

1. NOME DO MEDICAMENTO

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina e 245 mg de tenofovir disoproxil (equivalente a 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato ou 136 mg de tenofovir).

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém 10,4 mg de lactose (sob a forma de mono-hidrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película, de cor verde, em forma de cápsula, com as dimensões 20 mm x 10 mm, gravado num lado com “GSI” e no outro lado com o número “1” envolvido por uma caixa quadrada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Stribild é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) em adultos com 18 anos ou mais, sem terapêutica antirretroviral prévia ou com infeção por VIH-1 sem mutações conhecidas associadas a resistência a qualquer um dos três agentes antirretrovirais de Stribild (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Stribild é também indicado para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em adolescentes com idade compreendida entre 12 e < 18 anos, com peso ≥ 35 kg, com infeção por VIH-1 sem mutações conhecidas associadas a resistência a qualquer um dos três agentes antirretrovirais de Stribild e que desenvolveram toxicidades que impossibilitam a utilização de outros regimes que não contêm tenofovir disoproxil (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, que pesam, pelo menos, 35 kg: um comprimido, uma vez por dia, com alimentos.

Se um doente se esquecer de uma dose de Stribild no período de 18 horas após a hora em que é habitualmente tomada, o doente deve tomar Stribild com alimentos logo que for possível e continuar com o esquema de toma normal. Se um doente se esquecer de uma dose de Stribild e tiverem decorrido mais de 18 horas e estiver quase na hora de tomar a próxima dose, o doente não deve tomar a dose esquecida e continuar simplesmente com o esquema de toma habitual.

Se o doente vomitar no espaço de 1 hora após tomar Stribild, deve tomar outro comprimido.

Populações especiais

Idosos

Não existem dados disponíveis que possibilitem recomendar uma dose para doentes com idade superior a 65 anos (ver secções 4.4 e 5.1). Stribild deve ser administrado com precaução em doentes idosos (ver secção 4.4).

Adultos com compromisso renal

Stribild não deve ser iniciado em doentes com uma depuração da creatinina inferior a 70 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2). Ver secção 4.4 relativamente ao início de Stribild em doentes com depuração da creatinina inferior a 90 ml/min.

Stribild deve ser interrompido se a depuração da creatinina diminuir para valores inferiores a 50 ml/min durante o tratamento com Stribild, dado que é necessário um ajuste do intervalo entre doses para a emtricitabina e o tenofovir disoproxil e isto não pode ser efetuado com o comprimido de associação de dose fixa (ver secções 4.4 e 5.2). Ver secção 4.4 relativamente a doentes com uma depuração da creatinina que diminui para menos de 70 ml/min durante o tratamento com Stribild.

Doentes pediátricos com compromisso renal

A utilização de Stribild não é recomendada em doentes pediátricos com menos de 18 anos de idade com compromisso renal (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico de Stribild em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh). Stribild não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Portanto, a utilização de Stribild não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Em caso de interrupção do tratamento com Stribild em doentes coinfectados pelo VIH e pelo vírus da hepatite B (VHB), estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para detetar evidências de exacerbação de hepatite (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Stribild em crianças com menos de 12 anos de idade ou com um peso < 35 kg não foram estabelecidas (ver secção 5.2).

Modo de administração

Os comprimidos de Stribild devem ser tomados por via oral, uma vez por dia, com alimentos (ver secção 5.2). O comprimido revestido por película não deve ser mastigado ou esmagado.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes que tenham interrompido previamente o tratamento com tenofovir disoproxil devido a toxicidade renal, com ou sem reversão dos efeitos pós-interrupção.

A coadministração está contraindicada com medicamentos que sejam muito dependentes do CYP3A para a depuração e para os quais elevadas concentrações plasmáticas estejam associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais. Deste modo, Stribild não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que incluam, mas não se limitam aos seguintes (ver secção 4.5):

- antagonistas dos recetores adrenérgicos alfa-1: alfuzosina

- antiarrítmicos: amiodarona, quinidina
- derivados da cravagem: di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina
- agentes de motilidade gastrointestinal: cisaprida
- inibidores da HMG Co-A redutase: lovastatina, sinvastatina
- neuroléuticos/antipsicóticos: pimozida, lurasidona
- inibidores da PDE-5: sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar
- sedativos/hipnóticos: midazolam administrado por vial oral, triazolam

A coadministração está contraindicada com medicamentos que sejam indutores fortes do CYP3A devido à potencial perda de resposta virológica e possível resistência a Stribild. Deste modo, Stribild não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que incluam, mas não se limitam aos seguintes (ver secção 4.5):

- anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- antimicobacterianos: rifampicina
- produtos à base de plantas: hipericão (*Hypericum perforatum*)

A coadministração com dabigatrano etexilato, um substrato da glicoproteína-P (P-gp), é contraindicada (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos renais e ósseos em adultos

Efeitos renais

A emtricitabina e o tenofovir são eliminados principalmente pelo rim, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Têm sido notificados casos de insuficiência renal, compromisso renal, creatinina elevada, hipofosfatemia e tubulopatia proximal (incluindo síndrome de Fanconi) com a utilização de tenofovir disoproxil (ver secção 4.8).

Existem atualmente dados insuficientes para determinar se a coadministração de tenofovir disoproxil e cobicistate está associada a um maior risco de reações adversas renais em comparação com regimes que incluam tenofovir disoproxil sem cobicistate.

Os doentes que tenham interrompido previamente o tratamento com tenofovir disoproxil devido a toxicidade renal, com ou sem reversão dos efeitos pós-interrupção, não devem ser tratados com Stribild (ver secção 4.3).

Monitorização renal

Antes do início do tratamento com Stribild

A depuração da creatinina deve ser calculada e a glucose na urina e proteínas na urina devem ser determinadas em todos os doentes. Stribild não deve ser iniciado em doentes com uma depuração da creatinina < 70 ml/min. Recomenda-se que Stribild não seja iniciado em doentes com uma depuração da creatinina < 90 ml/min, a menos que, após revisão das opções de tratamento disponíveis, se considere que Stribild é o tratamento preferido para o doente individual.

Durante o tratamento com Stribild

A depuração da creatinina, fosfato sérico, glucose na urina e proteínas na urina devem ser monitorizadas em intervalos de quatro semanas, durante o primeiro ano, e depois em intervalos de três meses durante a terapêutica com Stribild. Nos doentes em risco de compromisso renal, é necessária uma monitorização mais frequente da função renal.

O cobicistate inibe a secreção tubular da creatinina e pode causar aumentos moderados da creatinina sérica e diminuições moderadas da depuração da creatinina (ver secção 4.8). Os doentes que tenham um aumento confirmado da creatinina sérica superior a 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl), em relação aos valores basais, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à segurança renal.

Consulte também *Coadministração com outros medicamentos* abaixo.

Controlo renal

Se o fosfato sérico for < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) ou a depuração da creatinina diminuir para valores < 70 ml/min, a função renal deve ser reavaliada dentro de uma semana, incluindo determinações das concentrações da glucose e potássio no sangue e da glucose na urina (ver secção 4.8). Recomenda-se que Stribild seja interrompido em doentes com uma depuração da creatinina que diminua para < 70 ml/min enquanto estiverem em tratamento, a menos que se considere que o benefício potencial desta associação de agentes antirretrovirais para o doente individual supera os riscos possíveis da continuação da terapêutica. A interrupção do tratamento com Stribild também deve ser considerada em caso de declínio progressivo da função renal nos casos em que não foi identificada qualquer outra causa.

Stribild deve ser interrompido em doentes com uma depuração da creatinina confirmada que diminua para valores < 50 ml/min (dado que os ajustes do intervalo entre doses necessários não são possíveis utilizando este comprimido de associação de dose fixa) ou com diminuição do fosfato sérico para níveis < 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) (ver secções 4.2 e 5.2).

Efeitos ósseos

As anomalias ósseas, tais como osteomalacia, que podem manifestar-se como dor óssea persistente ou agravada e que podem contribuir infrequentemente para fraturas, podem ser associadas a tubulopatia renal proximal induzida por tenofovir disoproxil (ver secção 4.8).

No estudo de Fase 3 GS-US-236-0103, a DMO foi avaliada num subconjunto não aleatório de 120 indivíduos (grupo de Stribild n = 54; grupo de atazanavir potenciado com ritonavir (ATV/r) mais emtricitabina (FTC)/tenofovir disoproxil n = 66). As diminuições médias em percentagem da DMO desde o início do estudo até à semana 144 no grupo de Stribild foram comparáveis ao grupo de ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil na coluna lombar (respetivamente, -1,43% *versus* -3,68%) e na anca (respetivamente, -2,83% *versus* -3,77%). Nos estudos de Fase 3 GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103, ocorreram fraturas ósseas em 27 indivíduos (3,9%) no grupo de Stribild, em 8 indivíduos (2,3%) no grupo de EFV/FTC/tenofovir disoproxil e em 19 indivíduos (5,4%) no grupo de ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

Foram observadas diminuições da densidade mineral óssea (DMO) com tenofovir disoproxil em estudos clínicos controlados e aleatorizados com duração de até 144 semanas em doentes infetados pelo VIH ou VHB. Estas diminuições da DMO geralmente melhoraram após a interrupção do tratamento.

Noutros estudos (prospetivo e transversal), as diminuições mais pronunciadas da DMO foram observadas em doentes tratados com tenofovir disoproxil como parte de um regime contendo um inibidor da protease potenciado. De modo geral, face às anomalias ósseas associadas a tenofovir disoproxil e às limitações dos dados a longo prazo sobre o impacto de tenofovir disoproxil na saúde óssea e no risco de fraturas, devem considerar-se regimes de tratamento alternativos em doentes com osteoporose ou com história de fraturas ósseas.

Se se suspeitar de anomalias ósseas, ou caso estas sejam detetadas, deve recorrer-se a consulta apropriada.

Efeitos renais e ósseos na população pediátrica

Existem incertezas associadas aos efeitos a longo prazo da toxicidade óssea e renal do tenofovir disoproxil. Além disso, a reversibilidade da toxicidade renal não pode ser completamente verificada. Por conseguinte, recomenda-se uma abordagem multidisciplinar para ponderar adequadamente, caso a caso, o equilíbrio benefício/risco do tratamento, decidir acerca da monitorização apropriada durante o tratamento (incluindo a decisão de suspender o tratamento) e considerar a necessidade de suplementação.

Efeitos renais

Foram notificadas reações adversas renais consistentes com tubulopatia renal proximal em doentes pediátricos com infeção pelo VIH-1, com idade compreendida entre 2 e < 12 anos, num estudo clínico de tenofovir disoproxil (GS-US-104-0352) (ver secções 4.8 e 5.1).

Monitorização renal

A função renal (depuração da creatinina e glucose na urina e proteínas na urina) deve ser avaliada antes do início do tratamento, e a depuração da creatinina, fosfato sérico, glucose na urina e proteínas na urina devem ser monitorizados durante o tratamento tal como nos adultos com infeção pelo VIH-1 (ver acima).

Controlo renal

Se o fosfato sérico for < 0,96 mmol/l (3,0 mg/dl) em qualquer doente pediátrico em tratamento com Stribild, a função renal deve ser reavaliada dentro de uma semana, incluindo determinações das concentrações da glucose e potássio no sangue e da glucose na urina (ver secção 4.8, tubulopatia proximal). Se se suspeitar de anomalias renais, ou caso estas sejam detetadas, deve recorrer-se a consulta com um nefrologista para se considerar a interrupção do tratamento. A interrupção do tratamento com Stribild também deve ser considerada em caso de declínio progressivo da função renal nos casos em que não foi identificada qualquer outra causa. Tal como para os adultos, os adolescentes que tenham um aumento confirmado da creatinina sérica superior a 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl), em relação aos valores iniciais, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à segurança renal (ver acima).

