

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vitekta 85 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 85 mg de elvitegravir.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido contém 6,2 mg de lactose (sob a forma de lactose mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película, de cor verde, com a forma de um pentágono, com as dimensões 8,9 mm x 8,7 mm, gravado com “GSI” num lado do comprimido e com “85” no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vitekta, coadministrado com um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir e com outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana-1 (VIH-1) em adultos que estão infetados pelo VIH-1 sem mutações conhecidas associadas com resistência ao elvitegravir (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Vitekta deve ser administrado em associação com um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir.

O Resumo das Características do Medicamento do inibidor da protease potenciado pelo ritonavir deve ser consultado.

A dose recomendada de Vitekta é de um comprimido de 85 mg ou de um comprimido de 150 mg tomado por via oral uma vez por dia com alimentos. A escolha da dose de Vitekta depende do inibidor da protease coadministrado (ver Tabela 1 e secções 4.4 e 4.5). Para utilizar o comprimido de 150 mg, queira consultar o Resumo das Características do Medicamento de Vitekta 150 mg comprimidos.

Vitekta deve ser administrado uma vez por dia como se indica a seguir:

- à mesma hora de um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir administrado uma vez por dia
- ou com a primeira dose de um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir administrado duas vezes por dia.

Tabela 1: Regimes posológicos recomendados

Dose de Vitekta	Dose do inibidor da protease potenciado pelo ritonavir coadministrado
85 mg uma vez por dia	atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez por dia
	lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg duas vezes por dia
150 mg uma vez por dia	darunavir 600 mg e ritonavir 100 mg duas vezes por dia
	fosamprenavir 700 mg e ritonavir 100 mg duas vezes por dia

Não existem dados para recomendar a utilização de Vitekta com outras frequências posológicas ou com outros inibidores da protease do VIH-1 que não estejam apresentados na Tabela 1.

Dose esquecida

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

Se o doente vomitar no período até 1 hora após tomar Vitekta, 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 secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico de Vitekta em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico de Vitekta em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh). O elvitegravir não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de elvitegravir em crianças com 0 a menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas (ver secção 5.1). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Vitekta deve ser tomado 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 à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com os seguintes medicamentos devido ao potencial de perda de resposta virológica e possível desenvolvimento de resistência (ver secção 4.5):

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

A utilização de Vitekta com outros inibidores da protease do VIH-1 ou outras frequências posológicas que não estejam apresentados na Tabela 1 pode resultar em níveis plasmáticos insuficientes ou elevados de elvitegravir e/ou dos medicamentos coadministrados.

Resistência

Os vírus resistentes ao elvitegravir apresentam, na maior parte dos casos, resistência cruzada ao inibidor da transferência de cadeia da integrase raltegravir (ver secção 5.1).

O elvitegravir possui uma barreira genética contra a resistência relativamente fraca. Portanto, sempre que possível, Vitekta deve ser administrado com um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir totalmente ativo e com um segundo agente antirretroviral totalmente ativo para minimizar o potencial de falência virológica e o desenvolvimento de resistência (ver secção 5.1).

Coadministração com outros medicamentos

O elvitegravir é metabolizado principalmente pelo CYP3A. A coadministração de Vitekta com indutores potentes do CYP3A (incluindo hipericão [*Hypericum perforatum*], rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5). A coadministração de Vitekta com indutores moderados do CYP3A (incluindo, mas não se limitando ao efavirenz e ao bosentano) não é recomendada (ver secção 4.5).

Devido à necessidade de coadministração de Vitekta com um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir, os prescritores devem consultar o Resumo das Características do Medicamento do inibidor da protease coadministrado e do ritonavir para uma descrição dos medicamentos contraindicados e de outras interações medicamentosas significativas que possam causar reações adversas potencialmente fatais ou perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência.

Atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir demonstraram aumentar de forma significativa as concentrações plasmáticas de elvitegravir (ver secção 4.5). Quando utilizado em associação com atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir, a dose de Vitekta deve ser diminuída de 150 mg uma vez por dia para 85 mg uma vez por dia (ver secção 4.2).

Coadministração de Vitekta e de substâncias ativas relacionadas: Vitekta tem de ser utilizado em associação com um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir. Vitekta não deve ser utilizado com um inibidor da protease potenciado por outro agente, dado não terem sido estabelecidas as recomendações posológicas para tais associações. A potenciação de elvitegravir com outro agente que não seja o ritonavir pode resultar em concentrações plasmáticas subótimas de elvitegravir e/ou do inibidor da protease levando a perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência.

Vitekta não deve ser utilizado em associação com medicamentos que contenham elvitegravir ou agentes potenciadores farmacocinéticos que não sejam o ritonavir.

Requisitos contraceptivos

Doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem utilizar um contraceptivo hormonal que contenha pelo menos 30 µg de etinilestradiol e contendo norgestimato como progestagénio ou devem utilizar um método de contraceção alternativo fiável (ver secções 4.5 e 4.6). A coadministração de elvitegravir com contraceptivos orais contendo progestagénios que não sejam o norgestimato não foi estudada e, portanto, deve ser evitada.

As doentes que utilizam estrogénios como terapêutica hormonal de substituição devem ser clinicamente monitorizadas quanto a sinais de deficiência estrogénica (ver secção 4.5).

Infeções oportunistas

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

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 aumentado 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).

Doença hepática

Elvitegravir não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Não é necessário ajuste posológico de Vitekta 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.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados 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. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

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 corticosteróides, 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.

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Interações com indutores do CYP3A

O elvitegravir é metabolizado principalmente pelo CYP3A (ver secção 5.2). Prevê-se que os medicamentos que são indutores potentes (causam um aumento > 5 vezes na depuração do substrato) ou moderados (causam um aumento de 2-5 vezes na depuração do substrato) do CYP3A diminuam as concentrações plasmáticas de elvitegravir.

Utilização concomitante contraindicada

A coadministração de Vitekta com medicamentos que são indutores potentes do CYP3A é contraindicada dado que a diminuição prevista das concentrações plasmáticas de elvitegravir pode causar perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência ao elvitegravir (ver secção 4.3).

Utilização concomitante não recomendada

A coadministração de Vitekta com medicamentos que são indutores moderados do CYP3A (incluindo, mas não se limitando ao efavirenz e ao bosentano) não é recomendada dado que a diminuição prevista das concentrações plasmáticas de elvitegravir pode causar perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência ao elvitegravir (ver secção 4.4).

