células/mm³); 41% apresentavam contagens de células CD4+ <200 células/mm³ e 51% dos sujeitos apresentavam cargas virais basais >100.000 cópias/mL. Os resultados do tratamento durante 48 e 144 semanas para aqueles sujeitos que não apresentaram resistência ao efavirenz no basal são apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1 Resultados do tratamento randomizado na 48ª e 144ª semana (estudo 934)**

| Resultados | 48ª semana | | 144ª semana | |
|---|---------------------------|-------------------------|--|--------------------------------------|
| | FTC + TDF +EFV (N=244) | AZT/3TC +EFV (N=243) | FTC + TDF +EFV (N=227) ^a | AZT/3TC +EFV (N=229) ^a |
| Respondente ^b | 84% | 73% | 71% | 58% |
| Falha virológica ^c | 2% | 4% | 3% | 6% |
| Rebote | 1% | 3% | 2% | 5% |
| Nunca suprimido | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Alteração no regime antirretroviral | 1% | 1% | 1% | 1% |
| Morte | <1% | 1% | 1% | 1% |
| Descontinuou por efeito adverso | 4% | 9% | 5% | 12% |
| Descontinuou por outras razões ^d | 10% | 14% | 20% | 22% |

a. Sujeitos que responderam na 48ª ou 96ª semana (ARN do HIV-1 <400 cópias/mL) mas não concordaram em continuar o ensaio após a 48ª ou 96ª semana foram excluídos da análise.

b. Sujeitos que atingiram e mantiveram ARN do HIV-1 <400 cópias/mL confirmado durante as 48ª e 144ª semanas.

c. Inclui rebote viral confirmado e falha em atingir uma carga viral <400 cópias/mL durante as 48ª e 144ª semanas.

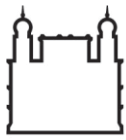
d. Inclui perda de acompanhamento, saída de paciente, não aderência ao tratamento, violação de protocolo e outras razões.

Durante a 48ª semana, 84% e 73% dos pacientes no grupo entricitabina + tenofovir DF e no grupo zidovudina/lamivudina, respectivamente, atingiram e mantiveram ARN do HIV-1 <400 cópias/mL (71% e 58% durante a 144ª semana). A diferença na proporção de sujeitos que atingiram e mantiveram ARN do HIV-1 <400 cópias/mL durante 48 semanas em grande parte resulta do maior número de descontinuações devido a eventos adversos e outras razões no grupo recebendo zidovudina/lamivudina neste ensaio aberto. Além disso, durante a 48ª semana, 80% e 70% dos sujeitos no grupo entricitabina + tenofovir DF e no grupo zidovudina/lamivudina, respectivamente, atingiram e mantiveram ARN do HIV-1 <50 cópias/mL (64% e 56% durante a 144ª semana). O aumento médio a partir do basal na contagem de células CD4 + foi de 190 células/mm³ no grupo entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e 158 células/mm³ no grupo zidovudina/lamivudina na 48ª semana (312 e 271 células/mm³ na 144ª semana).

Durante 48 semanas, 7 sujeitos do grupo entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e 5 sujeitos do grupo zidovudina/lamivudina apresentaram um novo evento da Classe C do CDC (10 e 6 sujeitos, respectivamente, durante 144 semanas).

Ensaio iPrEx

O ensaio iPrEx foi um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e multinacional avaliando entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em 2499 homens soronegativos para o HIV ou mulheres transexuais que praticam sexo com homens e com evidência de comportamento de alto risco para infecção pelo HIV-1. Evidência de comportamento de alto risco incluiu qualquer um dos seguintes, relatados



como tendo ocorrido até seis meses antes da triagem do estudo: não uso de preservativo durante sexo anal com um parceiro HIV-1 positivo ou um parceiro com situação desconhecida sobre o HIV; sexo anal com mais de 3 parceiros sexuais; troca de dinheiro, presentes, abrigo ou drogas por sexo anal; sexo com parceiro masculino e diagnóstico de infecção transmitida sexualmente; uso inconsistente de preservativos com parceiro sexual conhecidamente HIV-1 positivo.

Todos os sujeitos foram testados mensalmente para o HIV-1 e receberam aconselhamento para redução de risco, preservativos e manejo de infecções sexualmente transmitidas. Dos 2499 incluídos no estudo, 1251 receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e 1248 receberam placebo. A média de idade dos sujeitos foi 27 anos, 5% eram asiáticos, 9% negros, 18% brancos, e 72% hispânicos/latinos.

Os sujeitos foram acompanhados por 4237 pessoas-ano. A medida de desfecho primário para o estudo foi a incidência de soroconversão documentada para o HIV. Ao final do tratamento, soroconversão emergente para HIV-1 foi observada em 131 sujeitos, dos quais 48 ocorreram no grupo do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e 83 ocorreram no grupo placebo, indicando uma redução de risco de 42% (IC 95%: 18% a 60%). A redução de risco foi maior (53%; IC 95%: 34 a 72%) entre sujeitos que relataram relação sexual anal prévia sem proteção (RSAPSP) durante a triagem (732 e 753 sujeitos relataram RSAPSP nos 12 meses anteriores durante a triagem nos grupos do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e placebo, respectivamente). Em um estudo post hoc caso-controle dos níveis plasmáticos e intracelulares do fármaco em aproximadamente 10% dos sujeitos do estudo, a redução de risco pareceu ser máxima em sujeitos com tenofovir intracelular detectável. A eficácia, portanto, correlacionou fortemente com a adesão.

Ensaio Partners PrEP

O ensaio Partners PrEP foi um ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de três braços, conduzido com 4758 casais heterossexuais sorodiscordantes no Quênia e em Uganda para avaliar a eficácia e segurança de fumarato de tenofovir desoproxila (TDF, N=1589) e entricitabina/TDF (FTC/TDF, N=1583) versus (comparação paralela) placebo (N=1586), na prevenção da aquisição de HIV-1 pelo parceiro não infectado.

Todos os sujeitos foram testados mensalmente para o HIV-1 e foram avaliados quanto a adesão, comportamento sexual e segurança. As mulheres também foram testadas mensalmente para gravidez. As mulheres que engravidaram durante o ensaio tiveram o medicamento do estudo interrompido pela duração da gestação e durante a amamentação. Os sujeitos parceiros não infectados eram predominantemente homens (61-64% ao longo dos grupos de medicamento do estudo), e tinham uma média de idade de 33-34 anos.

Após um seguimento de 7827 pessoas-ano, 82 soroconversões emergentes de HIV-1 foram reportadas, com uma taxa geral de soroincidência de 1,05 por 100 pessoas-ano. Das 82 soroconversões, 13 e 52 ocorreram nos parceiros de sujeitos randomizados para entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e placebo, respectivamente. Duas das



13 soroconversões no grupo do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e 3 das 52 soroconversões no grupo placebo ocorreram em mulheres durante interrupção do tratamento por gestação. A redução de risco com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em relação ao placebo foi de 75% (IC 95%: 55% a 87%). Em um estudo post hoc caso-controle dos níveis plasmáticos do medicamento em aproximadamente 10% dos sujeitos do estudo, a redução de risco pareceu ser máxima em sujeitos com tenofovir plasmático detectável. A eficácia, portanto, correlacionou fortemente com a adesão.

População pediátrica

Profilaxia Pré-Exposição para o HIV

A segurança e a eficácia de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a PrEP do HIV-1 em adolescentes em risco com pelo menos 35 kg são suportadas por dados de estudos adequados e bem controlados de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP ao HIV-1 em adultos com dados adicionais de segurança e estudos farmacocinéticos em estudos conduzidos anteriormente com os medicamentos individuais, entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, em adultos e em indivíduos pediátricos infectados pelo HIV-1 (ver seções Posologia e Modo de Usar (8), Reações Adversas (9.), Características Farmacológicas (3) e Estudos Clínicos (iPrEx e Partners PrEP) informados acima).

Segurança, aderência e resistência foram avaliadas em um ensaio clínico aberto, de braço único (ATN113), no qual 67 adolescentes masculinos não infectados pelo HIV, que fazem sexo com indivíduos masculinos receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila uma vez por dia para a PrEP ao HIV-1. A idade média dos indivíduos foi de 17 anos (variação de 15 a 18 anos); 46% eram hispânicos, 52% negros e 37% brancos. O perfil de segurança de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila no ATN113 foi semelhante ao observado nos ensaios da PrEP ao HIV-1 em adultos (ver seção 9. Reações adversas).

No estudo ATN113, a soroconversão do HIV-1 ocorreu em 3 indivíduos. Os níveis de difosfato de tenofovir em testes de sangue seco indicaram que esses indivíduos tinham baixa aderência. Não foram detectadas substituições de resistência ao HIV-1 associadas ao tenofovir ou à entricitabina em vírus isolados dos 3 indivíduos soroconvertidos [ver Características Farmacológicas (3) - Microbiologia].

A aderência ao medicamento do estudo, conforme demonstrado pelos níveis de difosfato de tenofovir nos testes de mancha seca, diminuiu acentuadamente após a semana 12, logo que os indivíduos mudaram de visitas mensais para trimestrais, sugerindo que os adolescentes podem beneficiar de visitas e aconselhamento mais frequentes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

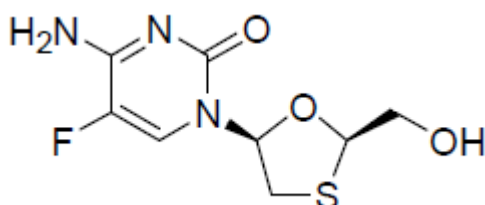
DESCRIÇÃO



Os comprimidos de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila contêm entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila em dose fixa. EMTRIVA é o nome comercial da entricitabina, um análogo nucleosídeo sintético da citidina. O fumarato de tenofovir desoproxila é convertido *in vivo* em tenofovir, um fosfonato do nucleosídeo acíclico (nucleotídeo) análogo da adenosina 5'-monofosfato. Ambos, a entricitabina e o tenofovir possuem atividade inibitória contra a transcriptase reversa do HIV-1.

Entricitabina: O nome químico da entricitabina é 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. Entricitabina é o (-) enantiômero de um análogo -tio da citidina, cujo diferencial dos outros análogos da citidina reside em possuir fluor na posição 5.

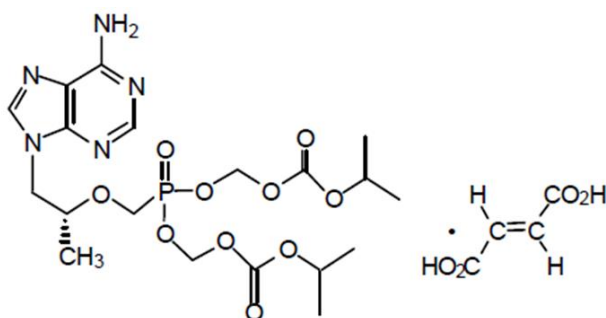
Sua fórmula molecular é $C_8H_{10}FN_3O_3S$ e o peso molecular é 247,24. Possui a seguinte fórmula estrutural:



Entricitabina é um pó cristalino branco ou esbranquiçado, com solubilidade aquosa de aproximadamente 112 mg/mL, a 25 °C. O coeficiente de partição (log p) da entricitabina é -0,43 e o pKa é 2,65.