Coadministração e risco de toxicidade renal

Aplicam-se as mesmas recomendações que nos adultos (ver Coadministração com outros medicamentos abaixo).

Compromisso renal

A utilização de Stribild não é recomendada em doentes pediátricos com compromisso renal (ver secção 4.2).

Stribild não deve ser iniciado em doentes pediátricos com compromisso renal e deve ser interrompido em doentes pediátricos que desenvolvam compromisso renal durante a terapêutica com Stribild.

Efeitos ósseos

O tenofovir disoproxil pode causar uma diminuição da DMO. Os efeitos das alterações na DMO associadas ao tenofovir disoproxil sobre a saúde óssea a longo prazo e sobre o risco futuro de fraturas são incertos (ver secção 5.1).

Num estudo clínico de doentes com infeção pelo VIH-1 sem experiência terapêutica prévia, com idade compreendida entre 12 e < 18 anos (N=50), foram observadas pequenas diminuições nos índices Z médios da DMO após o tratamento com Stribild (ver secção 4.8).

Se se detetar ou suspeitar de anomalias ósseas em doentes pediátricos, deve recorrer-se a consulta com um endocrinologista e/ou nefrologista.

Doentes coinfectados pelo VIH e vírus da hepatite B ou C

Os doentes com hepatite crónica B ou C em tratamento com terapêutica antirretroviral têm um risco acrescido de sofrerem reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais.

Os médicos deverão consultar as normas orientadoras atuais para o tratamento do VIH para uma melhor gestão da infeção pelo VIH em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B (VHB).

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

administrado concomitantemente com outros medicamentos contendo tenofovir disoproxil, lamivudina ou adefovir dipivoxil utilizados para o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite B.

A interrupção do tratamento com Stribild em doentes coinfectados pelo VIH e VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Os doentes coinfectados pelo VIH e VHB, que interromperam o tratamento com Stribild, devem ser cuidadosamente monitorizados, com acompanhamento clínico e laboratorial durante, pelo menos, vários meses após a paragem do tratamento. Se apropriado, pode justificar-se a iniciação do tratamento da hepatite B. Em doentes com doença hepática avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada, uma vez que a exacerbação da hepatite após o tratamento pode dar origem a uma descompensação hepática.

Doença hepática

A segurança e a eficácia de Stribild não foram estabelecidas em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes. A farmacocinética de emtricitabina não foi estudada em doentes com compromisso hepático. A farmacocinética de elvitegravir, cobicistate e tenofovir foi estudada em doentes com compromisso hepático moderado. Stribild não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Não é necessário ajuste da posologia de Stribild em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh) (ver secções 4.2 e 5.2).

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, têm uma frequência aumentada de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada (TARC) e devem ser monitorizados de acordo com a prática clínica. Se nestes doentes existir evidência de agravamento da doença hepática, deve ser considerada a paragem ou interrupção do tratamento.

Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos foram com frequência transitórios. Foram notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se presentemente se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresentem sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais para utilizar a terapêutica antirretroviral em mulheres grávidas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram

observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. Os exemplos relevantes incluem a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

A ocorrência de doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune) também foi notificada no enquadramento de reativação imunológica; contudo, o tempo até ao início notificado é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Infeções oportunistas

Os doentes em tratamento com Stribild ou outra terapêutica antirretroviral podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo VIH e, por isso, devem permanecer sob observação clínica cuidadosa de médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças associadas ao VIH.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Coadministração com outros medicamentos

Stribild é indicado para utilização como regime completo para o tratamento da infeção pelo VIH-1 e não pode ser administrado com outros medicamentos antirretrovirais (ver secção 4.5).

Stribild não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos contendo tenofovir disoproxil, lamivudina ou adefovir dipivoxil utilizados para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite B ou com outros medicamentos contendo tenofovir alafenamida.

Utilização concomitante com medicamentos nefrotóxicos

A utilização de Stribild deve ser evitada concomitantemente ou pouco tempo após a utilização de medicamentos nefrotóxicos, por exemplo, aminoglicosídeos, anfotericina B, fosfarneto, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir ou interleucina-2 (também designada por aldesleucina) (ver secção 4.5). Caso seja inevitável a utilização concomitante de Stribild e agentes nefrotóxicos, a função renal deve ser monitorizada semanalmente.

Foram notificados casos de insuficiência renal aguda após o início de doses altas ou múltiplos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em doentes tratados com tenofovir disoproxil e com fatores de risco para disfunção renal. Se Stribild for coadministrado com um AINE, a função renal deve ser devidamente monitorizada.

Requisitos contraceptivos

Doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem utilizar um contraceptivo hormonal que contenha pelo menos 30 µg de etinilestradiol e drospirenona ou norgestimato como progestagénio ou devem utilizar um método de contraceção alternativo fiável (ver secções 4.5 e 4.6). A utilização de Stribild com contraceptivos orais contendo outros progestagénios deve ser evitada (ver secção 4.5). É expectável que as concentrações plasmáticas de drospirenona aumentem após a coadministração com Stribild, recomendando-se a monitorização clínica devido ao potencial desenvolvimento de hipercaliemia (ver secção 4.5).

Utilização com certos agentes antivirais contra o vírus da hepatite C

A coadministração de tenofovir disoproxil com ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir demonstrou aumentar as concentrações plasmáticas de tenofovir, especialmente quando utilizado juntamente com um regime contra o VIH contendo tenofovir disoproxil e um potenciador farmacocinético (ritonavir ou cobicistate). A segurança de tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e de um potenciador farmacocinético não foi estabelecida. Os riscos e benefícios potenciais associados à coadministração de ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir com Stribild devem ser considerados, especialmente em doentes com um maior risco de disfunção renal. Os doentes medicados com Stribild concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir devem ser monitorizados para deteção de reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil.

Idosos

Os dados sobre Stribild em doentes com idade superior a 65 anos são limitados. Os doentes idosos são mais suscetíveis de apresentar a função renal diminuída, portanto, o tratamento de doentes idosos com Stribild deve ser efetuado com precaução.

Gravidez

O tratamento com cobicistate e elvitegravir durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez demonstrou resultar em níveis mais baixos de exposição ao elvitegravir (ver secção 5.2). Os níveis de cobicistate diminuem e podem não providenciar a potenciação suficiente. A redução substancial da exposição ao elvitegravir pode resultar em falência virológica e num risco acrescido de transmissão vertical da infeção pelo VIH. Por conseguinte, a terapêutica com Stribild não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidem durante a terapêutica com Stribild devem mudar para um regime alternativo (ver secção 4.6).

Excipientes

Stribild contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uma vez que Stribild contém elvitegravir, cobicistate, emtricitabina e tenofovir disoproxil, as interações que foram identificadas com estas substâncias ativas individualmente podem ocorrer com Stribild. Stribild é indicado para utilização como regime completo para o tratamento da infeção pelo VIH-1 e não deve ser administrado com outros medicamentos antirretrovirais. Consequentemente, não é fornecida informação sobre interações medicamentosas com outros antirretrovirais (incluindo inibidores da protease e inibidores não nucleósidos da transcriptase transversa) (ver secção 4.4). Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

O cobicistate é um forte inibidor baseado no mecanismo do CYP3A e um substrato do CYP3A. O cobicistate também é um fraco inibidor do CYP2D6 e é metabolizado, em menor grau, pelo CYP2D6. Os transportadores inibidos pelo cobicistate incluem a P-gp, BCRP (*breast cancer resistance protein*), OATP1B1 e OATP1B3 (*organic anion-transporting polypeptide*).

A coadministração de Stribild com medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP3A ou pelo CYP2D6 ou que são substratos da P-gp, BCRP e OATP1B1 ou OATP1B3 podem resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, o que pode aumentar ou prolongar o seu

efeito terapêutico e as reações adversas (ver “Utilização concomitante contraindicada” e a secção 4.3). A coadministração de Stribild com medicamentos que têm metabolito(s) ativo(s) formado(s) pelo CYP3A pode resultar na diminuição da concentração plasmática deste(s) metabolito(s) ativo(s).

A coadministração de Stribild com medicamentos que inibem o CYP3A pode diminuir a depuração do cobicistate, resultando no aumento das concentrações plasmáticas de cobicistate.

O elvitegravir é um indutor modesto e pode ter o potencial de induzir o CYP2C9 e/ou as enzimas indutíveis da UGT; como tal, pode diminuir a concentração plasmática dos substratos destas enzimas. O elvitegravir é metabolizado pelo CYP3A e, em menor grau, pelo UGT1A1. Prevê-se que os medicamentos que induzem a atividade do CYP3A aumentem a depuração do elvitegravir, produzindo uma diminuição da concentração plasmática do elvitegravir a qual pode levar à perda do efeito terapêutico de Stribild e desenvolvimento de resistência (ver “Utilização concomitante contraindicada” e a secção 4.3).

Utilização concomitante contraindicada

A coadministração de Stribild e alguns medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP3A pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, o qual está associado ao potencial para reações graves e/ou potencialmente fatais como vasospasmo periférico ou isquemia (p. ex., di-hidroergotamina, ergotamina, ergometrina), miopatia, incluindo rabdomiólise (p. ex., sinvastatina, lovastatina), ou prolongamento ou aumento de sedação ou de depressão respiratória (p. ex., midazolam administrado por via oral ou triazolam). A coadministração de Stribild e de outros medicamentos metabolizados principalmente pelo CYP3A como, por exemplo, a amiodarona, quinidina, cisaprida, pimozida, lurasidona, alfuzosina e sildenafil para a hipertensão arterial pulmonar é contraindicada (ver secção 4.3).

A coadministração de Stribild e de alguns medicamentos que induzem o CYP3A como, por exemplo, o hipericão (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína pode resultar na diminuição significativa das concentrações plasmáticas de cobicistate e elvitegravir, o que pode causar perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência (ver secção 4.3).

Utilização concomitante não recomendada

Medicamentos eliminados por via renal

Uma vez que a emtricitabina e o tenofovir são excretados principalmente pelos rins, a coadministração de Stribild com medicamentos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa (ex. cidofovir) poderá aumentar as concentrações séricas da emtricitabina e do tenofovir e/ou dos medicamentos administrados concomitantemente.

A utilização de Stribild deve ser evitada concomitantemente ou pouco tempo após a utilização de medicamentos nefrotóxicos. Alguns exemplos destes medicamentos incluem, mas não se limitam a, aminoglicósidos, anfotericina B, foscarneto, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir ou interleucina-2 (também chamada aldesleucina).

Outras interações

As interações entre os componentes de Stribild e potenciais medicamentos coadministrados, estão indicadas na Tabela 1 abaixo (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”). As interações descritas baseiam-se em estudos realizados com os componentes de Stribild como agentes individuais e/ou em associação, ou são interações medicamentosas potenciais que podem ocorrer com Stribild.