Interações que exigem o ajuste posológico de Vitekta

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). A coadministração de Vitekta com medicamentos que são inibidores potentes da UGT1A1/3 pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de elvitegravir podendo ser necessárias modificações da dose. Por exemplo, atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir (inibidores potentes da UGT1A1/3) demonstraram aumentar de forma significativa as concentrações plasmáticas de elvitegravir (ver a Tabela 2). Consequentemente, quando utilizado em associação com atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir, a dose de Vitekta deve ser diminuída de 150 mg uma vez por dia para 85 mg uma vez por dia (ver secções 4.2 e 4.4).

Outras interações

O elvitegravir é um indutor modesto e pode ter o potencial de induzir o CYP2C9 e/ou as enzimas induzíveis da UGT. Consequentemente, elvitegravir pode diminuir a concentração plasmática de substratos do CYP2C9 (como a varfarina) ou da UGT (como o etinilestradiol). Além disso, estudos *in vitro* demonstraram que o elvitegravir é um indutor fraco a modesto das enzimas CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A. O elvitegravir terá também o potencial de ser um indutor fraco a modesto das enzimas CYP2B6 e CYP2C8, visto que estas enzimas são reguladas de maneira semelhante ao CYP2C9 e ao CYP3A. Contudo, os dados clínicos demonstraram que não existem alterações clinicamente relevantes na exposição da metadona (que é metabolizada principalmente pelos CYP2B6 e CYP2C19) após coadministração com elvitegravir potenciado *versus* administração de metadona isolada (ver Tabela 2).

O elvitegravir é um substrato do OATP1B1 e do OATP1B3 (OATP – polipéptidos transportadores de aniões orgânicos) e um inibidor do OATP1B3 *in vitro*. A relevância *in vivo* destas interações não é clara.

As interações entre o elvitegravir e os potenciais medicamentos coadministrados estão indicadas na Tabela 2 abaixo (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”). Estas interações baseiam-se em estudos de interação medicamentosa ou em interações previstas devidas à amplitude de interação esperada e ao potencial para acontecimentos adversos graves ou perda de efeito terapêutico.

Nos casos em que foram estudadas interações, o efeito sobre Vitekta foi determinado comparando a farmacocinética do elvitegravir potenciado (utilizando ritonavir ou cobicistate como intensificadores farmacocinéticos) na ausência e na presença do medicamento coadministrado. Não foram estudadas interações utilizando elvitegravir não potenciado. Exceto quando indicado na Tabela 2, a dose de elvitegravir potenciado ou do medicamento coadministrado foi a mesma quando administrada isoladamente ou em associação. Os parâmetros farmacocinéticos dos inibidores da protease apresentados na Tabela 2 foram avaliados na presença de ritonavir.

Embora possam não existir interações reais ou previstas entre um medicamento e o elvitegravir, poderão existir interações entre um medicamento e ritonavir e/ou o inibidor da protease coadministrado com elvitegravir. O prescritor deverá consultar sempre o Resumo das Características do Medicamento de ritonavir ou do inibidor da protease.