Fumarato de tenofovir desoproxila: Fumarato de tenofovir desoproxila é o sal do ácido fumárico do éster de bis-isopropoxycarboniloximetil do tenofovir.

O nome químico do fumarato de tenofovir desoproxila é fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[isopropoxi-carbonil]oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1). Sua fórmula molecular é $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$ e o peso molecular é 635,52. Possui a seguinte fórmula estrutural:



Fumarato de tenofovir desoproxila é um pó cristalino branco ou esbranquiçado, com solubilidade aquosa de aproximadamente 13,4 mg/mL, a 25 °C. O coeficiente de partição (log p) do tenofovir desoproxila é 1,25 e o pKa é 3,75. Salvo indicação em contrário, todas as dosagens são expressas em termos de fumarato de tenofovir desoproxila.



MICROBIOLOGIA

Mecanismo de ação: Os comprimidos de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila contêm uma associação dos medicamentos antivirais, entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila em dose fixa.

Entricitabina: A entricitabina, um análogo nucleosídeo sintético da citidina, é fosforilado por enzimas celulares para formar entricitabina 5'-trifosfato. Entricitabina 5'-trifosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 competindo com o substrato natural desoxicitidina 5'-trifosfato e por se incorporar na cadeia do ADN viral nascente, causando a terminação da cadeia do ADN. A entricitabina 5'-trifosfato é um fraco inibidor das polimerases α , β , ϵ do ADN dos mamíferos e da polimerase γ do ADN mitocondrial.

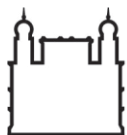
Fumarato de tenofovir desoproxila: O fumarato de tenofovir desoproxila é um diéster fosfonato do nucleosídeo acíclico análogo da adenosina monofosfato. O fumarato de tenofovir desoproxila requer uma hidrólise inicial do diéster para conversão em tenofovir, e fosforilações subsequentes por enzimas celulares para formar tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 competindo com o substrato natural desoxiadenosina 5'-trifosfato e, após incorporação no DNA, causa a terminação da cadeia do DNA. O tenofovir difosfato é um fraco inibidor das polimerases do DNA dos mamíferos α , β , e da polimerase do DNA mitocondrial γ .

Atividade antiviral

Entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila: Em estudos da combinação da entricitabina e do tenofovir juntos para avaliar a atividade antiviral em cultura de células, foram observados efeitos antivirais sinérgicos.

Entricitabina: Avaliou-se a atividade antiviral da entricitabina contra isolados clínicos e laboratoriais de diversas cepas de HIV-1 em cultura de linhagens de células linfoblastóides, em células MAGI-CCR5 e em células mononucleares de sangue periférico. Os valores da concentração efetiva 50% (CE_{50}) para a entricitabina ficam dentro da faixa de 0,0013–0,64 μ M (0,0003–0,158 μ g/mL). Nos estudos de combinação medicamentosa da entricitabina com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (abacavir, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina), e inibidores da protease (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), foram observados efeitos antivirais aditivos e sinérgicos. A entricitabina demonstra atividade antiviral em cultura celular contra os subtipos A, B, C, D, E, F, e G do HIV-1 com valores CE_{50} variando entre 0,007–0,075 μ M), e demonstra atividade específica contra HIV-2 (com uma CE_{50} de 0,007–1,5 μ M).

Fumarato de tenofovir desoproxila: A atividade antiviral do tenofovir contra isolados clínicos e laboratoriais de HIV-1 foi avaliada em culturas de linhagens de células linfoblastóides, em monócitos/macrófagos e em linfócitos de sangue periférico. Os valores CE_{50} do tenofovir situaram-se no intervalo de 0,04–8,5 μ M. Em estudos de



associação farmacológica do tenofovir com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina), e inibidores da protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), observaram-se efeitos aditivos e sinérgicos. O tenofovir demonstrou atividade antiviral na cultura celular contra os subtipos A, B, C, D, E, F, e G do HIV-1 (Valores CE_{50} variando entre 0,5–2,2 μ M) e demonstrou atividade específica contra o HIV-2 (Valores CE_{50} variando entre 1,6 μ M a 5,5 μ M).

Atividade Profilática em um Modelo Primata Não Humano de Transmissão do HIV

Encitabina e Fumarato de Tenofovir Desoproxila: A atividade profilática da combinação de encitabina oral diária (FTC) e fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) foi avaliada em um estudo controlado de primatas do gênero *Macaca* inoculados uma vez por semana por 14 semanas com o vírus quimérico SIV/HIV-1 (SHIV) aplicado à superfície retal. Dos 18 animais de controle, 17 se tornaram infectados após uma mediana de 2 semanas. Por outro lado, 4 dos 6 animais tratados diariamente com FTC e TDF por via oral permaneceram não infectados e as duas infecções que ocorreram atrasaram significativamente até 9 a 12 semanas e exibiram viremia reduzida. Uma variante FTC-resistente com expressão de M184I emergiu em 1 dos 2 primatas após 3 semanas de exposição medicamentosa contínua.

Resistência

Enticitabina e fumarato de tenofovir desoproxila: Foram selecionadas em cultura de células cepas de HIV-1 com susceptibilidade reduzida à combinação de entricitabina e tenofovir. Análises genóticas destes isolados identificaram as mutações M184V/I e/ou K65R na transcriptase reversa viral.

Em um ensaio clínico com sujeitos não tratados previamente [Estudo 934, vide 2. Resultados de eficácia], uma análise de resistência foi realizada em isolados do HIV-1 de todos os sujeitos com falha virológica confirmada com ARN do HIV-1 mais que 400 cópias/mL na 144ª semana ou descontinuação precoce. O desenvolvimento de mutações associadas à resistência ao efavirenz ocorreram mais frequentemente e foram similares entre os dois braços de tratamento. A mutação de aminoácido M184V, associada à resistência a EMTRIVA e lamivudina, foi observada em 2/19 dos isolados de sujeitos analisados no grupo EMTRIVA + VIREAD e em 10/29 dos isolados de sujeitos analisados no grupo recebendo zidovudina/lamivudina. Durante 144 semanas do Estudo 934, nenhum sujeito desenvolveu uma mutação K65R detectável no seu HIV-1 conforme observado através de análises genóticas padrão.

Enticitabina: Isolados do HIV-1 resistentes à entricitabina foram selecionados em cultura de células e in vivo. Análises genóticas destes isolados mostraram que a susceptibilidade reduzida à entricitabina estava associada com uma substituição no gene da transcriptase reversa do HIV-1 no códon 184 que resultou na substituição de aminoácido da metionina por valina ou isoleucina (M184V/I).

Fumarato de tenofovir desoproxila: Foram selecionadas de culturas de células cepas de HIV-1 com susceptibilidade reduzida ao tenofovir. Esses vírus expressaram uma

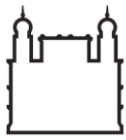


mutação K65R na transcriptase reversa e evidenciaram uma susceptibilidade 2–4 vezes menor ao tenofovir.

Em sujeitos não tratados previamente, foi observado o desenvolvimento da mutação K65R em 8/47 (17%) dos isolados de sujeitos analisados, no grupo recebendo VIREAD até a 144ª semana; 7 ocorreram durante as primeiras 48 semanas de tratamento e 1 na 96ª semana. Em sujeitos previamente tratados, observou-se que 14/304 (5%) dos isolados de sujeitos analisados que não responderam ao VIREAD até a 96ª semana, mostraram uma redução na suscetibilidade ao tenofovir maior que 1,4 vezes (mediana 2,7). Análise genotípica dos isolados resistentes demonstrou uma substituição no gene da transcriptase reversa do HIV-1 resultando na mutação do aminoácido K65R.

Ensaio iPrEx: Em um estudo clínico com sujeitos soronegativos para o HIV-1 [ensaio iPrEx, vide Resultados de Eficácia (2)], não foi detectada nenhuma substituição de aminoácidos associada com resistência à entricitabina ou tenofovir no momento da soroconversão em 48 sujeitos no grupo da entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila e 83 sujeitos no grupo placebo que se tornaram infectados com HIV-1 durante o ensaio. Dez sujeitos estavam infectados pelo HIV-1 no momento da inclusão no estudo. As substituições M184V/I associadas com resistência à entricitabina foram observadas em 3 dos 10 sujeitos (2 de 2 no grupo da entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila e 1 de 8 no grupo placebo). Na inclusão do estudo, um dos dois sujeitos no grupo da entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila era portador vírus do tipo selvagem e desenvolveu a substituição M184V 4 semanas após a inclusão. O outro sujeito apresentava resistência indeterminada também na inclusão do estudo, mas foi identificado como tendo a substituição M184I 4 semanas após a inclusão.

Ensaio Partners PrEP: Em um estudo clínico com sujeitos soronegativos para o HIV-1 [Ensaio Partners PrEP, vide Resultados de Eficácia (2)], nenhuma variante expressando substituições de aminoácido associadas com resistência à entricitabina ou tenofovir foi detectada no momento da soroconversão em 12 sujeitos no grupo da entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, 15 sujeitos no grupo do VIREAD, e 51 sujeitos no grupo placebo. Catorze sujeitos foram identificados como infectados pelo HIV-1 no momento da inclusão no estudo (3 no grupo da entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, 5 no grupo do VIREAD, e 6 no grupo placebo). Um dos três sujeitos no grupo da entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila que estava infectado com vírus do tipo selvagem na inclusão selecionou um vírus expressando M184V pela 12ª semana. Dois dos cinco sujeitos no grupo VIREAD tinham vírus resistente ao tenofovir no momento da soroconversão; um sujeito infectado com vírus do tipo selvagem na inclusão do estudo havia desenvolvido uma substituição K65R na 16ª semana, ao passo que o segundo sujeito tinha vírus expressando uma combinação de substituições D67N e K70R no momento da soroconversão na 60ª semana. No entanto, o vírus não havia sido genotipado no momento basal e é incerto se a resistência emergiu ou foi transmitida. Após a inclusão, 4 sujeitos (2 no grupo VIREAD, 1 no grupo da entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, e 1 no grupo placebo) tinham vírus expressando substituições K103N ou V106A que conferem alto nível de resistência a ITRNNs, mas não têm sido associadas com tenofovir ou entricitabina e podem ter estado presentes no vírus infectante.



Resistência cruzada

Entricitabina e fumarato de tenofovir desopoxila: Foi reconhecida a existência de resistência cruzada entre certos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRNs). As mutações M184V/I e/ou K65R selecionadas na cultura de células pela associação da entricitabina e tenofovir também foram observadas em alguns isolados de HIV-1 de pacientes que não responderam ao tratamento com tenofovir em associação com a lamivudina ou entricitabina, e com o abacavir ou a didanosina. Assim, a resistência cruzada entre estes medicamentos pode ocorrer em pacientes cujos vírus possuem informações para uma ou ambas destas mutações de aminoácidos.