Tabela 1: Interações entre os componentes individuais de Stribild e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Stribild
ANTI-INFECIOSOS		
Antifúngicos		
Cetoconazol (200 mg duas vezes por dia)/Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ As concentrações de cetoconazol e/ou de cobicistate podem aumentar com a coadministração de Stribild.	Quando administrado com Stribild, a dose diária máxima de cetoconazol não deve exceder 200 mg por dia. É necessário tomarem-se precauções e recomenda-se monitorização clínica durante a coadministração.
Itraconazol ³ Voriconazol ³ Posaconazol ³ Fluconazol	Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild. As concentrações de itraconazol, fluconazol e posaconazol podem aumentar quando coadministrados com cobicistate. As concentrações de voriconazol podem aumentar ou diminuir quando coadministrado com Stribild.	A monitorização clínica deve ser efetuada durante a coadministração com Stribild. Quando administrado com Stribild, a dose diária máxima de itraconazol não deve exceder 200 mg por dia. Recomenda-se uma avaliação da relação risco/benefício para justificar a utilização de voriconazol com Stribild.
Antimicobacterianos		
Rifabutina (150 mg em dias alternados)/Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	A coadministração de rifabutina, um potente indutor do CYP3A, pode diminuir de forma significativa as concentrações plasmáticas de cobicistate e elvitegravir, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência. Rifabutina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑ 525% C _{min} : ↑ 394% C _{max} : ↑ 384% Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C _{min} : ↓ 67% C _{max} : ↔	A coadministração de Stribild e rifabutina não é recomendada. Se a associação for necessária, a dose recomendada de rifabutina é de 150 mg 3 vezes por semana em dias especificados (por exemplo, Segunda-feira - Quarta-feira - Sexta-feira). É necessária uma maior monitorização das reações adversas associadas à rifabutina incluindo neutropenia e uveíte, devido a um aumento previsto da exposição à desacetil-rifabutina. Não foi estudada uma diminuição adicional da dose de rifabutina. Deve ter-se presente que uma dose duas vezes por semana de 150 mg poderá não proporcionar uma exposição ótima à rifabutina, causando portanto um risco de resistência à rifamicina e a uma falência terapêutica.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Stribild
Agentes antivirais contra o vírus da hepatite C (VHC)		
Ledipasvir/Sofosbuvir	Interação não estudada com Stribild. A coadministração com Stribild pode resultar num aumento da exposição ao tenofovir.	O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de Stribild e ledipasvir/sofosbuvir pode aumentar as reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de ledipasvir/sofosbuvir e de um potenciador farmacocinético (ex. cobicistate) não foi estabelecida.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg uma vez por dia) + Elvitegravir/Cobicistate (150 mg/150 mg uma vez por dia)	Observado: Ledipasvir: AUC: ↑ 78% C _{min} : ↑ 91% C _{max} : ↑ 63% Sofosbuvir: AUC: ↑ 36% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 33% GS-331007 ⁵ : AUC: ↑ 44% C _{min} : ↑ 53% C _{max} : ↑ 33% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 36% C _{max} : ↔ Cobicistate: AUC: ↑ 59% C _{min} : ↑ 325% C _{max} : ↔	A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente, se não estiverem disponíveis outras alternativas (ver secção 4.4).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Stribild
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg uma vez por dia) + Elvitegravir/Cobicistate/ Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg uma vez por dia)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Cobicistate: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36% C_{min}: ↑ 45%</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de Stribild e sofosbuvir/velpatasvir pode aumentar as reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir e de um potenciador farmacocinético (ex. cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente (ver secção 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Stribild
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg uma vez por dia) ⁶ + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg uma vez por dia) ⁷	A coadministração com Stribild pode resultar num aumento da exposição ao tenofovir. Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de Stribild e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir pode aumentar as reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e de um potenciador farmacocinético (ex. cobicistate) não foi estabelecida.
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg uma vez por dia) ⁶ + Elvitegravir/Cobicistate (150 mg/150 mg uma vez por dia) ⁸	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 27% C _{min} : N/A GS-331007 ⁵ : AUC: ↑ 43% C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 46% Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C _{max} : ↑ 92% C _{min} : ↑ 350% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 32% Cobicistate: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 250%	A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente (ver secção 4.4).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Stribild
Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs)		
Didanosina	A coadministração de tenofovir disoproxil e didanosina resulta num aumento de 40-60% da exposição sistémica à didanosina.	<p>Não se recomenda a coadministração de tenofovir disoproxil e didanosina.</p> <p>O aumento da exposição sistémica à didanosina pode aumentar as reações adversas relacionadas com a didanosina. Raramente, foram notificadas pancreatite e acidose láctica, ocasionalmente fatais. A coadministração de tenofovir disoproxil e didanosina numa dose diária de 400 mg tem sido associada a uma diminuição significativa na contagem de células CD4, possivelmente devido a um aumento da didanosina fosforilada (i.e. ativa) por interação intracelular. A coadministração de uma dose reduzida de 250 mg de didanosina com tenofovir disoproxil tem sido associada a notificações de taxas elevadas de falência virológica com várias associações testadas para o tratamento da infeção pelo VIH-1.</p> <p>Contudo, no caso de se iniciar Stribild em doentes que tomaram didanosina anteriormente ou de interrupção de Stribild e mudança para um regime que inclua a didanosina pode haver um curto período de tempo em que existem níveis plasmáticos mensuráveis de didanosina e de tenofovir.</p>
Antibióticos macrólidos		
Claritromicina	<p>Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild.</p> <p>As concentrações de claritromicina e/ou de cobicistate podem ser alteradas com a coadministração de Stribild.</p>	<p>Não são necessários ajustes posológicos da claritromicina em doentes com função renal normal ou com compromisso renal ligeiro (ClCr de 60-90 ml/min). Recomenda-se monitorização clínica em doentes com ClCr < 90 ml/min. Em doentes com ClCr < 60 ml/min, devem considerar-se outros antibacterianos alternativos.</p>

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}¹	Recomendação respeitante à coadministração com Stribild
Telitromicina	Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild. As concentrações de telitromicina e/ou de cobicistate podem ser alteradas com a coadministração de Stribild.	A monitorização clínica é recomendada durante a coadministração com Stribild.
GLUCOCORTICOIDES		
Corticosteroides		
Corticosteroides metabolizados principalmente pelo CYP3A (incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild. As concentrações plasmáticas destes medicamentos podem estar aumentadas quando coadministrados com Stribild, resultando em concentrações séricas de cortisol reduzidas.	A utilização concomitante de Stribild e corticosteroides que são metabolizados pelo CYP3A (por exemplo propionato de fluticasona ou outros corticosteroides inalados ou nasais) poderá aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal. Não é recomendada a coadministração com corticosteroides metabolizados pelo CYP3A, a menos que o potencial benefício para o doente seja superior ao risco, nesse caso os doentes devem ser monitorizados relativamente a efeitos sistémicos dos corticosteroides. Devem ser considerados, particularmente para o uso a longo prazo, corticosteroides que sejam menos dependentes do metabolismo do CYP3A, como a beclometasona para uso intranasal ou inalatório. Para coadministração de corticosteroides administrados por via cutânea sensíveis à inibição do CYP3A, consulte as informações de prescrição do corticosteroide para condições ou usos que aumentam a sua absorção sistémica.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Stribild
MEDICAMENTOS OU SUPLEMENTOS ORAIS CONTENDO CATIONES POLIVALENTES (p. ex., Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Suspensão antiácida contendo magnésio/alumínio (dose única de 20 ml)/Elvitegravir (dose única de 50 mg)/Ritonavir (dose única de 100 mg)	<p>Elvitegravir (suspensão antiácida após ± 2 horas): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir (administração simultânea): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47%</p> <p>As concentrações plasmáticas de elvitegravir são mais baixas com antiácidos devido à formação de complexos no trato gastrointestinal e não devido a alterações do pH gástrico.</p>	<p>Recomenda-se separar a administração de Stribild e a administração de antiácidos, medicamentos ou suplementos orais contendo cationes polivalentes em pelo menos 4 horas.</p> <p>Para informações sobre outros agentes redutores de acidez (p. ex., antagonistas dos recetores H₂ e inibidores da bomba de protões), ver “Estudos realizados com outros medicamentos”).</p>
Suplementos de cálcio ou ferro (incluindo multivitamínicos) Outros antiácidos contendo cationes Laxantes contendo cationes Sucralfato Medicamentos tamponados	<p>Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild.</p> <p>Prevê-se que as concentrações plasmáticas de elvitegravir sejam mais baixas com antiácidos, medicamentos ou suplementos orais contendo cationes polivalentes devido à formação de complexos no trato gastrointestinal e não devido a alterações do pH gástrico.</p>	
ANTIDIABÉTICOS ORAIS		
Metformina	<p>Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild.</p> <p>O cobicistate inibe de forma reversível a MATE1 e as concentrações de metformina podem aumentar quando coadministrada com Stribild.</p>	<p>Recomenda-se monitorização cuidadosa do doente e ajuste posológico de metformina em doentes que estão a tomar Stribild.</p>