Tabela 2: Interações entre elvitegravir e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com elvitegravir potenciado pelo ritonavir
ANTIRRETROVIRAIS		
Inibidores da protease do VIH		
Atazanavir (300 mg uma vez por dia) Elvitegravir (200 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Atazanavir/Ritonavir demonstraram aumentar de forma significativa as concentrações plasmáticas de elvitegravir. Elvitegravir: AUC: ↑ 100% C _{max} : ↑ 85% C _{min} : ↑ 188% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35%	Quando utilizado em associação com atazanavir, a dose de Vitekta deve ser de 85 mg uma vez por dia. Quando utilizado em associação com Vitekta, a dose recomendada de atazanavir é de 300 mg com ritonavir na dose de 100 mg uma vez por dia. Não existem dados disponíveis para que possam ser feitas recomendações posológicas para a coadministração com outras doses de atazanavir (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com elvitegravir potenciado pelo ritonavir
Atazanavir (300 mg uma vez por dia) Elvitegravir (85 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↑ 38%* Atazanavir: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔** * quando comparado com elvitegravir/ritonavir 150/100 mg uma vez por dia. ** quando comparado com atazanavir/ritonavir 300/100 mg uma vez por dia	
Darunavir (600 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (125 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg duas vezes por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17%	Quando utilizado em associação com darunavir, a dose de Vitekta deve ser de 150 mg uma vez por dia. Não existem dados disponíveis para que possam ser feitas recomendações posológicas para a coadministração com outras doses de darunavir (ver secção 4.2).
Fosamprenavir (700 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (125 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg duas vezes por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Fosamprenavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Quando utilizado em associação com fosamprenavir, a dose de Vitekta deve ser de 150 mg uma vez por dia. Não existem dados disponíveis para que possam ser feitas recomendações posológicas para a coadministração com outras doses de fosamprenavir (ver secção 4.2).
Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (125 mg uma vez por dia)	Lopinavir/Ritonavir demonstraram aumentar de forma significativa as concentrações plasmáticas de elvitegravir. Elvitegravir: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 52% C _{min} : ↑ 138% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8%	Quando utilizado em associação com lopinavir/ritonavir, a dose de Vitekta deve ser de 85 mg uma vez por dia. Não existem dados disponíveis para que possam ser feitas recomendações posológicas para a coadministração com outras doses de lopinavir/ritonavir (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com elvitegravir potenciado pelo ritonavir
Tipranavir (500 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (200 mg uma vez por dia) Ritonavir (200 mg duas vezes por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tipranavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11%	Devido aos dados clínicos insuficientes a associação de elvitegravir com tipranavir não é recomendada (ver secção 4.2).
Inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (NRTI)		
Didanosina (400 mg uma vez por dia) Elvitegravir (200 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Didanosina: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 16%	Como a didanosina é administrada com o estômago vazio, deverá ser administrada pelo menos uma hora antes ou duas horas depois de Vitekta (que é administrado com alimentos). Recomenda-se monitorização clínica.
Zidovudina (300 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (200 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Zidovudina: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com zidovudina.
Estavudina (40 mg uma vez por dia) Elvitegravir (200 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Estavudina: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com estavudina.
Abacavir (600 mg uma vez por dia) Elvitegravir (200 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Abacavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com abacavir.
Tenofovir disoproxil fumarato (300 mg uma vez por dia) Emtricitabina (200 mg uma vez por dia) Elvitegravir (50 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com tenofovir disoproxil fumarato ou com emtricitabina.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max} , C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com elvitegravir potenciado pelo ritonavir
Inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI)		
Efavirenz	Interação não estudada com elvitegravir. Prevê-se que a coadministração de efavirenz e elvitegravir diminua as concentrações plasmáticas de elvitegravir, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência.	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
Etravirina (200 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Etravirina: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com etravirina.
Nevirapina	Interação não estudada com elvitegravir. Prevê-se que a coadministração de nevirapina e elvitegravir diminua as concentrações plasmáticas de elvitegravir, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência.	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
Rilpivirina	Interação não estudada com elvitegravir.	Não se prevê que a coadministração de elvitegravir e rilpivirina altere as concentrações plasmáticas de elvitegravir, portanto não são necessários ajustes posológicos de Vitekta.
Antagonistas do CCR5		
Maraviroc (150 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Maraviroc: [§] AUC: ↑ 186% C_{max} : ↑ 115% C_{min} : ↑ 323%	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com maraviroc. [§] Devido à inibição do CYP3A pelo ritonavir, a exposição ao maraviroc aumenta de forma significativa.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com elvitegravir potenciado pelo ritonavir
ANTIÁCIDOS		
Suspensão antiácida contendo magnésio/alumínio (dose única de 20 ml) Elvitegravir (50 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir (suspensão antiácida administrada ± 4 horas antes ou após a administração de elvitegravir): AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegravir (administração simultânea com antiácidos): AUC: ↓ 45% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 41%	As concentrações plasmáticas de elvitegravir são mais baixas com antiácidos devido à formação de complexos no trato gastrointestinal e não a alterações do pH gástrico. Recomenda-se separar a administração de Vitekta e do antiácido em pelo menos 4 horas.
SUPLEMENTOS ALIMENTARES		
Suplementos multivitamínicos	Interação não estudada com elvitegravir.	Como o efeito da formação de complexos catiónicos de elvitegravir não pode ser excluído quando coadministrado com suplementos multivitamínicos, recomenda-se separar a administração de Vitekta e suplementos multivitamínicos com um intervalo de pelo menos 4 horas.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona (80-120 mg uma vez por dia) Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Metadona: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com metadona.
Buprenorfina/Naloxona (16/4 mg / 24/6 mg diariamente) Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↑ 12% C _{min} : ↑ 66% Naloxona: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com buprenorfina/naloxona.
ANTI-INFECIOSOS		
Antifúngicos		
Cetoconazol (200 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67% ↑ Cetoconazol [§]	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com cetoconazol. [§] Devido à inibição do CYP3A pelo ritonavir, a exposição ao cetoconazol aumenta.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com elvitegravir potenciado pelo ritonavir
Inibidores da protease do VHC		
Telaprevir (750 mg três vezes por dia)/ Elvitegravir (85 mg uma vez por dia) Atazanavir (300 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Telaprevir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 40%* * quando comparado com atazanavir/ritonavir 300/100 mg mais elvitegravir 85 mg uma vez por dia.	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com atazanavir potenciado com ritonavir mais telaprevir.
Antimicobacterianos		
Rifabutina (150 mg uma vez em dias alternados) Elvitegravir (300 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↔* Rifabutina: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔** 25-O-desacetil-rifabutina. § AUC: ↑ 851%* C _{max} : ↑ 440%** C _{min} : ↑ 1 836%* * quando comparado com elvitegravir/ritonavir 300/100 mg uma vez por dia. ** quando comparado com rifabutina 300 mg uma vez por dia A atividade antibacteriana total aumentou em 50%.	A coadministração de Vitekta 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). Não são necessários ajustes posológicos de Vitekta quando coadministrado com uma dose reduzida de 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 uma falência terapêutica. § Devido à inibição do CYP3A pelo ritonavir, a exposição à 25-O-desacetil-rifabutina aumenta.
ANTICOAGULANTES		
Varfarina	Interação não estudada com elvitegravir. As concentrações da varfarina podem ser afetadas durante a coadministração com elvitegravir.	Recomenda-se que o Índice Normalizado Internacional (INR) seja monitorizado durante a coadministração de Vitekta. O INR deve continuar a ser monitorizado durante as primeiras semanas após parar o tratamento com Vitekta.
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H₂		
Famotidina (40 mg uma vez por dia) Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) /Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com famotidina.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max} , C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com elvitegravir potenciado pelo ritonavir
INIBIDORES DA HMG CO-A REDUTASE		
Rosuvastatina (dose única de 10 mg) Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rosuvastatina: AUC: ↑ 38% C_{max} : ↑ 89% C_{min} : ↑ 43%	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com rosuvastatina.
Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina	Interação não estudada com elvitegravir. Não se prevê que as concentrações plasmáticas de substratos de polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATP) se alterem com a coadministração de elvitegravir. Não se prevê que as concentrações plasmáticas de elvitegravir se alterem com a coadministração de substratos/inibidores de OATP.	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina ou pravastatina.
CONTRACETIVOS ORAIS		
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) ¹	Norgestimato: AUC: ↑ 126% C_{max} : ↑ 100% C_{min} : ↑ 167% Etinilestradiol: AUC: ↓ 25% C_{max} : ↔ C_{min} : ↓ 44% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	Devem tomar-se precauções quando se coadministra Vitekta e um contraceptivo hormonal. O contraceptivo hormonal deve conter pelo menos 30 µg de etinilestradiol e conter 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 à progesterona são desconhecidos. A coadministração de elvitegravir com outros contraceptivos orais contendo progestagénios que não sejam o norgestimato não foi estudada e, portanto, deve ser evitada.
INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES		
Omeprazol (40 mg uma vez por dia) Elvitegravir (50 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com omeprazol.

¹ Este estudo foi conduzido utilizando o comprimido de associação de doses fixas de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

A utilização de Vitekta tem necessariamente de ser acompanhada pela utilização de contraceção eficaz (ver secção 4.4 e 4.5).

Gravidez

A quantidade de dados clínicos sobre a utilização de elvitegravir em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos de elvitegravir no que respeita à toxicidade reprodutiva. Contudo, as exposições máximas avaliadas no coelho não excederam as exposições atingidas terapeuticamente (ver secção 5.3).

Vitekta não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com elvitegravir.

Amamentação

Desconhece-se se o elvitegravir/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram excreção de elvitegravir no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Portanto, Vitekta não deve ser utilizado durante a amamentação.

Para evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem, em qualquer circunstância.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos sobre o efeito de elvitegravir sobre a fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos de elvitegravir sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos de elvitegravir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas baseia-se em dados de um estudo clínico controlado (GS-US-183-0145) no qual 712 doentes adultos com infeção pelo VIH-1, com experiência terapêutica antirretroviral prévia, foram tratados com elvitegravir (n = 354) ou com raltegravir (n = 358), tendo sido administrado a cada doente um regime terapêutico de base consistindo num inibidor da protease potenciado pelo zidovudina totalmente ativo e noutros agentes antirretrovirais. Destes 712 doentes, 543 (269 em elvitegravir e 274 em raltegravir) e 439 (224 em elvitegravir e 215 em raltegravir) receberam, respetivamente, pelo menos 48 e 96 semanas de tratamento.