Entricitabina: Isolados resistentes à entricitabina (M184V/I) apresentaram resistência cruzada à lamivudina e zalcitabina mas mantiveram a susceptibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir, zidovudina e ITRNNs (delavirdina, efavirenz, e nevirapina). Isolados do HIV-1 com a substituição K65R, selecionada in vivo pelo abacavir, didanosina, tenofovir, e zalcitabina, demonstraram susceptibilidade reduzida à inibição pela entricitabina. Vírus que albergam mutações conferindo susceptibilidade reduzida à estavudina e zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), ou didanosina (L74V) permaneceram sensíveis à entricitabina. HIV-1 contendo a mutação K103N associada com a resistência aos ITRNNs foi susceptível à entricitabina.

Fumarato de tenofovir desopoxila: Os isolados de HIV-1 de sujeitos (N=20) cujo HIV-1 expressava uma média de 3 mutações de aminoácidos da transcriptase reversa associadas à zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) mostraram uma diminuição de 3,1 vezes na suscetibilidade ao tenofovir. Sujeitos cujos vírus expressavam uma substituição L74V sem substituições associadas a resistência à zidovudina (N=8) apresentaram resposta reduzida ao VIREAD. Dados limitados estão disponíveis para pacientes cujos vírus expressavam a substituição Y115F (N=3), substituição Q151M (N=2), ou inserção T69 (N=4), todos os quais tiveram uma resposta reduzida.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Farmacocinética

Entricitabina e fumarato de tenofovir desopoxila: Um comprimido de entricitabina e fumarato de tenofovir desopoxila é bioequivalente a uma cápsula de EMTRIVA (200 mg) mais um comprimido de VIREAD (300 mg) após a administração de dose única a sujeitos saudáveis em jejum (N=39).

Entricitabina: As propriedades farmacocinéticas da entricitabina estão resumidas na Tabela 2. Após a administração oral de EMTRIVA, a entricitabina é absorvida rapidamente com picos de concentração no plasma ocorrendo em 1–2 horas após a dose. Menos de 4% da entricitabina se liga a proteínas do plasma humano in vitro e a ligação é independente da concentração na faixa de 0,02 a 200 µg/mL. Após a administração de entricitabina radiomarcada, cerca de 86% é recuperado na urina e 13% é recuperado como metabólitos. Os metabólitos de entricitabina incluem diastereômeros 3'-sulfóxido e seus conjugados de ácido glucurônico. A entricitabina é excretada essencialmente pelo



rim, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após uma dose oral única de EMTRIVA, a meia-vida da entricitabina é de, aproximadamente, 10 horas.

Fumarato de tenofovir desoproxila: As propriedades farmacocinéticas do fumarato de tenofovir desoproxila estão resumidas na Tabela 2. Após a administração oral de VIREAD, a concentração máxima do tenofovir no soro é obtida em $1,0 \pm 0,4$ horas. Menos de 0,7% do tenofovir se liga a proteínas do plasma humano in vitro e a ligação é independente da concentração na faixa de 0,01–25 µg/mL. Aproximadamente 70–80% da dose intravenosa de tenofovir é recuperada na urina como medicamento inalterado. O tenofovir é excretado essencialmente pelo rim, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após a administração oral da dose única do VIREAD, a meia-vida de eliminação terminal do tenofovir é de aproximadamente 17 horas.

Tabela 2 Parâmetros farmacocinéticos da dose única de entricitabina e tenofovir em adultos^a

| | Entricitabina | Tenofovir |
|--|----------------------|------------------|
| Biodisponibilidade oral em jejum ^b (%) | 92 (83,1–106,4) | 25 (NC–45,0) |
| Meia-vida da eliminação terminal ^b (hr) | 10 (7,4–18,0) | 17 (12,0–25,7) |
| C _{máx} ^c (µg/ml) | $1,8 \pm 0,72^d$ | $0,30 \pm 0,09$ |
| AUC ^c (µg,hr/ml) | $10,0 \pm 3,12^d$ | $2,29 \pm 0,69$ |
| CL/F ^c (ml/min) | 302 ± 94 | 1043 ± 115 |
| CL _{renal} ^c (ml/min) | 213 ± 89 | 243 ± 33 |

a. NC = Não calculado

b. Média (faixa)

c. Média (\pm DP)

d. Dados apresentados como valores em estado de equilíbrio.

Efeitos dos alimentos na absorção oral

Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila pode ser administrado com ou sem uma refeição. A administração de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila após uma refeição hipercalórica (784 kcal; 49 gramas de gordura) ou uma refeição leve (373 kcal; 8 gramas de gordura) retardou o tempo de tenofovir C_{máx} em, aproximadamente, 0,75 horas. Os aumentos médios em tenofovir AUC e C_{máx} foram de, aproximadamente, 35% e 15%, respectivamente, quando administrado com uma refeição hipercalórica ou leve, comparado à administração em jejum. Em estudos de segurança e eficácia anteriores, VIREAD[®] (tenofovir) foi administrado às refeições. Exposições sistêmicas à entricitabina (AUC e C_{máx}) não foram afetadas quando entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila foi administrado com uma refeição hipercalórica ou leve.

Populações especiais

Etnia

Entricitabina: Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas após a administração de EMTRIVA[®] vinculadas à etnia.

Fumarato de tenofovir desoproxila: Com exceção dos caucasianos, os números dos grupos raciais e étnicos foram insuficientes para uma determinação adequada de



potenciais diferenças farmacocinéticas entre essas populações após a administração de VIREAD®.

Sexo

Entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila: A farmacocinética do tenofovir e da entricitabina é idêntica nos sexos masculino e feminino.

Pacientes pediátricos

Tratamento para infecção pelo HIV-1: Não há dados disponíveis da farmacocinética para o tenofovir ou entricitabina após a administração de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em pacientes pediátricos pesando 17 kg ou mais. Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) ao HIV: Os dados farmacocinéticos do tenofovir e da entricitabina após a administração de TRUVADA em adolescentes não infectados pelo HIV1 e pesando 35 kg ou mais não estão disponíveis. As recomendações posológicas de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a PrEP do HIV-1 nesta população baseiam-se nos dados de segurança e aderência do estudo ATN113 [ver seções Resultados de eficácia (2) e Posologia e Modo de Usar (8)] e informações farmacocinéticas conhecidas em adolescentes infectados pelo HIV em uso de TDF e FTC para tratamento.

Pacientes geriátricos

A farmacocinética da entricitabina e do tenofovir não foram completamente avaliadas em idosos (65 anos ou mais).

Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética do tenofovir e da entricitabina é alterada em pacientes com insuficiência renal (vide Advertências e Precauções (5). Em sujeitos com *clearance* de creatinina <50 mL/min, $C_{máx}$, e $AUC_{0-\infty}$ da entricitabina e do tenofovir aumentaram. Recomenda-se que o intervalo de dosagem do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila seja modificado em pacientes com *clearance* de creatinina 30–49 mL/min. Não há dados disponíveis para se fazer recomendações de dosagens em pacientes pediátricos com comprometimento renal. Entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser administrado a pacientes com *clearance* de creatinina estimado abaixo de 30 mL/min e em pacientes com doença renal terminal que requerem diálise [vide Posologia e Modo de Usar (8)].

Não foram conduzidos estudos clínicos com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a indicação PrEP em indivíduos não infectados pelo HIV-1 com *clearance* de creatinina estimado abaixo de 60 mL/min. Desta forma, uma vez que não há dados disponíveis para esta população, entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila só deve ser usado se os benefícios superarem os potenciais riscos. Se uma redução no *clearance* de creatinina estimado for observada em indivíduos não infectados durante uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila indicado para PrEP, devem-se avaliar as causas potenciais e reanalisar os riscos e benefícios potenciais relacionados à continuação do uso [vide Posologia e Modo de Usar (8)].

**Pacientes com insuficiência hepática**

A farmacocinética do tenofovir após uma dose de 300 mg de VIREAD foi estudada em indivíduos não infectados pelo HIV com insuficiência hepática de moderada a grave. Não houve alteração substancial na farmacocinética do tenofovir em sujeitos com insuficiência hepática comparado com sujeitos sem comprometimento da função hepática. A farmacocinética da entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila ou da entricitabina não foi estabelecida em indivíduos com insuficiência hepática; contudo, a entricitabina não é metabolizada significativamente pelas enzimas hepáticas, pelo que o impacto da insuficiência hepática deve ser limitado.

Avaliação das interações medicamentosas

As propriedades farmacocinéticas da entricitabina e do tenofovir em estado de equilíbrio não foram afetadas quando a entricitabina e o fumarato de tenofovir desoproxila foram administrados juntos, em comparação a administração de cada fármaco em separado.

Estudos in vitro e ensaios de farmacocinética clínica de interação medicamentosa mostraram que o potencial para interações mediadas pelo CYP envolvendo a entricitabina e o tenofovir com outros medicamentos é baixo.

Não foram observadas interações medicamentosas significativas entre a entricitabina e fanciclovir, indinavir, estavudina, fumarato de tenofovir desoproxila e zidovudina (vide Tabelas 3 e 4). De forma semelhante, não foram observadas interações medicamentosas significativas entre o fumarato de tenofovir desoproxila e efavirenz, metadona, nelfinavir, contraceptivos orais ou ribavirina em ensaios realizados em voluntários saudáveis (vide Tabelas 5 e 6).

Tabela 3 Interações medicamentosas: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos da entricitabina na presença do fármaco coadministrado^a

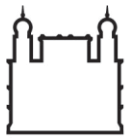
| Fármaco coadministrado | Dose do fármaco coadministrado (mg) | Dose de entricitabina (mg) | N | % Alteração nos parâmetros farmacocinéticos da entricitabina ^b (90% IC) | | |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|----|--|-----|------------------|
| | | | | C _{máx} | AUC | C _{mín} |
| Tenofovir DF | 300 uma vez ao dia x 7 dias | 200 uma vez ao dia x 7 dias | 17 | ↔ | ↔ | ↑20 (↑12 a ↑29) |
| Zidovudina | 300 duas vezes ao dia x 7 dias | 200 uma vez ao dia x 7 dias | 27 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Indinavir | 800 x 1 | 200 x 1 | 12 | ↔ | ↔ | NA |
| Fanciclovir | 500 x 1 | 200 x 1 | 12 | ↔ | ↔ | NA |
| Estavudina | 40 x 1 | 200 x 1 | 6 | ↔ | ↔ | NA |

a. Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis.

b. ↑ = Aumento; ↓ = Redução; ↔ = Sem efeito; NA = Não aplicável

Tabela 4 Interações medicamentosas: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos do fármaco coadministrado na presença da entricitabina^a

| Fármaco coadministrado | Dose do fármaco coadministrado (mg) | Dose de entricitabina (mg) | N | % Alteração nos parâmetros farmacocinéticos da entricitabina ^b (90% IC) | | |
|------------------------|-------------------------------------|----------------------------|---|--|-----|------------------|
| | | | | C _{máx} | AUC | C _{mín} |