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Stribild
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona/Elvitegravir/Cobicistate	Metadona: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Cobicistate: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico da metadona.
Metadona/Tenofovir disoproxil	Metadona: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Buprenorfina/Naloxona/Elvitegravir/Cobicistate	Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C _{min} : ↑ 66% C _{max} : ↔ Naloxona: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28% Cobicistate: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste posológico de buprenorfina/naloxona.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Stribild
CONTRACETIVOS ORAIS		
Drospirenona/ Etinilestradiol (dose única de 3 mg/0,02 mg)/ Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Interação não estudada com Stribild. <i>Esperado</i> Drospirenona: AUC: ↑	As concentrações plasmáticas de drospirenona podem aumentar com a administração concomitante com medicamentos contendo cobicistate. Recomenda-se monitorização clínica devido ao potencial desenvolvimento de hipercaliemia.
Norgestimato (0,180/0,215 mg uma vez por dia)/Etinilestradiol (0,025 mg uma vez por dia)/ Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia) ⁴	Norgestimato: AUC: ↑ 126% C _{min} : ↑ 167% C _{max} : ↑ 108% Etinilestradiol: AUC: ↓ 25% C _{min} : ↓ 44% C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Devem tomar-se precauções quando se coadministra Stribild e um contraceptivo hormonal. O contraceptivo hormonal deve conter pelo menos 30 µg de etinilestradiol e conter drospirenona ou norgestimato como progestagénio ou as doentes devem utilizar um método de contraceção alternativo fiável (ver secções 4.4 e 4.6). Os efeitos a longo prazo de aumentos substanciais da exposição ao progestagénio são desconhecidos.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina (0,5 mg em dose única)/Cobicistate (150 mg em doses múltiplas)	Digoxina: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Recomenda-se que os níveis de digoxina sejam monitorizados quando a digoxina é combinada com Stribild.
Disopiramida Flecainida Lidocaína sistémica Mexiletina Propafenona	Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild. As concentrações destes antiarrítmicos podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	É necessário tomarem-se precauções e recomenda-se monitorização clínica durante a coadministração com Stribild.
ANTI-HIPERTENSORES		
Metoprolol Timolol	Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild. As concentrações dos bloqueadores beta podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	Recomenda-se monitorização clínica e pode ser necessária uma diminuição da dose quando estes agentes são coadministrados com Stribild.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}¹	Recomendação respeitante à coadministração com Stribild
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild. As concentrações dos bloqueadores dos canais do cálcio podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	Recomenda-se monitorização clínica dos efeitos adversos e terapêuticos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com Stribild.
ANTAGONISTAS DOS RECETORES DA ENDOTELINA		
Bosentano	Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild. A coadministração com Stribild pode causar a diminuição das exposições ao elvitegravir e/ou cobicistate e perda do efeito terapêutica e desenvolvimento de resistência.	Pode considerar-se a utilização de antagonistas dos recetores da endotelina alternativos.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatrano	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Stribild. A coadministração com Stribild pode aumentar as concentrações plasmáticas de dabigatrano com efeitos semelhantes aos observados com outros inibidores fortes da P-gp.	A coadministração de Stribild com dabigatrano é contraindicada.
Apixabano Rivaroxabano Edoxabano	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Stribild. A coadministração com Stribild pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas do AOD, o que pode levar a um aumento do risco de hemorragia.	A coadministração de Stribild e apixabano, rivaroxabano ou edoxabano não é recomendada.
Varfarina	Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild. As concentrações da varfarina podem ser afetadas durante a coadministração com Stribild.	Recomenda-se que o Índice Normalizado Internacional (INR) seja monitorizado durante a coadministração de Stribild. O INR deve continuar a ser monitorizado durante as primeiras semanas após parar o tratamento com Stribild.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Stribild
ANTIPLAQUETÁRIOS		
Clopidogrel	<p>Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Stribild.</p> <p>Prevê-se que a coadministração de clopidogrel com cobicistate reduza a concentração plasmática do metabolito ativo de clopidogrel, o que pode reduzir a atividade antiplaquetária de clopidogrel.</p>	A coadministração de Stribild e clopidogrel não é recomendada.
Prasugrel	<p>Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Stribild.</p> <p>Não se prevê que Stribild tenha um efeito clinicamente relevante na concentração plasmática do metabolito ativo de prasugrel.</p>	Não é necessário ajuste posológico de prasugrel.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina (200 mg duas vezes por dia)/Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	<p>A coadministração de carbamazepina, um potente indutor do CYP3A, pode diminuir de forma significativa as concentrações plasmáticas de cobicistate e elvitegravir, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.</p> <p>Carbamazepina: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45%</p> <p>Cobicistate: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72%</p> <p>Carbamazepina-10,11-epóxido: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%</p>	A coadministração de Stribild com carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína é contraindicada (ver secção 4.3).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Stribild
AGONISTA BETA INALADO		
Salmeterol	<p>Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild.</p> <p>A coadministração com Stribild pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de salmeterol, que está associado ao potencial para reações graves e/ou potencialmente fatais.</p>	A administração simultânea de salmeterol e Stribild não é recomendada
INIBIDORES DA HMG CO-A REDUTASE		
Rosuvastatina (dose única de 10 mg)/Elvitegravir (dose única de 150 mg)/Cobicistate (dose única de 150 mg)	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rosuvastatina: AUC: ↑ 38% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 89%</p>	As concentrações de rosuvastatina aumentam transitoriamente quando administrada com elvitegravir e cobicistate. Não são necessárias modificações posológicas quando a rosuvastatina é administrada em associação com Stribild.
Atorvastatina (dose única de 10 mg)/Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)/Emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/Tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)	<p>Atorvastatina: AUC: ↑160% C_{min}: NC C_{max}: ↑132%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	As concentrações de atorvastatina aumentam quando administrada concomitantemente com elvitegravir e cobicistate. A administração deve ser iniciada com a dose mais baixa possível de atorvastatina com monitorização cuidadosa durante a coadministração com Stribild.
Pitavastatina	<p>Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild.</p> <p>As concentrações de pitavastatina podem aumentar transitoriamente quando administradas com elvitegravir e cobicistate.</p>	Devem tomar-se precauções durante a coadministração de Stribild com pitavastatina.
Pravastatina Fluvastatina	<p>Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild.</p> <p>Prevê-se que as concentrações destes inibidores da HMG Co-A redutase aumentem transitoriamente quando administrados com elvitegravir e cobicistate.</p>	Não são necessárias modificações posológicas quando administrados em associação com Stribild.
Lovastatina Simvastatina	Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild.	A coadministração de Stribild e lovastatina e simvastatina é contraindicada (ver secção 4.3).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Stribild
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	<p>Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild.</p> <p>Os inibidores da PDE-5 são metabolizados primariamente pelo CYP3A. A coadministração com Stribild pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de sildenafil e tadalafil, podendo resultar em reações adversas associadas aos inibidores da PDE-5.</p>	<p>A coadministração de Stribild com sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar é contraindicada.</p> <p>Devem tomar-se precauções, considerando inclusivamente a diminuição da dose, durante a coadministração de Stribild com tadalafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.</p> <p>Para o tratamento da disfunção erétil recomenda-se que seja coadministrada com Stribild uma dose única de sildenafil não superior a 25 mg em 48 horas, de vardenafil não superior a 2,5 mg em 72 horas ou de tadalafil não superior a 10 mg em 72 horas.</p>
ANTIDEPRESSIVOS		
Escitalopram Trazodona	<p>Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild.</p> <p>As concentrações de trazodona podem aumentar durante a coadministração com cobicistate.</p>	Recomenda-se a titulação cuidadosa da dose do antidepressivo e a monitorização da resposta ao antidepressivo.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina Sirolímus Tacrolímus	<p>Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild.</p> <p>As concentrações destes imunossupressores podem aumentar quando administrados com cobicistate.</p>	A monitorização terapêutica é recomendada durante a coadministração com Stribild.
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam administrado por via oral Triazolam Zolpidem	<p>Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild.</p> <p>O midazolam e o triazolam são metabolizados principalmente pelo CYP3A. A coadministração com Stribild pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes fármacos, que está associado ao potencial para reações graves e/ou potencialmente fatais.</p>	<p>A coadministração de Stribild com midazolam administrado por via oral e com triazolam é contraindicada (ver secção 4.3).</p> <p>Com outros sedativos/hipnóticos, a diminuição da dose pode ser necessária recomendando-se a monitorização da concentração.</p>

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendação respeitante à coadministração com Stribild
ANTIGOTOSOS		
Colquicina	Interação não estudada com qualquer dos componentes de Stribild. A coadministração com Stribild pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas deste fármaco.	Podem ser necessárias diminuições da dose de colquicina. Stribild não deve ser coadministrado com colquicina em doentes com compromisso renal ou hepático.

N/A = Não aplicável

NC = Não calculado

AOD = Anticoagulante oral direto

¹ Quando estiverem disponíveis os dados dos estudos de interação medicamentosa.

² Estudos realizados com elvitegravir potenciado com ritonavir.

³ Estes são fármacos dentro de uma classe na qual interações similares podem ser previstas.

⁴ Estudo realizado utilizando Stribild.

⁵ O metabolito circulante predominante do sofosbuvir.

⁶ Estudo realizado com 100 mg de voxilaprevir adicionais para se atingir as exposições ao voxileprevir esperadas em doentes infetados pelo VHC.

⁷ Estudo realizado com emtricitabina/tenofovir disoproxil + darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg).

⁸ Estudo realizado com o comprimido de associação de dose fixa elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Estudos realizados com outros medicamentos

Com base em estudos de interações medicamentosas realizados com os componentes de Stribild, não se observaram nem são de prever interações medicamentosas clinicamente significativas entre os componentes de Stribild e os seguintes medicamentos: entecavir, famciclovir, famotidina, omeprazol, ribavirina e sertralina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

A utilização de Stribild tem necessariamente de ser acompanhada pela utilização de contraceção eficaz (ver secção 4.5).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Stribild em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente. Contudo, uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 1.000 gravidezes expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal associadas a emtricitabina e tenofovir disoproxil.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O tratamento com cobicistate e elvitegravir durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez demonstrou resultar em níveis mais baixos de exposição ao elvitegravir (ver secção 5.2). Os níveis de cobicistate diminuem e podem não providenciar a potenciação suficiente. A redução substancial da exposição ao elvitegravir pode resultar em falência virológica e num risco acrescido de transmissão vertical da infeção pelo VIH. Por conseguinte, a terapêutica com Stribild não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidem durante a terapêutica com Stribild devem mudar para um regime alternativo (ver secção 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se o elvitegravir ou o cobicistate são excretados no leite humano. Demonstrou-se que a emtricitabina e o tenofovir são excretados no leite humano. Em estudos em animais demonstrou-se que o elvitegravir, o cobicistate e o tenofovir são excretados no leite. Existe informação insuficiente sobre os efeitos do elvitegravir, do cobicistate, da emtricitabina e do tenofovir disoproxil em recém-nascidos/lactentes. Por este motivo, Stribild não deve ser utilizado durante a amamentação.

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de Stribild sobre a fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos do elvitegravir, cobicistate, emtricitabina ou tenofovir disoproxil sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Stribild sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser informados que foram descritas tonturas, fadiga e insónia durante o tratamento com Stribild.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente, consideradas como possível ou provavelmente relacionadas com Stribild em estudos clínicos ao longo de 144 semanas em doentes adultos sem terapêutica prévia foram náuseas (16%) e diarreia (12%).

As reações adversas notificadas mais frequentemente com Stribild em estudos clínicos ao longo de 48 semanas em doentes adultos com supressão vírica foram náuseas (3% a 5%) e fadiga (6%).

Foram notificados acontecimentos raros de compromisso renal, insuficiência renal e acontecimentos pouco frequentes de tubulopatia renal proximal (incluindo síndrome de Fanconi), por vezes conduzindo a anomalias ósseas (contribuindo infrequentemente para fraturas), em doentes a tomar tenofovir disoproxil. A monitorização da função renal é recomendada em doentes a tomar Stribild (ver secção 4.4).

A interrupção do tratamento com Stribild em doentes coinfectados pelo VIH e VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite (ver secção 4.4).

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas a Stribild observadas nos estudos clínicos de Fase 3 GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103 e as reações adversas ao tratamento com emtricitabina e tenofovir disoproxil observadas nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, quando utilizados com outros antirretrovirais, estão indicadas na Tabela 2 abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência mais elevada observada. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ou raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabela 2: Resumo tabelado das reações adversas associadas a Stribild baseado na experiência obtida nos estudos de Fase 3 GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103 e das reações adversas ao tratamento com emtricitabina e tenofovir disoproxil observadas nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, quando utilizados com outros antirretrovirais

Frequência	Reações adversas
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	
Frequentes:	neutropenia ¹
Pouco frequentes:	anemia ^{1,2}
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	
Frequentes:	reação alérgica ¹
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	
Muito frequentes:	hipofosfatemia ^{1,3}
Frequentes:	hiperglicemia ¹ , hipertrigliceridemia ¹ , diminuição do apetite
Pouco frequentes:	hipocaliemia ^{1,3}
Raros:	acidose láctica ¹
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	
Frequentes:	insónia, sonhos anormais
Pouco frequentes:	ideação suicida e tentativa de suicídio (em doentes com antecedentes de depressão ou doença psiquiátrica pré-existente), depressão
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Muito frequentes:	cefaleias, tonturas
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Muito frequentes:	diarreia, vómitos, náuseas
Frequentes:	elevação da amilase incluindo elevação da amilase pancreática ¹ , elevação da lipase sérica ¹ , dor abdominal, dispepsia, obstipação, distensão abdominal ¹ , flatulência
Pouco frequentes:	pancreatite ¹
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	
Frequentes:	elevação das transaminases ¹ , hiperbilirrubinemia ¹
Raros:	esteatose hepática ¹ , hepatite ¹
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Muito frequentes:	erupção cutânea
Frequentes:	erupção cutânea vesicular ¹ , erupção cutânea pustular ¹ , erupção cutânea maculopapular ¹ , prurido ¹ , urticária ¹ , descoloração da pele (aumento da pigmentação) ^{1,2}
Pouco frequentes:	angioedema ¹
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	
Muito frequentes:	elevação da creatina cinase ¹
Frequentes:	diminuição da densidade mineral óssea
Pouco frequentes:	rabdomiólise ^{1,3} , fraqueza muscular ^{1,3}
Raros:	osteomalacia (manifestada como dores ósseas e contribuindo infrequentemente para fraturas) ^{1,3,5} , miopatia ^{1,3}
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	
Frequentes:	elevação da creatinina sanguínea ⁴
Pouco frequentes:	insuficiência renal ⁴ , tubulopatia renal proximal incluindo síndrome de Fanconi adquirido ⁴ , proteinúria
Raros:	necrose tubular aguda ¹ , nefrite (incluindo nefrite intersticial aguda) ^{1,5} , diabetes insípida nefrogénica ¹
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Muito frequentes:	astenia ¹
Frequentes:	dor ¹ , fadiga

¹ Esta reação adversa não foi observada nos estudos clínicos de Fase 3 com Stribild mas foi identificada em estudos clínicos ou na experiência pós-comercialização da emtricitabina ou do tenofovir disoproxil quando utilizado com outros antirretrovirais.