As reações adversas mais frequentemente notificadas associadas ao elvitegravir foram diarreia (7,1%) e náuseas (4,0%) (ver Tabela 3).

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas associadas ao elvitegravir com base na experiência obtida em estudos clínicos estão indicadas na Tabela 3 abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabela 3: Resumo tabelado das reações adversas associadas ao elvitegravir com base na experiência obtida durante 96 semanas no estudo clínico GS-US-183-0145

Frequência	Reação adversa
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	
Pouco frequentes	ideação suicida e tentativa de suicídio (em doentes com antecedentes de depressão ou doença psiquiátrica pré-existente), depressão, insónia
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Frequentes	cefaleias
Pouco frequentes	tonturas, parestesia, sonolência, disgeusia
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Frequentes	dor abdominal, diarreia, vómitos, náuseas
Pouco frequentes	dispepsia, distensão abdominal, flatulência,
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes	erupção cutânea
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Frequentes	fadiga

Descrição de reações adversas seleccionadas

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. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito 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).

Diarreia

No estudo GS-US-183-0145, foi notificada diarreia como reação adversa em 7,1% dos indivíduos no grupo do elvitegravir e em 5,3% dos indivíduos no grupo do raltegravir. Nestes indivíduos, a diarreia teve uma gravidade ligeira a moderada e não resultou em descontinuação do medicamento do estudo.

População pediátrica

Não existem dados de segurança disponíveis em crianças com idade inferior a 18 anos. Vitekta não é recomendado nesta população (ver secção 4.2).

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 mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para pesquisa de toxicidade. O tratamento da sobredosagem com o elvitegravir consiste em medidas de suporte gerais incluindo monitorização dos sinais vitais assim como observação do estado clínico do doente.

Não existe um antídoto específico para sobredosagem com o elvitegravir. Como o elvitegravir apresenta uma ligação elevada às proteínas plasmáticas, é pouco provável que seja removido de forma significativa por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistêmico, outros antivirais, código ATC: J05AX11

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 elvitegravir não inibe as topoisomerasas humanas I ou II.

Atividade antiviral *in vitro*

A atividade antiviral do elvitegravir contra isolados clínicos e laboratoriais de VIH-1 foi avaliada em células linfoblastóides, monócitos/macrófagos e em linfócitos do sangue periférico e os valores da concentração eficaz a 50% (CE_{50}) estavam no intervalo de 0,02 a 1,7 nM. O elvitegravir apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra os padrões A, B, C, D, E, F, G e O do VIH-1 (os valores de EC_{50} variaram entre 0,1 e 1,3 nM) e atividade contra o VIH-2 (CE_{50} de 0,53 nM). A atividade antiviral *in vitro* do elvitegravir não demonstrou qualquer antagonismo quando administrado em associação com fármacos antirretrovirais das classes de inibidores dos nucleósidos (nucleótidos) da transcriptase reversa (NRTI), inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI), inibidores da protease (PI), inibidores da transferência de cadeia da integrase, inibidores da fusão ou antagonistas do co-recetor CCR5.

O elvitegravir não demonstrou inibição da replicação do VHB ou do VHC *in vitro*.

Resistência

Em cultura celular

Foram selecionados isolados de VIH-1 com diminuição da sensibilidade ao elvitegravir em culturas celulares. A resistência fenotípica ao elvitegravir estava associada com mais frequência às substituições primárias na integrase T66I, E92Q e Q148R. Outras substituições na integrase na seleção de culturas celulares incluíram H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q e R263K.

Resistência cruzada

Os vírus resistentes ao elvitegravir apresentam graus variáveis de resistência cruzada ao inibidor da transferência de cadeia da integrase raltegravir, dependendo do tipo e do número de substituições. Os vírus que expressam as substituições T66I/A mantêm a sensibilidade ao raltegravir, enquanto que a maior parte dos outros padrões de substituições associadas ao elvitegravir estão associadas à sensibilidade diminuída ao raltegravir. Com exceção de Y143C/R/H, o VIH-1 com as substituições primárias associadas ao raltegravir T66K, Q148H/K/R ou N155H na integrase estão associadas à sensibilidade diminuída ao elvitegravir.

Doentes com experiência terapêutica prévia

Numa análise de isolados de VIH-1 de indivíduos com falência terapêutica no estudo GS-US-183-0145 até a semana 96, observou-se o desenvolvimento de uma ou mais substituições primárias associadas à resistência ao elvitegravir em 23 dos 86 indivíduos com dados genotípicos avaliáveis de isolados iniciais emparelhados ou de isolados com falência terapêutica com elvitegravir (23/351 indivíduos tratados com elvitegravir, 6,6%). Ocorreram taxas semelhantes de desenvolvimento de resistência ao raltegravir no VIH-1 de indivíduos tratados com raltegravir (26/351 indivíduos tratados com raltegravir, 7,4%). As substituições mais frequentes que emergiram em isolados de VIH-1 de indivíduos tratados com elvitegravir foram T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) e N155H (n = 5) na integrase. Em análises fenotípicas de isolados de VIH-1 com substituições de resistência dos indivíduos tratados com elvitegravir, 14/20 (70%) tinham sensibilidade diminuída ao elvitegravir e 12/20 (60%) tinham sensibilidade diminuída ao raltegravir.

Experiência clínica

Em doentes com infeção pelo VIH-1, com experiência terapêutica prévia

A eficácia de elvitegravir baseia-se principalmente nas análises até 96 semanas de um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com comparador ativo, estudo GS-US-183-0145, em doentes com infeção pelo VIH-1, com experiência terapêutica prévia (n = 702).

No estudo GS-US-183-0145, os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para receberem elvitegravir (150 mg ou 85 mg) uma vez por dia ou raltegravir 400 mg duas vezes por dia, cada um administrado com um regime terapêutico de base contendo um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir totalmente ativo (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir ou tipranavir) e um segundo agente. O regime terapêutico de base foi selecionado pelo investigador a partir de testes genotípicos/fenotípicos de resistência e dos antecedentes de tratamentos antirretrovirais prévios. A aleatorização foi estratificada durante o rastreio ao nível do ARN VIH-1 (≤ 100.000 cópias/ml ou > 100.000 cópias/ml) e da classe do segundo agente (NRTI ou outras classes). A taxa de resposta virológica foi avaliada nos dois braços de tratamento. A resposta virológica foi definida como a obtenção de uma carga viral não detetável (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml).