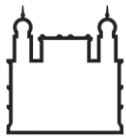
| | | | | | | |
|--------------|--------------------------------|-----------------------------|----|----------------|----------------|----|
| Tenofovir DF | 300 uma vez ao dia x 7 dias | 200 uma vez ao dia x 7 dias | 17 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Zidovudina | 300 duas vezes ao dia x 7 dias | 200 uma vez ao dia x 7 dias | 27 | ↑17 (↑0 a ↑38) | ↑13 (↑5 a ↑20) | ↔ |
| Indinavir | 800 x 1 | 200 x 1 | 12 | ↔ | ↔ | NA |
| Fanciclovir | 500 x 1 | 200 x 1 | 12 | ↔ | ↔ | NA |
| Estavudina | 40 x 1 | 200 x 1 | 6 | ↔ | ↔ | NA |

a. Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis.

b. ↑= Aumento; ↓= Redução; ↔= Sem efeito; NA = Não aplicável

Tabela 5 Interações medicamentosas: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos do tenofovir^a na presença do fármaco coadministrado

| Fármaco coadministrado | Dose do fármaco coadministrado (mg) | N | % de alteração dos parâmetros farmacocinéticos do Tenofovir ^b (90% IC) | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|----|---|------------------|--------------------|
| | | | C _{máx} | AUC | C _{mín} |
| Atazanavir ^c | 400 uma vez ao dia X 14 dias | 33 | ↑14 (↑8 a ↑20) | ↑24 (↑21 a ↑28) | ↑22 (↑15 a ↑30) |
| Atazanavir/Ritonavir ^c | 300/100 dose única diária | 12 | ↑34 (↑20 a ↑51) | ↑37 (↑30 a ↑45) | ↑29 (↑21 a ↑36) |
| Darunavir/Ritonavir ^d | 300/100 duas vezes ao dia | 12 | ↑24 (↑8 a ↑42) | ↑22 (↑10 a ↑35) | ↑37 (↑19 a ↑57) |
| Indinavir | 800 três vezes ao dia x 7 dias | 13 | ↑14 (↑3 a ↑33) | ↔ | ↔ |
| Ledipasvir/Sofosbuvir ^f | 90/400 uma vez ao dia x 10 dias | 24 | ↑47 (↑37 a ↑58) | ↑35 (↑29 a ↑42) | ↑47 (↑38 a ↑57) |
| Ledipasvir/Sofosbuvir ^f | 90/400 uma vez ao dia x 10 dias | 23 | ↑64 (↑54 a ↑74) | ↑35 (↑42 a ↑59) | ↑59 (↑49 a ↑70) |
| Ledipasvir/Sofosbuvir ^g | 90/400 uma vez ao dia x 14 dias | 15 | ↑79 (↑56 a ↑104) | ↑98 (↑77 a ↑123) | ↑163 (↑132 a ↑197) |
| Ledipasvir/Sofosbuvir ⁱ | 90/400 uma vez ao dia x 10 dias | 14 | ↑32 (↑25 a ↑39) | ↑40 (↑31 a ↑50) | ↑91 (↑74 a ↑110) |
| Ledipasvir/Sofosbuvir ⁱ | 90/400 uma vez ao dia x 10 dias | 29 | ↑61 (↑51 a ↑72) | ↑65 (↑59 a ↑71) | ↑115 (↑105 a ↑126) |
| Lopinavir/Ritonavir | 400/100 duas vezes ao dia x 14 dias | 24 | ↔ | ↑32 (↑25 a ↑38) | ↑51 (↑37 a ↑66) |
| Saquinavir/Ritonavir | 1000/100 duas vezes ao dia x 14 dias | 35 | ↔ | ↔ | ↑23 (↑16 a ↑30) |
| Sofosbuvir | Dose única 400 | 16 | ↑25 (↑8 a ↑45) | ↔ | ↔ |
| Sofosbuvir/Velpatasvir ^l | Uma dose diária 400/100 | 24 | ↑55 (↑43 a ↑68) | ↑30 (↑24 a ↑36) | ↑39 (↑31 a ↑48) |
| Sofosbuvir/Velpatasvir ^m | Uma dose diária 400/100 | 29 | ↑55 (↑45 a ↑66) | ↑39 (↑33 a ↑44) | ↑52 (↑45 a ↑59) |
| Sofosbuvir/Velpatasvir ⁿ | Uma dose diária 400/100 | 15 | ↑77 (↑53 a ↑104) | ↑81 (↑68 a ↑94) | ↑121 (↑100 a ↑143) |
| Sofosbuvir/Velpatasvir ^o | Uma dose diária | 24 | ↑36 (↑25 a ↑47) | ↑35 (↑29 a ↑42) | ↑45 (↑39 a ↑51) |



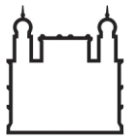
| | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 400/100 | | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir ^p | Uma dose diária 400/100 | 24 | ↑44 (↑33 a ↑55) | ↑40 (↑34 a ↑46) | ↑84 (↑76 a ↑92) |
| Sofosbuvir/Velpatasvir ^q | Uma dose diária 400/100 | 30 | ↑46 (↑39 a ↑54) | ↑40 (↑34 a ↑45) | ↑70 (↑61 a ↑79) |
| Tacrolimus | 0,05 mg/kg duas vezes ao dia X 7 dias | 21 | ↑13 (↑1 a ↑27) | ⇔ | ⇔ |
| Tipranavir/Ritonavir ^f | 500/100 duas vezes ao dia | 22 | ↑23 (↑32 a ↑13) | ↑2 (↑9 a ↑5) | ↑7 (↑2 a ↑17) |
| | 750/200 duas vezes ao dia (23 doses) | 20 | ↑38 (↑46 a ↑29) | ↑2 (↑6 a ↑10) | ↑14 (↑1 a ↑27) |

- p. Os sujeitos receberam VIREAD® 300 mg uma vez ao dia
- q. Aumento = ↑; Redução = ↓; Sem efeito = ⇔; NC = Não calculado
- r. Reyataz - Informação de bula
- s. Prezista - Bula do profissional da saúde
- t. Dados gerados a partir de doses simultâneas de ledipasvir/sofosbuvir. Administração escalonada (intervalos de 12 horas) para gerar resultados similares
- u. Comparação baseada na exposição quando administrados como atazanavir/ritonavir + entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila
- v. Comparação baseada na exposição quando administrados como darunavir/ritonavir + entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila
- w. Estudo conduzido com Atripla (efavirenz/entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila) coadministrado com ledipasvir/sofosbuvir
- x. Estudo conduzido com Complera (entricitabina/rilpivirina/fumarato de tenofovir desoproxila) coadministrado com ledipasvir/sofosbuvir
- y. Estudo conduzido com Truvada (entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila) + dolutegravir coadministrado com ledipasvir/sofosbuvir
- z. Estudo conduzido com Atripla (efavirenz/entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila) coadministrado com Sovaldi (sofosbuvir)
- aa. Comparação baseada na exposição quando administrados como atazanavir/ritonavir + entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila
- bb. Comparação baseada na exposição quando administrados como darunavir/ritonavir + entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila
- cc. Estudo conduzido com Atripla (efavirenz/entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila) coadministrado com velpatasvir/sofosbuvir
- dd. Estudo conduzido com Stribild (elvitegravir/cobicistate/entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila) coadministrado com velpatasvir/sofosbuvir
- p. Estudo conduzido com Complera coadministrado com velpatasvir/sofosbuvir
- q. Administrados como raltegravir+entricitabina/fumarato de fumarato de tenofovir desoproxila
- r. Aptivus – Bula do profissional de saúde

Não foi observado nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos nas seguintes coadministrações dos medicamentos com Truvada: abacavir, didanosina (comprimidos tamponados), entricitabina, entecavir e lamivudina.

Tabela 6 Interações medicamentosas: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos para medicamento coadministrado na presença de tenofovir

| Fármaco coadministrado | Dose do fármaco coadministrado (mg) | N | % de alteração dos parâmetros farmacocinéticos do medicamento co-administrado (90% IC) |
|------------------------|-------------------------------------|---|--|
|------------------------|-------------------------------------|---|--|



| | | | C_{máx} | AUC | C_{mín} |
|-------------------------|---|----|-----------------------------|--------------------------------|---|
| Abacavir | 300 dose única | 8 | ↑12 (↓1 a ↑26) | ↔ | NA |
| Atazanavir ^b | 400 uma vez ao dia X 14 dias | 34 | ↓21 (↓27 a ↓14) | ↓25 (↓30 a ↓19) | ↓40 (↓18 a ↓32) |
| Atazanavir ^b | Atazanavir/Ritonavir 300/100 uma vez ao dia x 42 dias | 10 | ↓28 (↓50 a ↑5) | ↓25 ^c (↓42 a ↓3) | ↓23 ^c (↓46 a ↑10) |
| Darunavir ^d | Darunavir/Ritonavir 300/100 mg uma vez ao dia | 12 | ↑16 (↓6 a ↑42) | ↑21 (↓5 a ↑54) | ↑24 (↓10 a ↑69) |
| Didanosina ^e | 250 dose única, simultaneamente com fumarato de tenofovir desopoxila e uma refeição leve ^f | 33 | ↓20 ^g (↓32 a ↓7) | ↔ ^g | NA |
| Entricitabina | 200 uma vez ao dia X 7 dias | 17 | ↔ | ↔ | ↑20 (↑12 a ↑29) |
| Indinavir | 800 três vezes ao dia X 7 dias | 12 | ↓11 (↓30 a ↑12) | ↔ | ↔ |
| Entecavir | 1 mg uma vez ao dia X 10 dias | 28 | ↔ | ↑13 (↑11 a ↑15) | ↔ |
| Lamivudina | 150 três vezes ao dia X 7 dias | 15 | ↓24 (↓34 a ↑12) | ↔ | ↔ |
| Lopinavir Ritonavir | Lopinavir/ Ritonavir 400/100 duas vezes ao dia X 14 dias | 24 | ↔ ↔ | ↔ ↔ | ↔ ↔ |
| Saquinavir Ritonavir | Saquinavir/ Ritonavir 1000/100 duas vezes ao dia x 14 dias | 32 | ↑22 (↑6 a ↑41) ↔ | ↑29 (↑12 a ↑48) ↔ | ↑47 (↑23 a ↑76) ↑23 (↑3 a ↑46) |
| Tacrolimo | 0,05 mg/kg duas vezes ao dia x 7 dias | 21 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Tipranavir ⁱ | Tipranavir/Ritonavir 500/100 duas vezes ao dia | 20 | ↓11 (↓16 a ↓4) | ↓9 (↓15 a ↓3) | ↓12 (↓22 a 0) |
| | Tipranavir/Ritonavir 750/200 duas vezes ao dia (23 doses) | | | | |

a. Aumento = ↑; Redução = ↓; Sem efeito = ↔; NA = Não aplicável

b. Reyataz - Informação de bula

c. Em sujeitos infectados por HIV, a adição de tenofovir DF a 300 mg de atazanavir mais 100 mg de ritonavir resultou em valores AUC e C_{min} de atazanavir que foram 2,3 e 4 vezes maiores que os respectivos valores observados para 400 mg de atazanavir administrados isoladamente.

d. Prezista – Bula do profissional de saúde.

e. Videx EC – Bula do profissional de saúde. Os sujeitos receberam cápsulas gastrorresistentes de didanosina.

f. 373 kcal; 8,2 g de gordura

g. Comparado a didanosina (gastrorresistente) 400 mg administrada isoladamente em condições de jejum.



h. Não era esperado que aumentos em AUC e C_{min} fossem clinicamente relevantes; portanto, nenhum ajuste de dose foi requerido quando tenofovir DF e saquinavir reforçado com ritonavir foram coadministrados.

i. Aptivus – Bula do profissional de saúde.