² Quando a emtricitabina foi administrada a doentes pediátricos, a anemia foi frequente e a descoloração da pele (aumento da pigmentação) foi muito frequente.

³ Esta reação adversa pode ocorrer como consequência de tubulopatia renal proximal. Não se considera associada de forma causal ao tenofovir disoproxil na ausência desta condição.

⁴ Ver secção 4.8 Descrição de reações adversas selecionadas para mais detalhes.

⁵ Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização da emtricitabina ou do tenofovir disoproxil, mas não foi observada em ensaios clínicos controlados aleatorizados em adultos ou em ensaios clínicos do VIH em pediatria com a emtricitabina ou em ensaios clínicos controlados aleatorizados ou no programa de acesso

alargado para o tenofovir disoproxil. As categorias de frequência foram estimadas a partir de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos à emtricitabina nos ensaios clínicos controlados aleatorizados (n = 1.563) ou ao tenofovir disoproxil nos ensaios clínicos controlados aleatorizados e no programa de acesso alargado (n = 7.319).

Descrição de reações adversas selecionadas

Compromisso renal

Geralmente, a tubulopatia renal proximal resolveu-se ou melhorou após a interrupção de tenofovir disoproxil. Contudo, em alguns doentes, as diminuições da depuração da creatinina não se resolveram completamente apesar da interrupção do tenofovir disoproxil. Os doentes em risco de compromisso renal (como por exemplo, os doentes com fatores iniciais de risco renal, doença por VIH avançada ou doentes a receberem medicamentos nefrotóxicos concomitantes) estão em maior risco de ter uma recuperação incompleta da função renal apesar da interrupção do tenofovir disoproxil (ver secção 4.4).

Nos estudos clínicos de Stribild durante 144 semanas, 13 (1,9%) indivíduos no grupo de Stribild (n = 701) e 8 (2,3%) indivíduos no grupo de ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil (n = 355) interromperam o medicamento do estudo devido a uma reação adversa renal. Destas interrupções, 7 no grupo de Stribild e 1 no grupo de ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil ocorreram durante as primeiras 48 semanas. Os tipos de reações adversas renais observados com Stribild foram consistentes com a experiência anterior com tenofovir disoproxil. Quatro (0,6%) dos indivíduos que receberam Stribild desenvolveram resultados laboratoriais consistentes com tubulopatia proximal que levou à interrupção de Stribild durante as primeiras 48 semanas. Não foram notificados casos adicionais de disfunção tubular renal proximal desde a semana 48 até à semana 144. Dois dos quatro indivíduos tinham compromisso renal (isto é, depuração da creatinina estimada inferior a 70 ml/min) no início do estudo. Os resultados laboratoriais nestes 4 indivíduos com evidência de tubulopatia proximal melhoraram sem consequência clínica após a interrupção de Stribild, no entanto não se resolveram completamente em todos os indivíduos. Três (0,8%) indivíduos que receberam ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil desenvolveram resultados laboratoriais consistentes com disfunção tubular renal proximal que levaram à interrupção de ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil após a semana 96 (ver secção 4.4).

Demonstrou-se que o componente cobicistate de Stribild diminui a depuração da creatinina estimada devido à inibição da secreção tubular da creatinina sem afetar a função glomerular renal. Nos estudos GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103, ocorreram diminuições da depuração da creatinina estimada precocemente no tratamento com Stribild, que estabilizaram posteriormente. A alteração média da velocidade de filtração glomerular estimada (eGFR) pelo método de Cockcroft-Gault após 144 semanas de tratamento foi de $-14,0 \pm 16,6$ ml/min com Stribild, de $-1,9 \pm 17,9$ ml/min com EFV/FTC/tenofovir disoproxil e de $-9,8 \pm 19,4$ ml/min com ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

Acidose láctica

Foram notificados casos de acidose láctica com tenofovir disoproxil isoladamente ou em associação com outros antirretrovirais. Os doentes com fatores predisponentes, tal como os doentes com doença hepática descompensada, ou doentes a receber tratamento concomitante com medicamentos conhecidos por induzir acidose láctica, apresentam um maior risco de desenvolver acidose láctica grave durante o tratamento com tenofovir disoproxil, incluindo desfechos fatais.

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Também foram notificadas doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune); contudo, o tempo até ao início notificado é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

População pediátrica

Estudos com Stribild

A segurança de Stribild em 50 doentes pediátricos com infeção pelo VIH-1 sem experiência terapêutica prévia, com idade compreendida entre 12 e < 18 anos, foi avaliada durante 48 semanas num estudo clínico aberto (GS-US-236-0112, ver secção 5.1). Neste estudo, o perfil de segurança de Stribild foi semelhante ao dos adultos (ver secção 4.8, *Resumo tabelado das reações adversas*). Entre os 50 doentes pediátricos medicados com Stribild, a DMO média aumentou desde o início do estudo até à semana 48, +0,68% para a coluna lombar e +0,77% para o corpo inteiro, com exceção da cabeça. Na semana 48, as alterações médias dos índices Z da DMO (ajustados em função da altura-idade) desde o início do estudo, foram de -0,09 para a coluna lombar e de -0,12 para o corpo inteiro, com exceção da cabeça.

Estudos com emtricitabina

A avaliação das reações adversas relacionadas com a emtricitabina baseia-se na experiência com três estudos pediátricos (n = 169) em que doentes pediátricos com infeção pelo VIH sem experiência terapêutica prévia (n = 123) e com experiência a tratamento (n = 46), com idade compreendida entre 4 meses e 18 anos, foram tratados com emtricitabina em associação com outros agentes antirretrovirais. Em adição às reações adversas notificadas em adultos, a anemia (9,5%) e a descoloração da pele (31,8%) ocorreram mais frequentemente nos ensaios clínicos com doentes pediátricos do que nos adultos (ver secção 4.8, *Resumo tabelado das reações adversas*).

Estudos com tenofovir disoproxil

A avaliação das reações adversas relacionadas com tenofovir disoproxil baseia-se em dois ensaios aleatorizados (estudos GS-US-104-0321 e GS-US-104-0352) com 184 doentes pediátricos com infeção pelo VIH-1 (com idade compreendida entre 2 e < 18 anos) tratados com tenofovir disoproxil (n = 93) ou placebo/comparador ativo (n = 91) em associação com outros agentes antirretrovirais durante 48 semanas (ver secção 5.1). As reações adversas observadas nos doentes pediátricos tratados com tenofovir disoproxil foram consistentes com as observadas em estudos clínicos de tenofovir disoproxil em adultos (ver secção 4.8 *Resumo tabelado das reações adversas* e 5.1).

Foram notificadas diminuições da DMO em doentes pediátricos. Em adolescentes com infeção pelo VIH-1 (com idade compreendida entre 12 e < 18 anos), os índices Z da DMO observados em indivíduos tratados com tenofovir disoproxil foram inferiores aos observados em indivíduos que foram tratados com placebo. Em crianças com infeção pelo VIH-1 (com idade compreendida entre 2 e 15 anos), os índices Z da DMO observados em indivíduos que mudaram para tenofovir disoproxil foram inferiores aos observados em indivíduos que permaneceram no seu regime contendo estavudina ou zidovudina (ver secções 4.4 e 5.1).

No estudo GS-US-104-0352, 89 doentes pediátricos com uma idade mediana de 7 anos (intervalo dos 2 aos 15 anos) foram expostos ao tenofovir disoproxil durante uma mediana de 331 semanas. Oito dos 89 doentes (9,0%) descontinuaram o medicamento do estudo devido a acontecimentos adversos renais. Cinco indivíduos (5,6%) desenvolveram resultados laboratoriais clinicamente consistentes com tubulopatia renal proximal, 4 dos quais descontinuaram a terapêutica com tenofovir disoproxil. Sete doentes tinham valores da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada entre 70 e 90 ml/min/1,73 m². Entre estes, 3 doentes apresentaram uma diminuição clinicamente significativa da TFG estimada durante a terapêutica, que melhorou após a descontinuação de tenofovir disoproxil.

Os dados de segurança disponíveis em crianças com idade inferior a 12 anos são insuficientes. Stribild não é recomendado nesta população (ver secção 4.2).

Outra(s) população(ões) especial(ais)

Doentes com compromisso renal

Como o tenofovir disoproxil pode causar toxicidade renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da função renal em qualquer adulto com compromisso renal em tratamento com Stribild (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2). A utilização de Stribild não é recomendada em doentes pediátricos com compromisso renal (ver secções 4.2 e 4.4).

Exacerbações de hepatite após interrupção do tratamento

Em doentes infetados por VIH, coinfetados por VHB, após a interrupção da terapêutica ocorreram evidências clínicas e laboratoriais de hepatite (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

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

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

Não existe um antídoto específico para sobredosagem com Stribild. Como o elvitegravir e o cobicistate apresentam uma ligação elevada às proteínas plasmáticas é pouco provável que o elvitegravir e o cobicistate sejam removidos de forma significativa por hemodiálise ou por diálise peritoneal. A hemodiálise pode remover até 30% da dose de emtricitabina e aproximadamente 10% da dose de tenofovir. Desconhece-se se a emtricitabina ou o tenofovir podem ser eliminados por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico; antivirais para o tratamento de infeções por VIH, associações. Código ATC: J05AR09

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O elvitegravir é um inibidor da transferência de cadeia da integrase do VIH-1 (INSTI - *integrase strand transfer inhibitor*). A integrase é uma enzima codificada pelo VIH-1 que é necessária para a replicação viral. A inibição da integrase previne a integração do ADN do VIH-1 no ADN genómico do hospedeiro, bloqueando a formação do pró-vírus do VIH-1 e a propagação da infeção viral.

O cobicistate é um inibidor seletivo, baseado no mecanismo dos citocromos P450 da subfamília CYP3A. A inibição do metabolismo mediado pelo CYP3A pelo cobicistate aumenta a exposição sistêmica de substratos do CYP3A, como o elvitegravir, cuja biodisponibilidade é limitada e a semivida é encurtada pelo metabolismo dependente do CYP3A.

A emtricitabina é um análogo nucleosídeo da citidina. O tenofovir disoproxil é convertido *in vivo* em tenofovir, que é um análogo nucleosídeo monofosfatado (nucleótido) do monofosfato de adenosina. Ambos, emtricitabina e tenofovir, têm atividade que é específica para os vírus da imunodeficiência humana (VIH-1 e VIH-2) e vírus da hepatite B.

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

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

Atividade antiviral *in vitro*

As associações medicamentosas duplas e a associação tripla de elvitegravir, emtricitabina e tenofovir demonstraram uma atividade sinérgica em culturas de células. A sinergia antiviral manteve-se para o elvitegravir, emtricitabina e tenofovir quando testados na presença de cobicistate. Não se observou antagonismo com nenhuma destas associações.

A atividade antiviral do elvitegravir contra isolados clínicos e laboratoriais de VIH-1 foi analisada em células linfoblásticas, monócitos/macrófagos e em linfócitos do sangue periférico e os valores da concentração eficaz a 50% (CE₅₀) estavam no intervalo de 0,02 a 1,7 nM. O elvitegravir apresentou atividade antiviral contra os subtipos A, B, C, D, E, F, G e O do VIH-1 (os valores de CE₅₀ variaram entre 0,1 e 1,3 nM) e atividade contra o VIH-2 (CE₅₀ de 0,53 nM).

O cobicistate não possui atividade detetável anti-VIH e não antagoniza nem potencia os efeitos antivirais de elvitegravir, emtricitabina ou tenofovir.