As características iniciais e os resultados do tratamento até a semana 96 do estudo GS-US-183-0145 estão apresentados respetivamente nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4: Características demográficas e iniciais da doença de indivíduos adultos com infeção pelo VIH-1 com experiência terapêutica antirretroviral no estudo GS-US-183-0145

	Elvitegravir + regime terapêutico de base n = 351	Raltegravir + regime terapêutico de base n = 351
Características demográficas		
Idade mediana, anos (mín.-máx.)	44 (20-78)	45 (19-74)
Sexo		
Masculino	83,2%	80,9%
Feminino	16,8%	19,1%
Etnicidade		
Branca	60,1%	64,4%
Negra/Afro-americana	35,6%	32,2%
Asiática	2,6%	1,4%
Outra	1,7%	2,0%
Características iniciais da doença		
Concentração plasmática inicial mediana do ARN VIH-1 (intervalo) log ₁₀ cópias/ml	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)

	Elvitegravir + regime terapêutico de base n = 351	Raltegravir + regime terapêutico de base n = 351
Percentagem de indivíduos com carga viral > 100.000 cópias/ml	25,6	25,6
Contagem de células CD4+ inicial mediana (intervalo), células/mm ³	227,0 (2,0-1.374,0)	215,0 (1,0-1.497,0)
Percentagem de indivíduos com contagens de células CD4+ ≤ 200 células/mm ³	44,4	44,9
Pontuação inicial da sensibilidade genotípica ^a		
0	1%	< 1%
1	14%	15%
2	81%	83%
3	3%	2%

a As pontuações da sensibilidade fenotípica são calculadas somando os valores da sensibilidade a cada fármaco (1 = sensível; 0 = sensibilidade diminuída) de todos os fármacos do regime terapêutico de base inicial.

Tabela 5: Resultado virológico do tratamento aleatorizado do estudo GRIFFIN-183-0145 na semana 48 e na semana 96 (análise seletiva)^a

	Semana 48		Semana 96	
	Elvitegravir + regime terapêutico de base n = 351	Raltegravir + regime terapêutico de base n = 351	Elvitegravir + regime terapêutico de base n = 351	Raltegravir + regime terapêutico de base n = 351
Sucesso virológico ARN VIH 1 < 50 cópias/ml	60%	58%	52%	53%
Diferença entre tratamentos	2,2% (IC 95% = -5,0%; 9,3%)		-0,5% (IC 95% = -7,9%; 6,8%)	
Falência virológica^b	33%	32%	36%	31%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou da semana 96	7%	11%	12%	16%
Medicamento do estudo interrompido devido a AA ou morte ^c	2%	5%	3%	7%
Medicamento do estudo interrompido devido a causas não relacionadas e ao último ARN VIH 1 < 50 cópias/ml disponível ^d	4%	5%	8%	9%

	Semana 48		Semana 96	
	Elvitegravir + regime terapêutico de base n = 351	Raltegravir + regime terapêutico de base n = 351	Elvitegravir + regime terapêutico de base n = 351	Raltegravir + regime terapêutico de base n = 351
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	1%	1%	1%	1%

- a A janela da semana 48 é entre o dia 309 e o dia 364 (inclusive), a janela da semana 96 é entre o dia 645 e o dia 700 (inclusive).
- b Inclui indivíduos que tinham ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou da semana 96, indivíduos que interromperam precocemente devido a falta ou perda de eficácia, indivíduos que tinham uma carga viral ≥ 50 cópias/ml na altura da mudança do regime terapêutico de base, 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 uma carga viral ≥ 50 cópias/ml.
- c Inclui doentes que interromperam devido a acontecimento adverso (AA) 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.
- d Inclui indivíduos que interromperam por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia, por exemplo, retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

O elvitegravir foi não inferior na obtenção de um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml quando comparado com o raltegravir.

Entre os indivíduos com uma pontuação da sensibilidade genotípica de ≤ 1 , 76% e 69% tinham um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml na semana 48, respetivamente nos braços de tratamento de elvitegravir e raltegravir. Entre os indivíduos com uma pontuação da sensibilidade genotípica de > 1 , 57% e 56% tinham um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml na semana 48, respetivamente nos braços de tratamento de elvitegravir e raltegravir.

No estudo GS-US-183-0145, o aumento médio desde o início da contagem de células CD4+ na semana 96 foi de 205 células/mm³ nos doentes tratados com elvitegravir e de 198 células/mm³ nos doentes tratados com raltegravir.

No estudo GS-US-183-0145, as análises de subgrupos por inibidor da protease coadministrado demonstraram taxas de sucesso virológico semelhantes para o elvitegravir e para o raltegravir em cada subgrupo de inibidor da protease nas semanas 48 e 96 (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) (Tabela 6).

Tabela 6: Sucesso virológico por inibidor da protease coadministrado no estudo GS-US-183-0145 na semana 48 e na semana 96 (análise seletiva)

			Elvitegravir versus raltegravir
ARN VIH 1 < 50 cópias/ml, n/N (%)	Elvitegravir (N = 351)	Raltegravir (N = 351)	Diferença em percentagens (IC 95%) ^a
Sucesso virológico na semana 48			
Darunavir/ritonavir	126/202 (62,4%)	122/207 (58,9%)	3,4% (-6,0% a 12,9%)
Lopinavir/ritonavir	39/68 (57,4%)	37/68 (54,4%)	2,9% (-13,7% a 19,6%)
Atazanavir/ritonavir	34/61 (55,7%)	28/51 (54,9%)	0,8% (-17,7% a 19,3%)
Fosamprenavir/ritonavir	8/14 (57,1%)	10/18 (55,6%)	1,6% (-33,0% a 36,2%)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0%)	5/7 (71,4%)	-21,4% (-73,6% a 30,7%)
Sucesso virológico na semana 96			
Darunavir/ritonavir	105/202 (52,0%)	112/207 (54,1%)	-2,1% (-11,8% a 7,5%)
Lopinavir/ritonavir	36/68 (52,9%)	37/68 (54,4%)	-1,5% (-18,2% a 15,3%)
Atazanavir/ritonavir	33/61 (54,1%)	23/51 (45,1%)	9,0% (-9,5% a 27,5%)
Fosamprenavir/ritonavir	7/14 (50,0%)	11/18 (61,1%)	-11,1% (-45,7% a 23,4%)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0%)	3/7 (42,9%)	7,1% (-47,1% a 61,4%)

a A diferença nas proporções e respetivos IC 95% entre os grupos de tratamento aleatorizados baseia-se numa aproximação normal.