A coadministração do fumarato de tenofovir desoproxila com a didanosina resulta em alterações na farmacocinética da didanosina que podem ser clinicamente significantes. A administração concomitante do fumarato de tenofovir desoproxila com cápsulas com revestimento gastrorresistente de didanosina aumentam significativamente a C_{max} e AUC da didanosina. A administração concomitante de fumarato de tenofovir desoproxila com cápsulas de 250 mg de didanosina com revestimento gastrorresistente fez com que as exposições sistêmicas à didanosina fossem semelhantes às observadas com as cápsulas de 400 mg com revestimento gastrorresistente quando administradas sozinhas, em jejum. O mecanismo desta interação é desconhecido. Vide Interações medicamentosas (6) sobre o uso de didanosina com VIREAD.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes.

Não use entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para profilaxia pré-exposição em indivíduos com situação desconhecida ou positiva para o HIV-1. Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser usado em pacientes infectados pelo HIV somente em combinação com outros agentes antirretrovirais.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

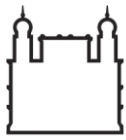
Acidose Lática e Hepatomegalia Grave com Esteatose

Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatadas com o uso de análogos de nucleosídeos, incluindo fumarato de tenofovir desoproxila, um dos componentes de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, em combinação com outros antirretrovirais. A maioria dos casos ocorreu com mulheres. A obesidade e a exposição prolongada a nucleosídeos podem ser fatores de risco. Devem ser tomadas precauções quando se administram análogos de nucleosídeos a qualquer paciente ou indivíduo não infectado com fator de risco conhecido para doença hepática. No entanto, têm sido relatados casos em pacientes sem fatores de risco conhecidos. O tratamento com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser suspenso em qualquer paciente ou indivíduo não infectado que desenvolva sinais clínicos ou laboratoriais de acidose láctica ou hepatotoxicidade pronunciada (que pode incluir hepatomegalia e esteatose, mesmo na ausência de elevações acentuadas de transaminases).

Infecção pelo VHB

Recomenda-se que todos os indivíduos infectados pelo HIV-1 sejam testados para o vírus da hepatite B (VHB) antes de iniciarem entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não está aprovado para o tratamento da infecção crônica pelo VHB e a segurança e eficácia da entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não foram estabelecidas em pacientes infectados pelo VHB. Foram relatadas exacerbações graves e agudas de hepatite B em pacientes coinfetados pelo HIV-1 e o VHB que interromperam o uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. Em alguns pacientes infectados pelo VHB e tratados com EMTRIVA®, as exacerbações da hepatite B foram

Página 51 de 67



associadas com descompensação e insuficiência hepática. Pacientes infectados pelo VHB devem ser cuidadosamente monitorados, tanto clínica quanto laboratorialmente, por vários meses após interromperem o tratamento com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. Sendo necessário, deve-se iniciar terapia contra a hepatite B. Deve ser oferecida vacinação a indivíduos não infectados pelo VHB. Em pacientes com doença hepática ou cirrose em estágio avançado, não se recomenda a interrupção da terapia contra a hepatite B, uma vez que a exacerbação da hepatite após o tratamento pode levar a descompensação hepática.

Nova Incidência ou Agravamento de Insuficiência Renal

A entricitabina e o tenofovir são eliminados principalmente pelo rim. Insuficiência renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda e Síndrome de Fanconi (lesão tubular renal com hipofosfatemia grave), foi relatada em associação com o uso de VIREAD® [vide Reações adversas (9)].

Recomenda-se que o *clearance* de creatinina estimado seja avaliado em todos os indivíduos antes do início do tratamento e, quando clinicamente adequado, durante o tratamento com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. Em pacientes com risco de disfunção renal, incluindo os que sofreram previamente reações renais ao tomar HEPSERA® (adefovir dipivoxil), recomenda-se avaliar o *clearance* de creatinina estimado, fósforo sérico, glicose urinária e proteína urinária antes do início de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, e periodicamente durante terapia com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila.

Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser evitado com uso recente ou simultâneo de um agente nefrotóxico [p. ex., uso de dose alta ou de múltiplos agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)] [vide Interações Medicamentosas (6)]. Casos de insuficiência renal aguda após início de dose alta ou de múltiplos AINEs têm sido relatados em pacientes infectados pelo HIV com fatores de risco para disfunção renal que pareciam estar estáveis durante tratamento com fumarato de tenofovir desoproxila. Alguns pacientes necessitaram de hospitalização e terapia de reposição renal. Alternativas aos AINEs devem ser consideradas, se necessário, em pacientes com risco para disfunção renal.

Persistência ou piora de dor óssea, dor em extremidades, fraturas e/ou dor ou fraqueza muscular podem ser manifestação de tubulopatia renal proximal e devem levar à avaliação da função renal em pacientes de risco.

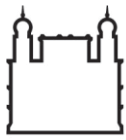
Tratamento da Infecção pelo HIV-1

Recomenda-se o ajuste do intervalo de dosagem da entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e o constante monitoramento da função renal em todos os pacientes cujo *clearance* de creatinina estimado seja 30–49 mL/min [vide Posologia e Modo de Usar (8)]. Não estão disponíveis dados de segurança ou eficácia para pacientes com disfunção renal que recebem entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila segundo estas diretrizes de dosagem. Sendo assim, o benefício potencial do tratamento com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser avaliado contra o risco potencial de toxicidade renal. Entricitabina + fumarato de

tenofovir desoproxila não deve ser administrado a pacientes com *clearance* de creatinina estimado abaixo de 30 mL/min ou pacientes que necessitam de hemodiálise.

Profilaxia Pré-Exposição

Não foram conduzidos estudos clínicos com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a indicação PrEP em indivíduos não infectados pelo HIV-1 com *clearance* de creatinina estimado abaixo de 60 mL/min. Desta forma, uma vez que não há dados disponíveis para esta



população, entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila só deve ser usado se os benefícios superarem os potenciais riscos. Se for observada uma redução no *clearance* de creatinina estimado em indivíduos não infectados durante uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP, devem-se avaliar as causas potenciais e reavaliar os riscos e benefícios potenciais de continuar o seu uso [vide Posologia e Modo de Usar (8)].

Coadministração com Outros Produtos

Os comprimidos de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila contêm uma associação de dose fixa de entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila. Não coadministrar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com entricitabina e/ou produtos contendo tenofovir. Devido às similaridades entre a entricitabina e a lamivudina, não coadministrar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com outros medicamentos contendo lamivudina, incluindo Combivir (lamivudina/zidovudina), Epivir ou Epivir-HBV (lamivudina), Epzicom (sulfato de abacavir/lamivudina), ou Trizivir (sulfato de abacavir/lamivudina/zidovudina).

Não coadministrar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com HEPSERA® (adefovir dipivoxil).

Efeitos Ósseos do Fumarato de Tenofovir Desoproxila

Densidade Mineral Óssea

Em ensaios clínicos com adultos infectados pelo HIV-1 e em um ensaio clínico com indivíduos não infectados pelo HIV-1, o fumarato de tenofovir desoproxila esteve associado à reduções ligeiramente maiores na densidade mineral óssea (DMO) e aumentos nos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, sugerindo aumento na remodelação óssea em relação aos comparadores [vide Reações Adversas (9) e informações de bula do VIREAD®]. Níveis séricos de paratormônio e 1,25 Vitamina D também estiveram mais elevados em sujeitos recebendo tenofovir DF.

Os efeitos das alterações na DMO associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila e das alterações nos marcadores bioquímicos sobre a saúde óssea em longo prazo e sobre o risco futuro de fratura são desconhecidos. A avaliação da DMO deve ser considerada em pacientes com história de fratura óssea patológica ou outros fatores para osteoporose ou perda óssea. Apesar de a suplementação com cálcio e vitamina D não ter sido estudada, esta suplementação pode ser benéfica. Se houver suspeita de anormalidades ósseas, deve ser feita uma consulta adequada.

Defeitos de Mineralização

Casos de osteomalacia associada com tubulopatia proximal renal, manifestando-se como dor óssea ou dor em extremidades e que podem contribuir para fraturas, foram relacionados ao uso do fumarato de tenofovir desoproxila [vide, Reações adversas (9)]. Artralgias e dor ou fraqueza muscular foram também relatadas em casos de tubulopatia renal proximal. Hipofosfatemia e osteomalacia secundárias à tubulopatia proximal renal devem ser consideradas em pacientes sob risco de disfunção renal que apresentarem persistência ou piora de sintomas musculares enquanto recebem produtos contendo tenofovir DF [vide Advertências e Precauções (5)].

Redistribuição de Gorduras

Redistribuição/acúmulo de gorduras no corpo, incluindo obesidade central, aumento da gordura dorso-cervical (giba de búfalo), emagrecimento periférico, emagrecimento facial, aumento do volume das mamas e “aparência cushingoide” têm sido observados em pacientes infectados pelo



HIV-1 submetidos à terapia antirretroviral. O mecanismo e as consequências em longo prazo destes eventos são ainda desconhecidos. Uma relação causal não foi estabelecida.

Síndrome da Reconstituição Imune

A síndrome da reconstituição imune tem sido reportada em pacientes infectados pelo HIV-1 tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. Durante a fase inicial da terapia antirretroviral combinada, pacientes infectados pelo HIV-1, cujo sistema imune responde, podem desenvolver uma resposta inflamatória às infecções oportunistas residuais ou indolentes [como infecção por *Mycobacterium avium*, *Cytomegalovirus*, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* ou tuberculose], a qual pode necessitar avaliação e tratamento.

Distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barré) têm sido também relatados em quadros de reconstituição imune, mas o momento de instalação é mais variável e pode ocorrer muitos meses após início do tratamento.

Falha Viroológica Precoce

Ensaios clínicos em sujeitos infectados com o HIV-1 demonstraram que determinados regimes contendo somente três ITRNs são geralmente menos eficazes do que regimes de medicamentos triplos contendo dois ITRNs em combinação com um ITRNN reverso ou um inibidor da protease do HIV-1. Foram registrados, em particular, falha virológica e taxas elevadas de mutações de resistência. Portanto, regimes nucleosídeos triplos devem ser adotados com cautela. Pacientes seguindo uma terapia com um regime com somente três análogos de nucleosídeos devem ser monitorados cuidadosamente e uma modificação no tratamento deve ser analisada.

Manejo Integral para Reduzir o Risco de Adquirir HIV-1

Usar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para profilaxia pré-exposição somente como parte de uma estratégia abrangente de prevenção que inclua outras medidas preventivas, como práticas sexuais mais seguras, pois entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila nem sempre é efetivo em prevenir a aquisição de HIV-1 [vide Resultados de Eficácia (2)].