A atividade antiviral de emtricitabina contra isolados laboratoriais e clínicos de VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblásticas, na linhagem celular MAGI-CCR5 e nas células mononucleares do sangue periférico. Os valores CE₅₀ para emtricitabina encontravam-se no intervalo de 0,0013 a 0,64 µM. A emtricitabina apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra os subtipos A, B, C, D, E, F e G do VIH-1 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,007 a 0,075 µM) e demonstrou atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (os valores da CE₅₀ variaram de 0,007 a 1,5 µM).

A atividade antiviral de tenofovir contra isolados laboratoriais e clínicos de VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblásticas, monócitos/macrófagos primários e linfócitos do sangue periférico. Os valores da CE₅₀ para o tenofovir encontravam-se no intervalo de 0,04 a 8,5 µM. O tenofovir apresentou atividade antiviral em culturas de células contra os subtipos A, B, C, D, E, F, G e O do VIH-1 (os valores de CE₅₀ variaram entre 0,5 e 2,2 µM) e atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (CE₅₀ variaram de 1,6 a 5,5 µM).

Resistência

Em cultura celular

Foi observada resistência *in vitro* e no VIH-1 de alguns doentes devido ao desenvolvimento da substituição M184V ou M184I na transcriptase reversa que causa resistência à emtricitabina ou da substituição K65R na transcriptase reversa que causa resistência ao tenofovir. Além disso, uma substituição K70E na transcriptase reversa do VIH-1 foi selecionada clinicamente pelo tenofovir

disoproxil e resulta numa suscetibilidade reduzida de baixo nível ao abacavir, à emtricitabina, ao tenofovir e à lamivudina.

Os vírus com a substituição M184V/I de resistência à emtricitabina apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas mantiveram a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir e zidovudina. A substituição K65R pode também ser selecionada pelo abacavir, estavudina ou didanosina e resulta numa suscetibilidade reduzida a estes fármacos e à lamivudina, à emtricitabina e ao tenofovir. Em doentes que tenham estirpes de VIH-1 com a substituição K65R deve evitar-se o uso de tenofovir disoproxil.

Em doentes, o VIH-1 expressando 3 ou mais mutações da transcriptase reversa associadas a análogos da timidina (TAMs) que incluíam quer a M41L ou L210W apresentou suscetibilidade reduzida ao tenofovir disoproxil.

Foram selecionados isolados de VIH-1 com diminuição da sensibilidade ao elvitegravir em culturas de células. A sensibilidade diminuída ao elvitegravir estava associada com mais frequência às substituições da integrase T66I, E92Q e Q148R. Outras substituições da integrase na seleção de culturas celulares incluíram H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q e R263K. O VIH-1 com as substituições selecionadas pelo raltegravir T66A/K, Q148H/K e N155H apresentou resistência cruzada ao elvitegravir. *In vitro*, as mutações primárias para raltegravir/elvitegravir, como mutações únicas, não afetam a suscetibilidade ao dolutegravir e a presença adicional de mutações secundárias (exceto a Q148) também não resulta em alterações relevantes em experiências com mutantes sítio-dirigidos.

Não é possível demonstrar desenvolvimento de resistência ao cobicistate no VIH-1 *in vitro* devido à ausência de atividade antiviral.

Observou-se resistência cruzada importante entre a maioria dos isolados de VIH-1 resistentes ao elvitegravir e o raltegravir, e entre isolados resistentes à emtricitabina e a lamivudina. Os doentes que tiveram falência terapêutica com Stribild e que tinham VIH-1 com substituições de resistência emergente ao Stribild, tinham vírus que permaneceram sensíveis a todos os inibidores da protease (IP), NNRTI e à maioria dos NRTI.

Doentes sem experiência terapêutica prévia

Numa análise agrupada de doentes sem terapêutica antirretroviral prévia tratados com Stribild nos estudos de Fase 3 GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103 até à semana 144, foi efetuada a genotipagem em isolados de VIH-1 plasmático de todos os doentes com falência virológica confirmada ou que tinham ARN VIH-1 > 400 cópias/ml na altura da falência virológica, na semana 48, na semana 96, na semana 144 ou na altura da interrupção precoce do medicamento do estudo. A partir da semana 144, observou-se o desenvolvimento de uma ou mais substituições primárias associadas a resistência ao elvitegravir, à emtricitabina ou ao tenofovir no VIH-1 em 18 dos 42 doentes com dados genotípicos avaliáveis de isolados iniciais emparelhados ou de isolados de falências terapêuticas com Stribild (2,6%, 18/701 doentes). Dos 18 doentes com desenvolvimento de resistência viral, 13 ocorreram no decorrer da semana 48, 3 ocorreram entre a semana 48 e a semana 96 e 2 ocorreram entre a semana 96 e a semana 144 de tratamento. As substituições que emergiram foram a M184V/I (n = 17) e a K65R (n = 5) na transcriptase reversa e as E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) e T97A (n = 1) na integrase. Outras substituições na integrase que ocorreram juntamente com uma substituição primária da resistência a INSTI, ocorrendo cada uma em casos únicos, foram a H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q e G163R. A maior parte dos doentes que desenvolveram substituições de resistência ao elvitegravir desenvolveram substituições de resistência à emtricitabina e ao elvitegravir. Em análises fenotípicas de isolados obtidos de doentes da população de análise da resistência, 13 doentes (31%) tinham isolados de VIH-1 com sensibilidade diminuída ao elvitegravir, 17 doentes (40%) tinham sensibilidade diminuída à emtricitabina e 2 doentes (5%) tinham sensibilidade diminuída ao tenofovir.

No estudo GS-US-236-0103, 27 doentes tratados com Stribild tinham VIH-1 com uma substituição K103N na transcriptase reversa associada aos NNRTI no início do estudo, tinham um sucesso

virológico (82% na semana 144) semelhante ao da população global (78%), e não apresentavam resistência emergente ao elvitegravir, à emtricitabina ou ao tenofovir no seu VIH-1.

Em doentes com supressão vírica

Não foi identificada qualquer resistência emergente ao Stribild em estudos clínicos em doentes com supressão vírica que mudaram de um regime contendo um inibidor da protease potenciado com ritonavir (IP+RTV) (estudo GS-US-236-0115), um NNRTI (estudo GS-US-236-0121) ou raltegravir (RAL) (estudo GS-US-236-0123).

Vinte doentes destes estudos que mudaram para Stribild tinham a substituição K103N no seu genótipo histórico associada aos NNRTI antes de começarem a terapêutica antirretroviral inicial. Dezoito destes 20 doentes mantiveram supressão vírica durante 48 semanas. Devido a violação do protocolo, dois doentes com substituições K103N históricas descontinuaram precocemente com um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml.

Experiência clínica

A eficácia de Stribild em doentes adultos com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia baseia-se nas análises de dados de 144 semanas de 2 estudos de Fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com comparador ativo, GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103 (n = 1.408). A eficácia de Stribild em doentes adultos infetados pelo VIH-1 com supressão vírica baseia-se nas análises dos dados de 48 semanas de dois estudos aleatorizados, abertos (estudos GS-US-236-0115 e GS-US-236-0121) e num estudo de grupo único, aberto (estudo GS-US-236-0123) (n = 910; 628 a receberem Stribild).

Doentes adultos com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia

No estudo GS-US-236-0102, doentes adultos com infeção pelo VIH-1 sem experiência terapêutica prévia receberam tratamento uma vez por dia com Stribild ou tratamento uma vez por dia da associação de dose fixa de EFV/FTC/tenofovir disoproxil. No estudo GS-US-236-0103, doentes adultos com infeção pelo VIH-1 sem experiência terapêutica prévia receberam tratamento uma vez por dia com Stribild ou atazanavir potenciado com ritonavir (ATV/r) mais a associação de doses fixas de emtricitabina (FTC)/tenofovir disoproxil. Em ambos os estudos, a taxa de resposta virológica foi avaliada nos dois braços de tratamento ao fim de 48 semanas. A resposta virológica foi definida como a obtenção de uma carga viral não detetável (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml, análise seletiva).

As características iniciais e os resultados do tratamento dos dois estudos GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103 são apresentados respetivamente nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3: Características demográficas e iniciais de indivíduos adultos com infeção pelo VIH-1 sem experiência terapêutica prévia nos estudos GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103

	Estudo GS-US-236-0102		Estudo GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Características demográficas				
Idade média, anos (intervalo)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Sexo				
Masculino	89%		90%	
Feminino	11%		10%	
Etnicidade				
Branca	63%		74%	
Negra/Afro-americana	28%		17%	
Asiática	2%		5%	
Outra	7%		4%	
Características iniciais da doença^a				

	Estudo GS-US-236-0102		Estudo GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Concentração plasmática inicial média do ARN VIH-1 (intervalo) log ₁₀ cópias/ml	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Percentagem de indivíduos com carga viral > 100.000 cópias/ml	33		40	
Contagem de células CD4+ inicial média (intervalo), x 10 ⁶ células/l	386 (3-1.348)		370 (5-1.132)	
Percentagem de indivíduos com contagens de células CD4+ ≤ 200 células/mm ³	13		13	

a Os doentes foram estratificados de acordo com o ARN VIH-1 inicial nos dois estudos.

Tabela 4: Resultado virológico do tratamento aleatorizado dos estudos GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103 na semana 48 (análise seletiva)^a e na semana 144^b

	Semana 48				Semana 144			
	Estudo GS-US-236-0102		Estudo GS-US-236-0103		Estudo GS-US-236-0102		Estudo GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Sucesso virológico ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	88%	84%	90%	87%	80%	75%	78%	75%
Diferença entre tratamentos	3,6% (IC 95% = -1,6%; 8,8%)		3,0% (IC 95% = -1,9%; 7,8%)		4,9% (IC 95% = -1,3%; 11,1%)		3,1% (IC 95% = -3,2%, 9,4%)	
Falência virológica^c	7%	7%	5%	5%	7%	10%	8%	7%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou 144								
Medicamento do estudo interrompido devido a AA ou morte ^d	3%	5%	3%	5%	6%	8%	6%	8%
Medicamento do estudo interrompido devido a outras razões e ao último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível ^e	2%	3%	2%	3%	5%	7%	8%	9%

	Semana 48				Semana 144			
	Estudo GS-US-236-0102		Estudo GS-US-236-0103		Estudo GS-US-236-0102		Estudo GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxil n = 355
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	0%	0%	0%	0%	1%	0%	1%	1%

- a A janela da semana 48 é entre o dia 309 e o dia 378 (inclusive).
b A janela da semana 144 é entre o dia 967 e o dia 1.050 (inclusive).
c Inclui indivíduos que tinham ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou da semana 144, indivíduos que interromperam precocemente devido a falta ou perda de eficácia, indivíduos que interromperam por outras razões diferentes de um acontecimento adverso, morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.
d Inclui doentes que interromperam devido a acontecimento adverso ou morte no ponto de tempo desde o dia 1 ao longo de toda a janela de tempo se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.
e Inclui indivíduos que interromperam por outras razões diferentes de um acontecimento adverso, morte ou falta ou perda de eficácia, por exemplo, retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

Stribild satisfaz os critérios de não inferioridade na obtenção de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml quando comparado com efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e quando comparado com atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil.