Embora limitada pelo pequeno número de indivíduos do sexo feminino no estudo GS-US-183-0145, a análise de subgrupos por sexo demonstrou que as taxas de sucesso virológico em indivíduos do sexo feminino nas semanas 48 e 96 (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) foram numericamente mais baixas no braço de tratamento de elvitegravir do que no braço de tratamento de raltegravir. As taxas de sucesso virológico na semana 48 para o elvitegravir e para o raltegravir foram respetivamente de 47,5% (28/59) e 62,7% (42/67) (diferença: -12,3% [IC 95%: -30,1% a 5,5%]) para os indivíduos do sexo feminino e de 62,3% (182/292) e 56,3% (160/284) (diferença: 5,3% [IC 95%: -2,5% a 13,2%]) para os indivíduos do sexo masculino. As taxas de sucesso virológico na semana 96 para o elvitegravir e para o raltegravir foram respetivamente de 39,0% (23/59) e 52,2% (35/67) (diferença: -8,4% [IC 95%: -26,1% a 9,2%]) para os indivíduos do sexo feminino e de 55,1% (161/292) e 53,2% (151/284) (diferença: 1,5% [IC 95%: -6,5% a 9,6%]) para os indivíduos do sexo masculino.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com elvitegravir em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da infeção pelo VIH-1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de elvitegravir potenciado pelo ritonavir com alimentos a indivíduos com infeção pelo VIH-1, observaram-se concentrações plasmáticas máximas de elvitegravir 4 horas após a dose. A C_{max} , a AUC_{0-24} e a C_{minima} médias (média $\pm$ DP) no estado de equilíbrio, após doses múltiplas de elvitegravir mais um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir (150 mg de elvitegravir com darunavir ou fosamprenavir; 85 mg de elvitegravir com atazanavir ou lopinavir) em indivíduos com infeção pelo VIH-1, foram respetivamente de $1,4 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $18 \pm 6,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e $0,38 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ para o elvitegravir. A biodisponibilidade oral absoluta não foi determinada.

Em relação às condições de jejum, a administração de elvitegravir potenciado na forma de associação de doses fixas de 150 mg de elvitegravir/150 mg de cobicistate/200 mg de emtricitabina/245 mg de tenofovir disoproxil com uma refeição ligeira (aproximadamente 373 kcal, 20% de gorduras) ou com uma refeição de alto teor de gorduras (aproximadamente 800 kcal, 50% de gorduras) resultou no

aumento das exposições ao elvitegravir. A C_{max} e a AUC_{tau} do elvitegravir aumentaram respectivamente 22% e 36% com uma refeição ligeira, tendo aumentado respectivamente 56% e 91% com uma refeição de alto teor de 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 1,0 ng/ml a 1,6 µg/ml. A razão das concentrações médias do fármaco entre plasma e sangue é de 1,37.

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).

O ritonavir inibe o CYP3A, aumentando assim as concentrações plasmáticas de elvitegravir de forma considerável. A administração de ritonavir (20-200 mg) uma vez por dia, resulta num aumento da exposição ao elvitegravir após administração repetida uma vez por dia, verificando-se a estabilização da exposição ao elvitegravir próximo dos 100 mg de ritonavir. Aumentos adicionais da exposição ao ritonavir não produzem aumentos adicionais da exposição ao elvitegravir. Vitekta é indicado para utilização apenas quando coadministrado com ritonavir como agente de potenciação.

A exposição média no estado de equilíbrio (AUC_{tau}) ao elvitegravir não potenciado é ~ 20% mais baixa após doses múltiplas *versus* uma dose única, indicando uma autoindução modesta do seu metabolismo. Após potenciação com o ritonavir (100 mg) observa-se uma inibição global do metabolismo de elvitegravir com exposições sistémicas significativamente aumentadas (AUC 20 vezes mais elevada), concentrações mínimas elevadas e um tempo de eliminação mediana mais prolongada (9,5 *versus* 3,5 horas).

Após a administração oral de uma dose única de [^{14}C]elvitegravir potenciado pelo ritonavir, o elvitegravir foi a espécie predominante no plasma representando aproximadamente 94% e 61% da radioatividade circulante às 32 e 48 horas respetivamente. Os metabolitos aromáticos e alifáticos resultantes da hidroxilação ou glucuronidação estão presentes em níveis muito baixos e não contribuem para a atividade antiviral global do elvitegravir.

Eliminação

Após a administração oral de [^{14}C]elvitegravir potenciado pelo 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 na forma de metabolitos. O tempo de semivida plasmática terminal mediana do elvitegravir potenciado pelo ritonavir é aproximadamente de 8,7 a 13,7 horas.

Linearidade/não linearidade

As exposições plasmáticas ao elvitegravir são não lineares e menos do que proporcionais à dose, provavelmente devido à absorção limitada pela solubilidade.

Idosos

A farmacocinética do elvitegravir não foi completamente avaliada nos idosos (com mais de 65 anos).

Sexo

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas ao sexo com o elvitegravir potenciado.

Etnicidade

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas à etnicidade com o elvitegravir potenciado.

População pediátrica

A farmacocinética do elvitegravir em indivíduos pediátricos não foi estabelecida.

Compromisso renal

Um estudo da farmacocinética do elvitegravir potenciado foi realizado em indivíduos sem infecção pelo VIH-1 com compromisso renal grave (depuração da creatinina estimada inferior a 30 ml/min). Não se observaram diferenças clinicamente relevantes nas farmacocinéticas do elvitegravir entre indivíduos com compromisso renal grave e indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste posológico de Vitekta em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

O elvitegravir é metabolizado e eliminado principalmente no fígado. Um estudo da farmacocinética do elvitegravir potenciado foi realizado em indivíduos sem infecção pelo VIH-1 com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). Não se observaram diferenças clinicamente relevantes nas farmacocinéticas do elvitegravir entre indivíduos com compromisso moderado e indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste posológico de Vitekta em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. O efeito do compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) na farmacocinética do elvitegravir não foi estudado.

Coinfecção pelo o vírus da hepatite B e/ou hepatite C

Dados limitados de uma análise farmacocinética populacional (n = 56) indicou que a coinfeção pelo vírus da hepatite B e/ou C não teve efeitos clinicamente relevantes sobre a exposição ao elvitegravir potenciado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento. As doses máximas de elvitegravir testadas nos estudos de toxicidade do desenvolvimento em ratos e coelhos corresponderam a exposições que são respetivamente de cerca de 29 vezes e 0,2 vezes a exposição terapêutica humana.

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.

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

A substância ativa elvitegravir persiste no ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Cróscarmelose sódica
Hidroxipropilcelulose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Laurilsulfato de sódio

Película de revestimento

Laca de alumínio de 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

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho resistente a abertura por crianças contendo 30 comprimidos revestidos por película.