- Aconselhar indivíduos não infectados sobre práticas sexuais mais seguras que incluam uso consistente e correto de preservativos, conhecimento da sua situação sobre o HIV-1 e a do(a)(s) seu(ua)(s) parceiro(a)(s) e realizar testes regularmente para outras infecções transmissíveis sexualmente que possam facilitar a transmissão do HIV-1 (como sífilis e gonorreia).
- Informar indivíduos não infectados sobre, e apoiar seus esforços na redução do comportamento sexual de risco.

Usar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para reduzir o risco de adquirir HIV-1 somente em indivíduos comprovadamente HIV negativos

Substituições de resistência ao HIV-1 podem emergir em indivíduos com infecção não detectada pelo HIV-1 que estejam tomando somente entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, pois entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila isoladamente não constitui um regime de tratamento completo para HIV-1 [vide Características Farmacológicas (3)]; portanto, deve-se tomar cuidado para minimizar exposição ao fármaco em indivíduos infectados pelo HIV.

- Muitos testes para HIV-1, como os testes rápidos, detectam anticorpos anti-HIV e podem não identificar HIV-1 durante o estágio agudo da infecção. Antes de iniciar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP, avaliar indivíduos



soronegativos para sinais ou sintomas atuais ou recentes compatíveis com infecção viral aguda (p. ex., sexo sem proteção, ou rompimento do preservativo durante sexo com um parceiro infectado pelo HIV-1) que possa ter ocorrido durante o mês anterior.

- Se sintomas clínicos compatíveis com infecção viral aguda estiverem presentes e houver suspeita de exposições recentes (< 1 mês), retardar o início de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP em pelo menos um mês e reconfirmar a situação de infecção pelo HIV-1 ou usar um teste aprovado para diagnosticar infecção pelo HIV-1, incluindo infecção aguda ou primária pelo HIV-1.
- Enquanto usar entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP, testes de rastreamento para o HIV-1 devem ser repetidos pelo menos a cada 3 meses e após diagnósticos de qualquer infecção sexualmente transmissível. Alguns indivíduos, como por exemplo, adolescentes, podem se beneficiar de visitas e aconselhamentos mais frequentes [Vide seção Advertências e Precauções (5) – Uso em idosos, crianças e outros grupos de riscos].
- Se sintomas compatíveis com infecção aguda pelo HIV-1 se desenvolverem após um evento com potencial para exposição, a PrEP deve ser interrompida até que seja confirmada a situação negativa de infecção com uso de um teste capaz de diagnosticar HIV-1, incluindo infecção aguda ou primária pelo HIV-1.

Aconselhar indivíduos não infectados a aderirem estritamente ao esquema recomendado de administração de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. A eficácia de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em reduzir o risco de adquirir HIV-1 se correlaciona fortemente com a adesão, como demonstrado por níveis mensuráveis do fármaco em ensaios clínicos [vide Resultados de Eficácia (2)], Características farmacológicas (3) – microbiologia e Advertências e Precauções (5) – Uso em idosos, crianças e outros grupos de riscos)].

TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

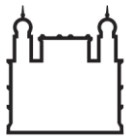
Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Entricitabina: nos estudos de carcinogenicidade em longo prazo da entricitabina, não foram encontrados aumentos na incidência de tumores relacionados ao medicamento em camundongos sob doses de até 750 mg/kg/dia (26 vezes o equivalente à exposição sistêmica humana à dose terapêutica de 200 mg/dia) ou em ratos sob doses de até 600 mg/kg/dia (31 vezes o equivalente à exposição sistêmica humana à dose terapêutica).

A entricitabina não foi genotóxica no ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames), na indução de linfoma nos ratos ou no teste do micronúcleo em camundongos.

A entricitabina não afetou a fertilidade dos ratos machos em exposições de aproximadamente 140 vezes, nem dos camundongos machos e fêmeas em exposições (AUC) aproximadamente 60 vezes mais elevadas do que em humanos, tendo em conta a dose diária recomendada de 200 mg. A fertilidade foi normal na ninhada de camundongos expostos diariamente antes do nascimento (*in utero*) até a maturidade sexual sob exposições diárias (AUC) de, aproximadamente, 60 vezes mais elevadas do que em humanos, tendo em conta a dose diária recomendada de 200 mg.

Fumarato de tenofovir desoproxila: estudos de longo prazo em ratos e camundongos para avaliação da carcinogenicidade oral do fumarato de tenofovir desoproxila foram feitos sob exposições de aproximadamente 16 vezes (camundongos) e 5 vezes (ratos) em relação aos níveis observados em humanos na dose terapêutica para a infecção pelo HIV-1. Na dose mais alta em camundongos fêmeas, aumentaram os adenomas hepáticos, quando submetidos à exposição 16 vezes superior à dos humanos. Em ratos, o estudo foi negativo para achados carcinogênicos sob exposições de até 5 vezes às observadas em humanos na dose terapêutica.



O fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se mutagênico no ensaio do linfoma, em camundongos, e negativo no teste de mutagenicidade bacteriana *in vitro* (teste de Ames). Num ensaio *in vivo* de micronúcleos, o fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se negativo quando administrado a camundongos machos.

Não se registraram efeitos sobre a fertilidade, comportamento de acasalamento ou desenvolvimento embrionário precoce, após a administração do fumarato de tenofovir desoproxila a ratos machos numa dose equivalente a 10 vezes a dose humana, baseada em comparações de área de superfícies corpóreas durante 28 dias antes do casamento e, para ratos fêmeas durante 15 dias antes do acasalamento até ao 7º dia de gestação. Observou-se, contudo, uma alteração do ciclo do cio nas fêmeas.

Toxicologia e/ou farmacologia animal

O tenofovir e o fumarato de tenofovir desoproxila administrados em estudos de toxicologia em ratos, cães e macacos, causou toxicidade óssea, quando expostos (baseados nas AUCs), a níveis maiores ou iguais a 6 vezes que os observados em humanos. Em macacos, a toxicidade óssea foi diagnosticada como osteomalacia. A osteomalacia observada em macacos pareceu ser reversível com a redução da dose ou interrupção do uso do tenofovir. Em ratos e cães, a toxicidade óssea se manifestou com uma redução da densidade mineral. O(s) mecanismo(s) da toxicidade óssea subjacente é (são) desconhecido(s).

Evidências de toxicidade renal foram observadas em 4 espécies animais. Elevação da creatinina sérica, ureia, glicosúria, proteinúria, fosfatúria e/ou calciúria e redução do fosfato sérico foram observados em graus variados nesses animais. Essas toxicidades foram observadas quando expostos (baseado nas AUCs) à concentrações de 2 a 20 vezes maiores que as observadas em humanos. A relação entre as anormalidades renais, particularmente a fosfatúria e a toxicidade óssea, não é conhecida.

Gravidez

Resumo do Risco

Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila foi avaliado em um número limitado de mulheres durante a gravidez e no pós-parto. Dados disponíveis em humanos e animais sugerem que entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não aumenta o risco global de defeitos congênitos importantes se comparado às taxas basais. Não há, porém, nenhum ensaio adequado e bem controlado em mulheres grávidas. Como os estudos em humanos não podem descartar a possibilidade de dano, entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila só deve ser usado durante a gravidez quando claramente necessário. Se uma mulher não infectada engravidar enquanto toma entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP, deve-se considerar cuidadosamente se o uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser mantido, levando-se em conta o potencial de risco aumentado de infecção pelo HIV-1 durante a gravidez.

Considerações Clínicas

Até julho de 2011, o *Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)* recebeu relatos prospectivos de 764 e 1219 exposições aos esquemas contendo entricitabina e tenofovir no primeiro trimestre, 321 e 455 exposições, respectivamente, no segundo trimestre, e 140 e 257 exposições, respectivamente, no terceiro trimestre. Defeitos congênitos ocorreram em 18 de 764 (2,4%) nascidos vivos para esquemas contendo entricitabina e 27 de 1219 (2,2%) nascidos vivos para esquemas contendo tenofovir (exposição no primeiro trimestre) e 10 de 461 (2,2%) nascidos vivos para esquemas contendo entricitabina e 15 de 714 (2,1%) nascidos vivos para esquemas contendo tenofovir (exposição no segundo/terceiro trimestre). Não se observou no APR associação entre entricitabina ou tenofovir e defeitos congênitos em geral.



Dados em Animais

Entricitabina: a incidência de variações e malformações fetais não aumentou nas análises de toxicidade embriofetal da entricitabina em camundongos com exposições (AUC) aproximadamente 60 vezes mais elevada e em coelhos aproximadamente 120 vezes mais elevada que em exposições humanas da dose diária recomendada.

Fumarato de tenofovir desoproxila: foram efetuados estudos sobre a função reprodutora em ratos e coelhos, com doses 14 a 19 vezes a dose humana, com base em comparações da superfície corpórea, os quais não revelaram qualquer evidência de alterações na fertilidade ou danos para o feto atribuíveis ao tenofovir.

Categoria B: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.

O medicamento entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não possui segurança e eficácia comprovadas como intervenção a casais sorodiscordantes para o HIV-1 que possuem o desejo de engravidar.

Este medicamento é contraindicado durante a amamentação devido ao risco de reações adversas ao lactente. Se não houver tratamento alternativo, a amamentação e a doação de leite materno deverão ser interrompidos.

Amamentação: como regra geral, recomenda-se que as mães infectadas pelo HIV-1 não amamentem os filhos, a fim de evitar o risco de transmissão materno infantil do HIV-1. Estudos realizados em humanos mostraram que tanto o tenofovir quanto a entricitabina são excretados no leite humano. Como os riscos de exposição de crianças a níveis baixos de entricitabina e tenofovir são desconhecidos, **as mães devem ser aconselhadas a não amamentarem, caso estejam sendo medicadas com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila**, seja durante o uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para tratamento ou para redução de risco de adquirir HIV-1.

Entricitabina

Amostras de leite materno obtidas de cinco mães infectadas pelo HIV-1 mostraram que a entricitabina é secretada no leite humano. Lactentes cujas mães estão sendo tratadas com entricitabina podem estar sob risco de desenvolver resistência viral à entricitabina. Outros riscos associados à entricitabina em crianças amamentadas pelas mães sob tratamento com entricitabina são desconhecidos.

Fumarato de tenofovir desoproxila

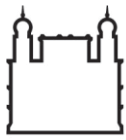
Amostras de leite materno obtidas de cinco mães infectadas pelo HIV-1 mostram que o tenofovir é secretado no leite humano. Os riscos associados ao tenofovir, incluindo o risco de resistência viral ao tenofovir, em crianças amamentadas por mães sob tratamento com fumarato de tenofovir desoproxila são desconhecidos.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em Pediatria

Tratamento da infecção pelo HIV-1

Não foram conduzidos estudos clínicos para avaliar a segurança e eficácia de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em pacientes com infecção pelo HIV-1.