No estudo GS-US-236-0102, o aumento médio desde o início do estudo da contagem de células CD4+ na semana 48 foi de 239 células/mm³ nos doentes tratados com Stribild e de 206 células/mm³ nos doentes tratados com EFV/FTC/tenofovir disoproxil. Na semana 144, o aumento médio desde o início do estudo da contagem de células CD4+ foi de 321 células/mm³ nos doentes tratados com Stribild e de 300 células/mm³ nos doentes tratados com EFV/FTC/tenofovir disoproxil. No estudo GS-US-236-0103, o aumento médio desde o início do estudo da contagem de células CD4+ na semana 48 foi de 207 células/mm³ nos doentes tratados com Stribild e de 211 células/mm³ nos doentes tratados com ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil. Na semana 144, o aumento médio desde o início do estudo da contagem de células CD4+ foi de 280 células/mm³ nos doentes tratados com Stribild e de 293 células/mm³ nos doentes tratados com ATV/r+FTC/tenofovir disoproxil.

Doentes com infeção pelo VIH-1 com supressão vírica

No estudo GS-US-236-0115 e no estudo GS-US-236-0121, os doentes tinham de estar no seu primeiro ou segundo regime antirretroviral, sem antecedentes de falência virológica, não ter antecedentes passados ou atuais de resistência aos componentes antirretrovirais de Stribild e deviam ter estado suprimidos com um IP+RTV ou um NNRTI em associação com FTC/tenofovir disoproxil (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante pelo menos seis meses antes do rastreio. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para mudarem para Stribild ou permanecerem no seu regime antirretroviral inicial (SBR) durante 48 semanas. No estudo GS-US-236-0115, as taxas de sucesso virológico foram: Stribild 93,8% (272 em 290 doentes); SBR 87,1% (121 em 139 doentes). O aumento médio desde o início do estudo da contagem de células CD4+ na semana 48 foi de 40 células/mm³ nos doentes tratados com Stribild e de 32 células/mm³ nos doentes tratados com IP+RTV+FTC/tenofovir disoproxil. No estudo GS-US-236-0121, as taxas de sucesso virológico foram: Stribild 93,4% (271 em 290 doentes) e SBR 88,1% (126 em 143 doentes). O aumento médio desde o início do estudo da contagem de células CD4+ na semana 48 foi de 56 células/mm³ nos doentes tratados com Stribild e de 58 células/mm³ nos doentes tratados com NNRTI+FTC/tenofovir disoproxil.

No estudo GS-US-236-0123, os doentes tinham de ter recebido previamente apenas RAL em associação com FTC/tenofovir disoproxil como primeiro regime antirretroviral durante pelo menos seis meses. Os doentes tinham de permanecer suprimidos de forma estável durante pelo menos seis

meses antes da entrada no estudo, não ter quaisquer antecedentes passados ou atuais de resistência aos componentes antirretrovirais de Stribild e ter um ARN VIH-1 <50 cópias/ml no rastreio. Os 48 doentes que receberam pelo menos uma dose de Stribild permaneceram suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) até à semana 48. O aumento médio desde o início do estudo da contagem de células CD4+ na semana 48 foi de 23 células/mm³.

População pediátrica

Estudos com Stribild

A eficácia e segurança de Stribild em doentes pediátricos com infeção pelo VIH-1 sem experiência terapêutica prévia, com 12 a menos de 18 anos de idade, baseia-se nas análises dos dados de 48 semanas do estudo aberto de um único grupo GS-US-236-0112 (N=50). A idade média foi de 15 anos (intervalo, 12–17), 70% eram do sexo masculino, 68% eram de raça negra, 28% eram asiáticos. No início do estudo, o ARN VIH-1 plasmático médio era de 4,60 log₁₀ cópias/ml, a contagem de células CD4+ média era de 399 células/mm³ (intervalo, 133–734) e a percentagem média de CD4+ era de 20,9% (intervalo, 4,5%–41,1%). Vinte por cento tinham ARN VIH-1 plasmático inicial > 100.000 cópias/ml.

Na semana 48, 44 de 50 (88%) doentes adolescentes tratados com Stribild obtiveram ARN VIH-1 < 50 cópias/ml e 4 obtiveram ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml; 1 doente descontinuou o medicamento do estudo e 1 não tinha dados virológicos na semana 48. A diminuição média do ARN VIH-1 foi de -3,16 log₁₀ cópias/ml e o aumento médio da contagem de células CD4+ foi de 229 células/mm³. Não foi detetada resistência emergente ao Stribild durante a semana 48.

Estudos com emtricitabina

Em lactentes e crianças com idade superior a 4 meses, a maioria dos doentes a tomar emtricitabina obteve ou manteve a supressão completa do ARN VIH-1 plasmático durante 48 semanas (89% obtiveram ≤ 400 cópias/ml e 77% obtiveram ≤ 50 cópias/ml).

Estudos com tenofovir disoproxil

No estudo GS-US-104-0321, 87 doentes com infeção pelo VIH-1 com experiência a tratamento, com idade compreendida entre 12 e < 18 anos, foram tratados com tenofovir disoproxil (n = 45) ou placebo (n = 42) em associação com uma terapêutica base otimizada (TBO) durante 48 semanas. Devido às limitações do estudo, não se demonstrou um benefício do tenofovir disoproxil em relação ao placebo com base nos níveis plasmáticos de ARN VIH-1 na semana 24.

Nos doentes que receberam tratamento com tenofovir disoproxil ou placebo, o índice Z médio da DMO ao nível da coluna lombar foi de -1,004 e de -0,809 e o índice Z médio da DMO do corpo inteiro foi de -0,866 e de -0,584, respetivamente, no início do estudo. As alterações médias na semana 48 (fim da fase em dupla ocultação) foram de -0,215 e -0,165 no índice Z da DMO na coluna lombar, e de -0,254 e -0,179 no índice Z da DMO no corpo inteiro para os grupos de tenofovir disoproxil e placebo, respetivamente. A proporção média do aumento da DMO foi inferior no grupo do tenofovir disoproxil em comparação com o grupo do placebo. Na semana 48, seis adolescentes do grupo do tenofovir disoproxil e um adolescente do grupo do placebo apresentaram uma diminuição significativa da DMO ao nível da coluna lombar (definida como uma diminuição > 4%). Nos 28 doentes que receberam tratamento com tenofovir disoproxil durante 96 semanas, os índices Z da DMO diminuíram em -0,341 na coluna lombar e em -0,458 no corpo inteiro.

No estudo GS-US-104-0352, 97 doentes com experiência a tratamento, com idade compreendida entre os 2 e < 12 anos e com supressão vírica estável em regimes contendo estavudina ou zidovudina, foram aleatorizados para substituir a estavudina ou a zidovudina por tenofovir disoproxil (n = 48) ou para continuar com o seu regime original (n = 49) durante 48 semanas. Na semana 48, 83% dos doentes do grupo de tratamento com tenofovir disoproxil e 92% dos doentes do grupo de tratamento com estavudina ou zidovudina apresentaram concentrações de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml. A diferença na proporção de doentes que manteve < 400 cópias/ml na semana 48 foi influenciada principalmente por um número maior de descontinuações no grupo de tratamento com tenofovir disoproxil. Quando se excluíram os dados em falta, 91% dos doentes do grupo de tratamento com tenofovir disoproxil e

94% dos doentes do grupo de tratamento com estavudina ou zidovudina tinham concentrações de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml na semana 48.

Foram notificadas diminuições da DMO em doentes pediátricos. Nos doentes que receberam tratamento com tenofovir disoproxil ou estavudina ou zidovudina, o índice Z médio da DMO ao nível da coluna lombar foi de -1,034 e de -0,498 e o índice Z médio da DMO do corpo inteiro foi de -0,471 e de -0,386, respetivamente, no início do estudo. As alterações médias na semana 48 (fim da fase de aleatorização) no índice Z médio da DMO ao nível da coluna lombar foram de 0,032 e de 0,087 e de -0,184 e -0,027 no índice Z médio da DMO do corpo inteiro para os grupos do tenofovir disoproxil e da estavudina ou zidovudina, respetivamente. A proporção média do aumento ósseo na coluna lombar na semana 48 foi semelhante entre o grupo de tratamento do tenofovir disoproxil e o grupo de tratamento da estavudina ou zidovudina. O aumento ósseo no corpo inteiro foi inferior no grupo de tratamento do tenofovir disoproxil em comparação com o grupo de tratamento da estavudina ou zidovudina. Um indivíduo tratado com tenofovir disoproxil apresentou uma diminuição significativa da DMO ao nível da coluna lombar (> 4%) na semana 48 comparativamente com nenhum indivíduo tratado com estavudina ou zidovudina. Nos 64 doentes que foram tratados com tenofovir disoproxil durante 96 semanas, os índices Z da DMO diminuíram em -0,012 na coluna lombar e em -0,338 no corpo inteiro. Os índices Z da DMO não foram ajustados em relação à altura e peso.

No estudo GS-US-104-0352, 8 de um total de 89 doentes pediátricos (9,0%) expostos ao tenofovir disoproxil descontinuaram o medicamento do estudo devido a acontecimentos adversos renais. Cinco indivíduos (5,6%) desenvolveram resultados laboratoriais clinicamente consistentes com tubulopatia renal proximal, 4 dos quais descontinuaram a terapêutica com tenofovir disoproxil (exposição mediana a tenofovir disoproxil de 331 semanas).

A segurança e eficácia de Stribild em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de Stribild com alimentos a indivíduos com infeção pelo VIH-1, observaram-se concentrações plasmáticas máximas 4 horas após a dose para o elvitegravir, 3 horas após a dose para o cobicistate, 3 horas após a dose para a emtricitabina e 2 horas para o tenofovir após a conversão rápida do tenofovir disoproxil. A C_{max} , a AUC_{tau} , e a C_{minima} médias (média \pm DP) no estado de equilíbrio, após doses múltiplas de Stribild em indivíduos com infeção pelo VIH-1, foram respetivamente de $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$ para o elvitegravir, o que dá um quociente inibidor de ~ 10 (razão de C_{minima} : IC_{95} ajustado à ligação às proteínas para o vírus de estirpes do tipo selvagem do VIH-1). A C_{max} média, a AUC_{tau} , e a C_{minima} (média \pm DP) no estado de equilíbrio correspondentes foram de $1,1 \pm 0,40$ $\mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e $0,05 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ para o cobicistate, de $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e $0,14 \pm 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ para a emtricitabina e de $0,45 \pm 0,16$ $\mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e $0,1 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$ para o tenofovir.

Em relação às condições de jejum, a administração de Stribild com uma refeição ligeira (~ 373 kcal, 20% de gorduras) ou com uma refeição de alto teor em gorduras (~ 800 kcal, 50% de gorduras) resultou no aumento das exposições de elvitegravir e tenofovir. A C_{max} e a AUC do elvitegravir aumentaram respetivamente 22% e 36% com uma refeição ligeira, tendo aumentado respetivamente 56% e 91% com uma refeição de alto teor em gorduras. A C_{max} e a AUC de tenofovir aumentaram respetivamente 20% e 25% com uma refeição ligeira, enquanto que a C_{max} não foi afetada e a AUC aumentou 25% com uma refeição de alto teor em gorduras. As exposições do cobicistate não foram afetadas por uma refeição ligeira e, embora se verificasse uma diminuição modesta da C_{max} e da AUC respetivamente de 24% e 18% com uma refeição com um alto teor em gorduras, não se observou qualquer diferença no seu efeito de potenciação da ação farmacológica sobre o elvitegravir. As exposições da emtricitabina não foram afetadas por refeições ligeiras ou de alto teor em gorduras.

Distribuição

O elvitegravir apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas humanas de 98-99% e esta ligação é independente da concentração do fármaco no intervalo de 1 ng/ml a 1.600 ng/ml. A razão das concentrações médias do fármaco entre plasma e sangue foi de 1,37. O cobicistate apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas humanas de 97-98% e a razão das concentrações médias do fármaco entre plasma e sangue foi de 2.