Apresentação: 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película.

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 International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Reino Unido

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

EU/1/12/833/001

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

Data da primeira autorização: 13 de Novembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vitekta 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de elvitegravir.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido contém 10,9 mg de lactose (sob a forma de lactose mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película, de cor verde, com a forma de um triângulo, com as dimensões 10,9 mm x 10,5 mm, gravado com “GSI” num lado do comprimido e com “150” no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vitekta, coadministrado com um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir e com outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana-1 (VIH-1) em adultos que estão infetados pelo VIH-1 sem mutações conhecidas associadas com resistência ao elvitegravir (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Vitekta deve ser administrado em associação com um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir.

O Resumo das Características do Medicamento do inibidor da protease potenciado pelo ritonavir deve ser consultado.

A dose recomendada de Vitekta é de um comprimido de 85 mg ou de um comprimido de 150 mg tomado por via oral uma vez por dia com alimentos. A escolha da dose de Vitekta depende do inibidor da protease coadministrado (ver Tabela 1 e secções 4.4 e 4.5). Para utilizar o comprimido de 85 mg, queira consultar o Resumo das Características do Medicamento de Vitekta 85 mg comprimidos.

Vitekta deve ser administrado uma vez por dia como se indica a seguir:

- à mesma hora de um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir administrado uma vez por dia
- ou com a primeira dose de um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir administrado duas vezes por dia.

Tabela 1: Regimes posológicos recomendados

Dose de Vitekta	Dose do inibidor da protease potenciado pelo ritonavir coadministrado
85 mg uma vez por dia	atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez por dia
	lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg duas vezes por dia
150 mg uma vez por dia	darunavir 600 mg e ritonavir 100 mg duas vezes por dia
	fosamprenavir 700 mg e ritonavir 100 mg duas vezes por dia

Não existem dados para recomendar a utilização de Vitekta com outras frequências posológicas ou com outros inibidores da protease do VIH-1 que não estejam apresentados na Tabela 1.

Dose esquecida

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

Se o doente vomitar no período até 1 hora após tomar Vitekta, 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 secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico de Vitekta em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico de Vitekta em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh). O elvitegravir não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de elvitegravir em crianças com 0 a menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas (ver secção 5.1). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Vitekta deve ser tomado 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 à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com os seguintes medicamentos devido ao potencial de perda de resposta virológica e possível desenvolvimento de resistência (ver secção 4.5):

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

A utilização de Vitekta com outros inibidores da protease do VIH-1 ou outras frequências posológicas que não estejam apresentados na Tabela 1 pode resultar em níveis plasmáticos insuficientes ou elevados de elvitegravir e/ou dos medicamentos coadministrados.

Resistência

Os vírus resistentes ao elvitegravir apresentam, na maior parte dos casos, resistência cruzada ao inibidor da transferência de cadeia da integrase raltegravir (ver secção 5.1).

O elvitegravir possui uma barreira genética contra a resistência relativamente fraca. Portanto, sempre que possível, Vitekta deve ser administrado com um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir totalmente ativo e com um segundo agente antirretroviral totalmente ativo para minimizar o potencial de falência virológica e o desenvolvimento de resistência (ver secção 5.1).

Coadministração com outros medicamentos

O elvitegravir é metabolizado principalmente pelo CYP3A. A coadministração de Vitekta com indutores potentes do CYP3A (incluindo hipericão [*Hypericum perforatum*], rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5). A coadministração de Vitekta com indutores moderados do CYP3A (incluindo, mas não se limitando ao efavirenz e ao bosentano) não é recomendada (ver secção 4.5).

Devido à necessidade de coadministração de Vitekta com um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir, os prescritores devem consultar o Resumo das Características do Medicamento do inibidor da protease coadministrado e do ritonavir para uma descrição dos medicamentos contraindicados e de outras interações medicamentosas significativas que possam causar reações adversas potencialmente fatais ou perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência.

Atazanavir, ritonavir e lopinavir/ritonavir demonstraram aumentar de forma significativa as concentrações plasmáticas de elvitegravir (ver secção 4.5). Quando utilizado em associação com atazanavir, ritonavir e lopinavir/ritonavir, a dose de Vitekta deve ser diminuída de 150 mg uma vez por dia para 85 mg uma vez por dia (ver secção 4.2). Queira consultar o Resumo das Características do Medicamento de Vitekta 85 mg comprimidos.

Coadministração de Vitekta e de substâncias ativas relacionadas: Vitekta tem de ser utilizado em associação com um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir. Vitekta não deve ser utilizado com um inibidor da protease potenciado por outro agente, dado não terem sido estabelecidas as recomendações posológicas para tais associações. A potenciação de elvitegravir com outro agente que não seja o ritonavir pode resultar em concentrações plasmáticas subótimas de elvitegravir e/ou do inibidor da protease levando a perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência.

Vitekta não deve ser utilizado em associação com medicamentos que contenham elvitegravir ou agentes potenciadores farmacocinéticos que não sejam o ritonavir.

Requisitos contraceptivos

Doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem utilizar um contraceptivo hormonal que contenha pelo menos 30 µg de etinilestradiol e contendo norgestimato como progestagénio ou devem utilizar um método de contraceção alternativo fiável (ver secções 4.5 e 4.6). A coadministração de elvitegravir com contraceptivos orais contendo progestagénios que não sejam o norgestimato não foi estudada e, portanto, deve ser evitada.

As doentes que utilizam estrogénios como terapêutica hormonal de substituição devem ser clinicamente monitorizadas quanto a sinais de deficiência estrogénica (ver secção 4.5).

Infeções oportunistas

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

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 aumentado 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).

Doença hepática

Elvitegravir não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Não é necessário ajuste posológico de Vitekta 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.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados 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. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

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 corticosteróides, 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.

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Interações com indutores do CYP3A

O elvitegravir é metabolizado principalmente pelo CYP3A (ver secção 5.2). Prevê-se que os medicamentos que são indutores potentes (causam um aumento > 5 vezes na depuração do substrato) ou moderados (causam um aumento de 2-5 vezes na depuração do substrato) do CYP3A diminuam as concentrações plasmáticas de elvitegravir.

Utilização concomitante contraindicada

A coadministração de Vitekta com medicamentos que são indutores potentes do CYP3A é contraindicada dado que a diminuição prevista das concentrações plasmáticas de elvitegravir pode causar perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência ao elvitegravir (ver secção 4.3).

Utilização concomitante não recomendada

A coadministração de Vitekta com medicamentos que são indutores moderados do CYP3A (incluindo, mas não se limitando ao efavirenz e ao bosentano) não é recomendada dado que a diminuição prevista das concentrações plasmáticas de elvitegravir pode causar perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência ao elvitegravir (ver secção 4.4).