Profilaxia Pré-Exposição para o HIV

A segurança e a eficácia do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a Profilaxia Pré-Exposição ao HIV-1 em adolescentes em risco com pelo menos 35 kg são suportadas por dados de estudos adequados e bem controlados de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP ao HIV-1 em adultos com dados adicionais de segurança e estudos farmacocinéticos em estudos conduzidos anteriormente com os medicamentos individuais, entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila, em adultos e em indivíduos pediátricos infectados pelo HIV-1.

Segurança, aderência e resistência foram avaliadas em um ensaio clínico aberto, de braço único (ATN113), no qual 67 adolescentes homens que praticam sexo com homens não infectados pelo HIV sob-risco receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila uma vez por dia para a PrEP ao HIV-1. A idade média dos indivíduos foi de 17 anos (variação de 15 a 18 anos); 46% eram hispânicos, 52% negros e 37% brancos. O perfil de segurança do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila no ATN113 foi semelhante ao observado nos ensaios da PrEP ao HIV-1 em adultos (ver seção Reações adversas (9)).

No estudo ATN113, a soroconversão do HIV-1 ocorreu em 3 indivíduos. Os níveis de difosfato de tenofovir em testes de sangue seco indicaram que esses indivíduos tinham baixa aderência. Não foram detectadas substituições de resistência ao HIV-1 associadas ao tenofovir ou à entricitabina em vírus isolados dos 3 indivíduos soroconvertidos [ver Características Farmacológicas (3) - Microbiologia].

A aderência ao medicamento do estudo, conforme demonstrado pelos níveis de difosfato de tenofovir nos testes de mancha seca, diminuiu acentuadamente após a semana 12, logo que os indivíduos mudaram de visitas mensais para trimestrais, sugerindo que os adolescentes podem beneficiar de visitas e aconselhamento mais frequentes.

Uso em Geriatria

Os ensaios clínicos de EMTRIVA® ou VIREAD® não incluíram um número suficiente de indivíduos com mais de 65 anos para determinar se a sua resposta é diferente da dos indivíduos mais jovens. Regra geral, a dose deve ser cuidadosamente selecionada para pacientes idosos, tendo em vista a maior frequência de redução da função hepática, renal ou cardíaca e a existência de doenças concomitantes ou outra terapêutica.

Pacientes com Insuficiência Renal

Tratamento da Infecção pelo HIV-1

O intervalo de dosagem do entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser modificado em pacientes adultos infectados pelo HIV com *clearance* de creatinina estimado de 30–49 mL/min. Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser administrado a pacientes com *clearance* de creatinina estimado abaixo de 30 mL/min e em pacientes com doença renal terminal que requerem diálise [vide Posologia e modo de usar (8)].

Profilaxia Pré-Exposição

Não foram conduzidos estudos clínicos com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a indicação PrEP em indivíduos não infectados pelo HIV-1 com *clearance* de creatinina estimado abaixo de 60 mL/min. Desta forma, uma vez que não há dados disponíveis para esta população, entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila só deve ser usado se os benefícios superarem os potenciais riscos. Se uma redução no *clearance* de creatinina estimado for



observada em indivíduos não infectados durante uso de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP, devem-se avaliar as causas potenciais e reanalisar os riscos potenciais e benefícios de continuação do uso [vide Posologia e Modo de Usar (8)].

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum ensaio de interação medicamentosa foi conduzido usando os comprimidos revestidos de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. Foram conduzidos ensaios de interações medicamentosas sobre a entricitabina e o fumarato de tenofovir desoproxila. Esta seção descreve interações medicamentosas clinicamente relevantes observadas com a entricitabina e o fumarato de tenofovir desoproxila [vide Características farmacológicas (3)].

Geral

Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser coadministrado com outros produtos que contenham fumarato de tenofovir desoproxila ou entricitabina, ou com outros produtos que contenha tenofovir alafenamida, lamivudina, ou adefovir dipivoxil.

Didanosina

A administração concomitante de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com didanosina deve ser feita com cautela. Os pacientes que receberem esta associação devem ser monitorados de perto para as reações adversas relacionadas à didanosina. A didanosina deve ser interrompida nos pacientes que apresentarem reações adversas relacionadas à didanosina.

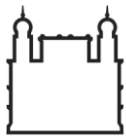
Quando o fumarato de tenofovir desoproxila foi administrado com a didanosina, a $C_{máx}$ e a AUC da didanosina aumentaram significativamente [vide Características farmacológicas (3)]. O mecanismo desta interação é desconhecido. Concentrações mais elevadas de didanosina poderiam potencializar reações adversas associadas à didanosina, incluindo pancreatite e neuropatia. Supressão das contagens de células CD4+ foi observada em pacientes recebendo tenofovir DF com didanosina em uma dose diária de 400 mg.

Em pacientes que pesam mais de 60 kg, a dose de didanosina deve ser reduzida para 250mg quando administrada concomitantemente com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila. Não há dados disponíveis que apoiem um ajuste na dose de didanosina para pacientes que pesem menos de 60 kg. Quando entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila for coadministrado com Videx com revestimento gastrorresistente, deve-se estar em jejum ou ingerir uma refeição leve (com menos de 400 kcal, 20% de gordura).

Inibidores da Protease do HIV-1

O tenofovir diminui a AUC e a $C_{mín}$ do atazanavir [vide Características Farmacológicas (3)]. Quando coadministrado com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, recomenda-se que o atazanavir 300 mg seja associado ao ritonavir 100 mg. Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser coadministrado com atazanavir sem ritonavir.

Demonstrou-se que o lopinavir/ritonavir, o atazanavir coadministrado com ritonavir e o darunavir coadministrado com ritonavir aumentam as concentrações do tenofovir [vide Características Farmacológicas (3)]. O fumarato de tenofovir desoproxila é um substrato dos transportadores glicoproteína P (Pgp) e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). Quando o fumarato de tenofovir desoproxila é coadministrado com um inibidor destes transportadores, pode ocorrer aumento na absorção. Pacientes recebendo entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila juntamente com lopinavir/ritonavir, atazanavir reforçado com ritonavir ou darunavir reforçado com ritonavir devem ser monitorados para reações adversas relacionadas ao tenofovir. Entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser interrompido nos pacientes que apresentarem reações adversas relacionadas ao tenofovir.



Agentes antivirais para Hepatite C

A coadministração de fumarato de tenofovir desoproxila, ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mostrou um aumento da exposição ao tenofovir (veja item Farmacologia Clínica).

Pacientes que receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir, velpatasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir devem ser monitorados para reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila.

Pacientes que receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir sem um inibidor de protease do HIV-1/ ritonavir ou em combinação com inibidor de protease do HIV-1/cobicistate devem ser monitorados para reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila.

Pacientes que receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir e um inibidor de protease do HIV-1/ ritonavir ou em combinação com inibidor de protease do HIV-1/cobicistate deve se considerar uma terapia alternativa para o vírus da hepatite C ou terapia antirretroviral, uma vez que a segurança do aumento das concentrações do fumarato de tenofovir desoproxila não foi estabelecida. Se a coadministração for necessária, as reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila devem ser monitoradas.

Medicamentos que afetam a função renal

A entricitabina e o tenofovir são primariamente excretados pelos rins através da filtração glomerular e por secreção tubular ativa [vide Características farmacológicas (3)]. Não foram observadas interações medicamentosas devidas à competição pela excreção renal; contudo, a coadministração de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa pode elevar as concentrações de entricitabina, tenofovir e/ou do fármaco coadministrado. Alguns exemplos incluem, mas não estão limitados a: aciclovir, adefovir dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglicosídeos (p. ex., gentamicina), e dose elevada ou múltiplos AINEs [vide Advertências e Precauções (5)]. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações de entricitabina e/ou tenofovir.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

- Conservar o produto em temperatura (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.
- Prazo de validade: 18 meses a partir da data de fabricação indicada na embalagem.
- **Depois de aberto, este medicamento pode ser utilizado em 30 dias.**

Características Físicas e Organolépticas:

Os comprimidos revestidos de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila possuem aspecto liso e coloração azul e estão disponíveis em frascos com 30 comprimidos.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Mantenha o frasco bem fechado. Não use o selo de proteção da embalagem estiver violado ou faltante.



Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose Recomendada para Tratamento da Infecção pelo HIV-1

A dose recomendada de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila é de um comprimido revestido (contendo 200 mg de entricitabina e 300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila) uma vez ao dia por via oral, com ou sem alimentos.

Dose Recomendada para Profilaxia Pré-Exposição

A dose de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em adultos e adolescentes, a partir de 15 anos e com peso corporal igual ou maior a 35 kg, não infectados pelo HIV-1 é um comprimido (contendo 200mg de entricitabina e 300mg de fumarato de tenofovir desoproxila) uma vez ao dia por via oral com ou sem alimento.

A dose de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila deve ser tomada todos os dias pelo tempo em que um adulto ou adolescente não infectado permanecer no risco de exposição à infecção pelo HIV-1.

Ajuste da dose para insuficiência renal

Tratamento da Infecção pelo HIV-1

Aumentos significativos na exposição ao medicamento ocorreram quando EMTRIVA® ou VIREAD® foram administrados a sujeitos com insuficiência renal moderada a grave [vide bula do EMTRIVA® ou VIREAD®]. Portanto, ajustar o intervalo de dosagem de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 com *clearance* de creatinina basal 30–49 mL/min seguindo as recomendações na Tabela 7. Estas recomendações de intervalos na dosagem baseiam-se na modelagem dos dados farmacocinéticos de dose única em indivíduos não infectados pelo HIV. A segurança e a eficácia destas recomendações de ajuste de intervalo entre as doses ainda não foram avaliadas clinicamente, em pacientes com insuficiência renal moderada, portanto, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser cuidadosamente monitoradas nestes pacientes [vide Advertências e Precauções (5)].

Não é necessário ajustar a dose para pacientes infectados pelo HIV-1 com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina 50–80 mL/min). Deve ser realizado o monitoramento rotineiro do *clearance* de creatinina estimado, fósforo sérico, glicose urinária, e proteína urinária em todos os indivíduos com insuficiência renal leve [vide Advertências e Precauções (5)].

Tabela 7 Ajuste na posologia para pacientes com alterações no *clearance* de creatinina

| | Clearance de creatinina (mL/min) ^a | | |
|----------------------------------|---|-----------------|--|
| | ≥50 | 30–49 | <30 (Incluindo pacientes que necessitam hemodiálise) |
| Intervalo de dosagem recomendado | A cada 24 horas | A cada 48 horas | entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser administrado. |

a. Cálculo baseado no peso corpóreo ideal (magro)

Profilaxia Pré-Exposição



Não foram conduzidos estudos clínicos com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para a indicação PrEP em indivíduos não infectados pelo HIV-1 com *clearance* de creatinina estimado abaixo de 60 mL/min. Desta forma, uma vez que não há dados disponíveis para esta população, entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila só deve ser usado se os benefícios superarem os potenciais riscos. [vide Advertências e Precauções (5)].