Após a administração intravenosa o volume de distribuição foi aproximadamente de 1.400 ml/kg e 800 ml/kg para a emtricitabina e tenofovir, respetivamente. Após administração oral de emtricitabina ou tenofovir disoproxil, a emtricitabina e o tenofovir são largamente distribuídos no organismo. *In vitro*, a ligação da emtricitabina às proteínas plasmáticas foi < 4% e independente da concentração dentro do intervalo 0,02 a 200 µg/ml. Na concentração plasmática máxima, a razão das concentrações médias do fármaco entre plasma e sangue foi de ~ 1,0 e a razão das concentrações médias do fármaco entre sémen e plasma foi de ~ 4,0. *In vitro*, a ligação do tenofovir às proteínas plasmáticas ou às proteínas séricas foi inferior a 0,7 e 7,2%, respetivamente, acima do intervalo de concentração de tenofovir 0,01 a 25 µg/ml.

Biotransformação

O elvitegravir é submetido a um metabolismo oxidativo através do CYP3A (via principal), e a glucuronidação através das enzimas UGT1A1/3 (via de menor importância). Após a administração oral de [¹⁴C]elvitegravir potenciado, o elvitegravir foi a espécie predominante no plasma, representando ~94% da radioatividade circulante. Os metabolitos aromáticos e alifáticos resultantes de hidroxilação ou glucuronidação estão presentes em níveis muito baixos, apresentam uma atividade anti-VIH consideravelmente mais baixa e não contribuem para a atividade antiviral global do elvitegravir.

O cobicistate é metabolizado por oxidação mediada pelo CYP3A e/ou pelo CYP2D6 e não sofre glucuronidação. Após a administração oral de [¹⁴C]cobicistate, 99% da radioatividade circulante no plasma consistiu em cobicistate inalterado.

Estudos *in vitro* indicam que a emtricitabina não é um inibidor das enzimas do CYP450 humano. Após a administração de [¹⁴C]emtricitabina, a recuperação completa da dose de emtricitabina foi efetuada na urina (~ 86%) e nas fezes (~ 14%). Treze por cento da dose foi recuperada na urina sob a forma de três metabolitos putativos. A biotransformação da emtricitabina inclui a oxidação da fração tiol para formar os diastereoisómeros 3'-sulfóxido (~9% da dose) e a conjugação com o ácido glucurónico para formar o 2'-O-glucuronido (~ 4% da dose). Não foram identificados outros metabolitos.

Estudos *in vitro* determinaram que nem o tenofovir disoproxil nem o tenofovir são substratos para a enzima do CYP450. Além disso, em concentrações substancialmente mais elevadas (aproximadamente 300 vezes superiores) do que as observadas *in vivo*, o tenofovir não inibiu o metabolismo de fármacos *in vitro* mediado por qualquer das principais isoformas do CYP450 humano envolvidas na biotransformação de fármacos (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, ou CYP1A1/2). O tenofovir disoproxil não teve efeito em qualquer das isoformas do CYP450, com exceção dos CYP1A1/2, onde se observou uma diminuição pequena (6%) mas estatisticamente significativa do metabolismo de um substrato dos CYP1A1/2.

Eliminação

Após a administração oral de [¹⁴C]elvitegravir/ritonavir, 94,8% da dose foi recuperada nas fezes, o que é consistente com a eliminação hepatobiliar do elvitegravir; 6,7% da dose administrada foi recuperada na urina. O tempo de semivida plasmática terminal mediana do elvitegravir após administração de Stribild é aproximadamente de 12,9 horas.

Após a administração oral de [¹⁴C]cobicistate, 86% e 8,2% da dose foi recuperada respetivamente nas fezes e na urina. O tempo de semivida plasmática terminal mediana do cobicistate após administração de Stribild é aproximadamente de 3,5 horas e as exposições associadas ao cobicistate produzem uma $C_{\text{mínima}}$ de elvitegravir aproximadamente 10 vezes acima do IC_{95} ajustado à ligação às proteínas para o vírus de estirpes do tipo selvagem do VIH-1.

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

O tenofovir é excretado principalmente pelo rim, por filtração e também pelo sistema de transporte tubular ativo (transportador de aniões orgânicos humano [hOAT1]) sendo aproximadamente 70-80% da dose excretada sob a forma inalterada na urina após a administração intravenosa. A depuração aparente do tenofovir foi estimada em aproximadamente 307 ml/min. A depuração renal foi estimada como sendo aproximadamente 210 ml/min, a qual excede a taxa de filtração glomerular. Isto indica que a secreção tubular ativa é uma parte importante da eliminação do tenofovir. Após a administração oral, o tempo de semivida de eliminação do tenofovir é de, aproximadamente, 12 a 18 horas.

Idosos

A farmacocinética do elvitegravir, cobicistate, emtricitabina e tenofovir não foram avaliadas nos idosos (com mais de 65 anos).

Sexo

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas ao sexo com o elvitegravir potenciado com cobicistate, emtricitabina e tenofovir disoproxil.

Etnicidade

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas à etnicidade com o elvitegravir potenciado com cobicistate, emtricitabina e tenofovir disoproxil.

População pediátrica

As exposições de elvitegravir e tenofovir em doentes pediátricos com idade compreendida entre 12 e < 18 anos, que receberam Stribild no estudo GS-US-236-0112, aumentaram 30% e 37%, respetivamente, quando comparadas com controlos históricos de adultos. As exposições de tenofovir situaram-se no intervalo das observadas em regimes contendo um inibidor da protease potenciado e tenofovir disoproxil. As exposições de cobicistate e emtricitabina em doentes pediátricos com idade compreendida entre 12 e < 18 anos foram semelhantes às exposições atingidas em adultos. A farmacocinética do elvitegravir ou do cobicistate em indivíduos pediátricos com < 12 anos de idade não foi completamente estabelecida.

Compromisso renal

Um estudo da farmacocinética do elvitegravir potenciado com cobicistate foi realizado em indivíduos sem infeção pelo VIH-1 com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min). Não se observaram diferenças clinicamente relevantes nas farmacocinéticas do elvitegravir ou do cobicistate entre indivíduos com compromisso renal grave e indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste da posologia do elvitegravir ou do cobicistate em doentes com compromisso renal. As farmacocinéticas da emtricitabina e do tenofovir estão alteradas em indivíduos com compromisso renal. Em indivíduos com uma depuração da creatinina inferior a 50 ml/min ou com doença renal em fase terminal necessitando de diálise, a C_{max} e a AUC da emtricitabina e do tenofovir estavam aumentadas (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Tanto o elvitegravir como o cobicistate são metabolizados e eliminados principalmente no fígado. Um estudo da farmacocinética do elvitegravir potenciado com cobicistate foi realizado em indivíduos sem infecção pelo VIH-1 com compromisso hepático moderado. Não se observaram diferenças clinicamente relevantes nas farmacocinéticas do elvitegravir ou do cobicistate entre indivíduos com compromisso moderado e indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste da posologia do elvitegravir ou do cobicistate em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. O efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética do elvitegravir ou do cobicistate não foi estudado. A farmacocinética da emtricitabina não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático; contudo, a emtricitabina não é significativamente metabolizada pelas enzimas hepáticas, portanto o impacto do compromisso hepático deve ser limitado. Não se observaram alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir em doentes com compromisso hepático. Por conseguinte, não é necessário ajuste da posologia do tenofovir disoproxil em doentes com compromisso hepático.

Coinfeção com o vírus da hepatite B e/ou hepatite C

As farmacocinéticas da emtricitabina e do tenofovir disoproxil não foram completamente avaliadas em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C. Dados limitados de uma análise farmacocinética populacional (n = 24) indicou que a coinfeção com o vírus da hepatite B e/ou C não teve efeitos clinicamente relevantes sobre a exposição ao elvitegravir potenciado.

Gravidez e pós-parto

Os resultados obtidos num estudo prospetivo (IMPAACT P1026s) demonstraram que o tratamento com regimes contendo cobicistate e elvitegravir durante a gravidez resulta em níveis mais baixos de exposição ao elvitegravir e cobicistate (Tabela 5).

Tabela 5: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos do estudo IMPAACT P1026s para o elvitegravir e cobicistate em mulheres sob tratamento com regimes contendo cobicistate e elvitegravir durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez em comparação com os dados emparelhados pós-parto

Comparação com os dados emparelhados pós-parto, n	Alteração média em percentagem dos parâmetros farmacocinéticos do elvitegravir ^a			Alteração média em percentagem dos parâmetros farmacocinéticos do cobicistate ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24% ^b	↓ 8%	↓ 81% ^b	↓ 44% ^b	↓ 28% ^b	↓ 60% ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44% ^b	↓ 28% ^b	↓ 89% ^b	↓ 59% ^b	↓ 38% ^b	↓ 76% ^b

2T = segundo trimestre; 3T = terceiro trimestre; PP = pós-parto

a comparações emparelhadas

b P < 0,10 comparativamente ao pós-parto

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O elvitegravir foi negativo num teste de mutagenicidade bacteriana *in vitro* (teste de Ames) e negativo num ensaio do micronúcleo de rato *in vivo* em doses até 2.000 mg/kg. Num teste de aberração cromossómica *in vitro*, o elvitegravir foi negativo com ativação metabólica; contudo, foi observada uma resposta equívoca sem ativação.

O cobicistate não foi mutagénico nem clastogénico em ensaios de genotoxicidade convencionais. Estudos *ex vivo* no coelho e estudos *in vivo* no cão sugerem que o cobicistate tem um potencial baixo para prolongamento de QT, e pode prolongar ligeiramente o intervalo PR e diminuir a função ventricular esquerda em concentrações pelo menos 11 vezes mais elevadas do que a exposição humana na dose diária recomendada de 150 mg. Num estudo clínico humano em 35 indivíduos saudáveis, os ecocardiogramas realizados no início e após administração de 150 mg de cobicistate,

uma vez por dia, durante pelo menos 15 dias, não indicaram quaisquer alterações clinicamente significativas na função ventricular esquerda.

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos com o cobicistate não revelaram efeitos sobre os parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou fetais. Contudo, observou-se um aumento de perdas pós-implantação e diminuição dos pesos fetais em ratos associados a diminuições significativas dos pesos corporais maternos na dose de 125 mg/kg/dia.

Estudos a longo prazo de carcinogenicidade oral com o elvitegravir e o cobicistate não revelaram potencial carcinogénico em ratinhos e ratos.

Os dados não clínicos com a emtricitabina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento com tenofovir disoproxil. Os resultados de estudos de toxicidade de dose repetida em ratos, cães e macacos sujeitos a níveis de exposição superiores ou análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, incluíram toxicidade renal e alterações ósseas e uma diminuição na concentração sérica de fosfato. A toxicidade óssea foi diagnosticada como osteomalacia (macacos) e redução da densidade mineral óssea (ratos e cães). Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não demonstraram alterações nos parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou nos parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir disoproxil reduziu o índice de viabilidade e o peso das crias num estudo de toxicidade peri- e pós-natal com doses tóxicas maternas.

As substâncias ativas elvitegravir, cobicistate e tenofovir disoproxil persistem no ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Croscarmelose sódica (E468)
Hidroxipropilcelulose (E463)
Lactose (como mono-hidrato)
Estearato de magnésio (E572)
Celulose microcristalina (E460)
Dióxido de silício (E551)
Laurilsulfato de sódio

Película de revestimento

Laca de alumínio indigotina (E132)
Macrogol 3350 (E1521)
Álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado) (E1203)
Talco (E553b)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 30 comprimidos revestidos por película e um excicante de sílica gel.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens exteriores contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e embalagens exteriores contendo 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/13/830/001
EU/1/13/830/002

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

Data da primeira autorização: 24 de maio de 2013
Data da última renovação: 19 de abril de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2024

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