Deve-se monitorar rotineiramente o *clearance* de creatinina estimado, fósforo sérico, glicose urinária, e proteína urinária em todos os indivíduos com insuficiência renal leve. Se uma redução no *clearance* de creatinina estimado for observada em indivíduos não infectados enquanto estiverem usando entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila para PrEP, devem-se avaliar as causas potenciais e reanalisar os riscos e benefícios potenciais da continuação do uso [vide Advertências e Precauções (5)].

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são discutidas em outras seções da bula:

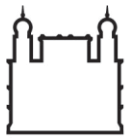
- Acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose [vide Advertências e Precauções (5)].
- Exacerbações graves e agudas da hepatite B [vide Advertências e Precauções (5)].
- Nova incidência ou agravamento de insuficiência renal [vide Advertências e Precauções (5)].
- Efeitos ósseos do fumarato de tenofovir desoproxila [vide Advertências e Precauções (5)].
- Síndrome da reconstituição imune [vide Advertências e Precauções (5)].

- Resumo das reações adversas de Estudos Clínicos e experiência pós-comercialização em pacientes infectados pelo HIV-1

As reações adversas consideradas no mínimo, como possivelmente relacionadas ao tratamento com entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila, provenientes de estudos clínicos e experiência pós-comercialização em pacientes infectados pelo HIV-1, encontram-se descritas na Tabela 8, abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequências. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco comuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ou raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

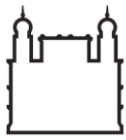
Tabela 8. Resumo tabulado das reações adversas associadas aos componentes individuais de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila baseado em estudo clínico e experiência pós-comercialização

| Frequência | Entricitabina | Fumarato de tenofovir desoproxila |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|
| Distúrbios do sangue do sistema linfático: | | |
| Comum: | neutropenia, anemia ² | |
| Distúrbios do sistema imunológico: | | |
| Comum: | reação alérgica | |
| Desconhecida ³ : | | reação alérgica |



| | | |
|--|---|---|
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição: | | |
| Comum: | hiperglicemia, hipertrigliceridemia | |
| Desconhecida ³ : | | acidez láctica, hipocalcemia ¹ , hipofosfatemia ¹ |
| Distúrbios psiquiátricos: | | |
| Comum: | insônia, sonhos anormais | |
| Distúrbios do sistema nervoso: | | |
| Muito comum: | dor de cabeça | tonturas |
| Comum: | tonturas | |
| Distúrbios gastrointestinais: | | |
| Muito comum: | diarreia, náusea | Diarreia, vômitos, náuseas |
| Comum: | Elevação da amilase, elevação da lipase sérica, vômito, dor abdominal, dispepsia | flatulência |
| Desconhecida ³ : | | pancreatite, dor abdominal, aumento da amilase |
| Distúrbios hepatobiliares: | | |
| Comum: | elevação da aspartato aminotransferase sérica (AST ou TGO) e/ou da alanina aminotransferase (ALT ou TGP), hiperbilirrubinemia | |
| Desconhecida ³ : | | esteatose hepática, hepatite, aumento das transaminases mais comuns TGO, TGP ou gama GT) |
| Distúrbios respiratórios, torácicos ou mediastino | | |
| Desconhecida ³ : | | dispneia |
| Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos: | | |
| Comum: | erupção cutânea vesículo bulhosa, erupção pustular, erupção maculopapular, erupção cutânea, prurido, urticária, descoloração cutânea ⁴ | |
| Desconhecida ³ : | | angiodema, erupção cutânea |
| Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos: | | |
| Muito comum: | elevação da creatinoquinase | |
| Desconhecida ³ : | | rabdomiólise ¹ , osteomalácia (manifestada como dores ósseas e contribuindo infrequentemente para fraturas) ¹ , fraqueza muscular, miopatia ¹ |
| Distúrbios renais e urinários: | | |
| Desconhecida ³ : | | insuficiência renal (aguda e crônica), necrose tubular aguda, tubulopatia renal proximal incluindo síndrome de Fanconi nefrite (incluindo nefrite intersticial aguda), diabetes insípida nefrogênica, aumento da creatinina, proteinúria. |
| Distúrbios gerais e alterações no local de administração: | | |
| Comum | dor, astenia | |
| Desconhecida ³ : | | astenia |

5. Esta reação adversa pode ocorrer como consequência de tubulopatia renal proximal. Não se considera associada de forma causal ao fumarato de tenofovir desopoxila na ausência desta condição.
6. Anemia não foi identificada como reação adversa à entricitabina em adultos. Anemia foi comum quando entricitabina foi administrada em pacientes pediátricos.



7. As reações adversas nesta categoria de frequência foram identificadas durante o uso após aprovação do fumarato de tenofovir desoproxila. Uma vez que estes eventos foram reportados voluntariamente a partir de uma população de tamanho desconhecido, a estimativa da frequência não pode ser feita e por isso foi atribuído como frequência “desconhecida”.
8. Descoloração da pele (aumento da pigmentação) foi muito comum quando entricitabina foi administrada em uso pediátrico.

Reações Adversas na Experiência de Ensaios Clínicos em Sujeitos Adultos Não Infectados pelo HIV-1

Nenhuma reação adversa nova à entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila foi identificada em dois ensaios clínicos randomizados placebo-controlados (iPrEx, *Partners* PrEP) nos quais 2830 adultos não infectados pelo HIV-1 receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila uma vez ao dia para profilaxia pré-exposição. Os sujeitos foram seguidos por uma média de 71 semanas e 87 semanas, respectivamente. Estes ensaios incluíram indivíduos negativos para o HIV com variação de idade de 18 a 67 anos. O ensaio iPrEx incluiu apenas indivíduos do sexo masculino ou mulheres transexuais da raça hispânica/latina (72%), branca (18%), negra (9%) e asiática (5%). O ensaio *Partners* PrEP incluiu tanto indivíduos do sexo masculino (61-64% ao longo dos grupos de tratamento) e do sexo feminino do Quênia e de Uganda.

Ensaios Clínicos em Adolescentes

Em um ensaio clínico aberto, de braço único (ATN113), no qual 67 adolescentes (15 a 18 anos) homens que praticam sexo com homens receberam entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila uma vez por dia para a PrEP ao HIV-1, o perfil de segurança de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila foi semelhante ao observado em adultos. A duração mediana da exposição ao entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila foi de 47 semanas [ver seção Advertências e Precauções (5) – Uso em Idosos, crianças e outras populações de risco].

No ensaio ATN113, a DMO mediana aumentou desde o início até a semana 48, + 2,58% para a coluna lombar e + 0,72% para o total do corpo. Um indivíduo apresentou perda de DMO corporal total significativa (maior ou igual a 4%) na Semana 24. As mudanças medianas dos escores Z da DMO na linha de base foram de 0,0 para a coluna lombar e de -0,2 para o corpo total na Semana 48. Três indivíduos apresentaram uma piora (alteração de > -2 para ≤ -2) da linha de base em seus escores Z da DMO da coluna lombar ou do corpo total na Semana 24 ou 48. A interpretação desses dados, entretanto, pode ser limitada pela baixa taxa de adesão ao entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila até a Semana 48.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, o paciente deve ser monitorado para detecção de toxicidade, devendo ser instituída terapêutica de suporte, se necessário.

Entricitabina: os dados clínicos disponíveis da utilização de doses superiores à dose terapêutica de entricitabina são limitados. Em um estudo de farmacologia clínica, foram administradas



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



doses únicas de entricitabina 1200 mg a 11 sujeitos. Não foram relatadas reações adversas graves.

O tratamento por hemodiálise remove aproximadamente 30% da dose de entricitabina em um período de diálise de 3 horas, começando dentro de 1,5 hora após a administração de entricitabina (taxa de fluxo sanguíneo de 400 mL/min e uma taxa de fluxo do dialisado de 600 mL/min). Desconhece-se se a entricitabina pode ser removida por diálise peritoneal.

Fumarato de tenofovir desopoxila: os dados clínicos disponíveis sobre a utilização de doses superiores à dose terapêutica de fumarato de tenofovir desopoxila 300 mg são limitados. Em um ensaio, 600 mg de fumarato de tenofovir desopoxila foram administrados oralmente a 8 sujeitos por 28 dias, e não foram relatadas reações adversas graves. Desconhecem-se os efeitos de doses mais elevadas.

O tenofovir é eficientemente removido por hemodiálise, com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Depois de uma dose única de 300 mg de fumarato de tenofovir desopoxila, uma sessão de hemodiálise de quatro horas removeu aproximadamente 10% da dose administrada de tenofovir.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1063.0150

Responsável Técnico: Rodrigo Fonseca da Silva Ramos - CRF-RJ 10015

Registrado por:

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Av. Brasil, 4365 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.781.055/0001-35

Fabricado por:

Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S. A.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 100,

Jardim São Paulo - Taboão da Serra - SP

Embalado por:

Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 – Rio de Janeiro – RJ

Indústria Brasileira



SAC: 0800 024 1692

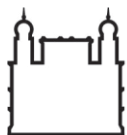
sac.far@fiocruz.br

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**



**Histórico de alteração da bula**

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|--|-------------------|--|------------------|--|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 20/05/2019 | ----- | 10459- GENÉRICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula-RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | 200 + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 |
| 20/04/2021 | ----- | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 20/05/2019 | 0443893191 | 10459- GENÉRICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula-RDC 60/12 | 20/05/2019 | 9. REAÇÕES ADVERSAS | VPS | 200 + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 200 MG+300MG COM REV CX 50 FR PLAS OPC X 30 |
| 17/06/2021 | ----- | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 20/04/2021 | 1515221219 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 20/04/2021 | I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 1.2 Profilaxia Pré- Exposição 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - Estudos clínicos 3. CARACTERÍSTIC AS FARMACOLÓGIC AS - Pacientes pediátricos - Tabela 5 e 6: Interações medicamentosas 4. CONTRAINDICAÇ ÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO | VP/VPS | 200 + 300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 200 MG+300MG COM REV CX 50 FR PLAS OPC X 30 |



| | | | | | | | | | |
|------------|-------|--|------------|------------|--|------------|--|--------|--|
| | | | | | | | 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOS AS - Agentes antivirais para Hepatite C 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS | | |
| 24/09/2021 | ----- | 10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/06/2021 | 2349228215 | 10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/04/2021 | III - DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 200 MG+300MG COM REV CX 50 FR PLAS OPC X 30 |
| 31/03/2022 | ----- | 10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 24/09/2021 | 3781450210 | 10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 24/09/2021 | APRESENTAÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMEN TO DO MEDICAMENTO III - DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 200 MG+300MG COM REV CX 50 FR PLAS OPC X 30 |
| 05/07/2023 | ----- | 10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 14/06/2023 | 0600983232 | 10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE | 14/06/2023 | COMPOSIÇÃO | VP/VPS | 200 MG+300MG COM REV CX 50 FR PLAS OPC X 30 |
| 15/03/2024 | ----- | 10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/07/2023 | 0692308237 | 10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/07/2023 | APRESENTAÇÃO III - DIZERES LEGAIS | VP/VPS | (200,0 + 300,0) MG COM REV CX 35 FR PLAS PE OPC X 30 (200,0 + 300,0) MG COM REV CX 50 FR PLAS PE OPC X 30 |