Interações que exigem o ajuste posológico de Vitekta

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). A coadministração de Vitekta com medicamentos que são inibidores potentes da UGT1A1/3 pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de elvitegravir podendo ser necessárias modificações da dose. Por exemplo, atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir (inibidores potentes da UGT1A1/3) demonstraram aumentar de forma significativa as concentrações plasmáticas de elvitegravir (ver a Tabela 2). Consequentemente, quando utilizado em associação com atazanavir/ritonavir e lopinavir/ritonavir, a dose de Vitekta deve ser diminuída de 150 mg uma vez por dia para 85 mg uma vez por dia (ver secção 4.2 e 4.4). Queira consultar o Resumo das Características do Medicamento de Vitekta 85 mg comprimidos.

Outras interações

O elvitegravir é um indutor modesto e pode ter o potencial de induzir o CYP2C9 e/ou as enzimas induzíveis da UGT. Consequentemente, elvitegravir pode diminuir a concentração plasmática de substratos do CYP2C9 (como a varfarina) ou da UGT (como o etinilestradiol). Além disso, estudos *in vitro* demonstraram que o elvitegravir é um indutor fraco a modesto das enzimas CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A. O elvitegravir terá também o potencial de ser um indutor fraco a modesto das enzimas CYP2B6 e CYP2C8, visto que estas enzimas são reguladas de maneira semelhante ao CYP2C9 e ao CYP3A. Contudo, os dados clínicos demonstraram que não existem alterações clinicamente relevantes na exposição da metadona (que é metabolizada principalmente pelos CYP2B6

e CYP2C19) após coadministração com elvitegravir potenciado *versus* administração de metadona isolada (ver Tabela 2).

O elvitegravir é um substrato do OATP1B1 e do OATP1B3 (OATP – polipéptidos transportadores de aniões orgânicos) e um inibidor do OATP1B3 *in vitro*. A relevância *in vivo* destas interações não é clara.

As interações entre o elvitegravir e os potenciais medicamentos coadministrados estão indicadas na Tabela 2 abaixo (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”). Estas interações baseiam-se em estudos de interação medicamentosa ou em interações previstas devidas à amplitude de interação esperada e ao potencial para acontecimentos adversos graves ou perda de efeito terapêutico.

Nos casos em que foram estudadas interações, o efeito sobre Vitekta foi determinado comparando a farmacocinética do elvitegravir potenciado (utilizando ritonavir ou cobicistate como intensificador farmacocinético) na ausência e na presença do medicamento coadministrado. Não foram estudadas interações utilizando elvitegravir não potenciado. Exceto quando indicado na Tabela 2, a dose de elvitegravir potenciado ou do medicamento coadministrado foi a mesma quando administrada isoladamente ou em associação. Os parâmetros farmacocinéticos dos inibidores da protease apresentados na Tabela 2 foram avaliados na presença de ritonavir.

Embora possam não existir interações reais ou previstas entre um medicamento e o elvitegravir, poderão existir interações entre um medicamento e ritonavir e/ou o inibidor da protease coadministrado com elvitegravir. O prescriptor deverá consultar sempre o Resumo das Características do Medicamento de ritonavir ou do inibidor da protease.

Tabela 2: Interações entre elvitegravir e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com elvitegravir potenciado pelo ritonavir
ANTIRRETROVIRAIS		
Inibidores da protease do VIH		
Atazanavir (300 mg uma vez por dia) Elvitegravir (200 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Atazanavir/Ritonavir demonstraram aumentar de forma significativa as concentrações plasmáticas de elvitegravir. Elvitegravir: AUC: ↑ 100% C _{max} : ↑ 85% C _{min} : ↑ 188% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 35%	Quando utilizado em associação com atazanavir, a dose de Vitekta deve ser de 85 mg uma vez por dia. Quando utilizado em associação com Vitekta, a dose recomendada de atazanavir é de 300 mg com ritonavir na dose de 100 mg uma vez por dia. Não existem dados disponíveis para que possam ser feitas recomendações posológicas para a coadministração com outras doses de atazanavir (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com elvitegravir potenciado pelo ritonavir
Atazanavir (300 mg uma vez por dia) Elvitegravir (85 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔* C _{max} : ↔* C _{min} : ↑ 38%* Atazanavir: AUC: ↔** C _{max} : ↔** C _{min} : ↔** * quando comparado com elvitegravir/ritonavir 150/100 mg uma vez por dia. ** quando comparado com atazanavir/ritonavir 300/100 mg uma vez por dia	
Darunavir (600 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (125 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg duas vezes por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 17%	Quando utilizado em associação com darunavir, a dose de Vitekta deve ser de 150 mg uma vez por dia. Não existem dados disponíveis para que possam ser feitas recomendações posológicas para a coadministração com outras doses de darunavir (ver secção 4.2).
Fosamprenavir (700 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (125 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg duas vezes por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Fosamprenavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Quando utilizado em associação com fosamprenavir, a dose de Vitekta deve ser de 150 mg uma vez por dia. Não existem dados disponíveis para que possam ser feitas recomendações posológicas para a coadministração com outras doses de fosamprenavir (ver secção 4.2).
Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (125 mg uma vez por dia)	Lopinavir/Ritonavir demonstraram aumentar de forma significativa as concentrações plasmáticas de elvitegravir. Elvitegravir: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 52% C _{min} : ↑ 138% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8%	Quando utilizado em associação com lopinavir/ritonavir, a dose de Vitekta deve ser de 85 mg uma vez por dia. Não existem dados disponíveis para que possam ser feitas recomendações posológicas para a coadministração com outras doses de lopinavir/ritonavir (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com elvitegravir potenciado pelo ritonavir
Tipranavir (500 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (200 mg uma vez por dia) Ritonavir (200 mg duas vezes por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tipranavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 11%	Devido aos dados clínicos insuficientes a associação de elvitegravir com tipranavir não é recomendada (ver secção 4.2).
Inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (NRTI)		
Didanosina (400 mg uma vez por dia) Elvitegravir (200 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Didanosina: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 16%	Como a didanosina é administrada com o estômago vazio, deverá ser administrada pelo menos uma hora antes ou duas horas depois de Vitekta (que é administrado com alimentos). Recomenda-se monitorização clínica.
Zidovudina (300 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (200 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Zidovudina: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com zidovudina.
Estavudina (40 mg uma vez por dia) Elvitegravir (200 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Estavudina: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com estavudina.
Abacavir (600 mg uma vez por dia) Elvitegravir (200 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Abacavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com abacavir.
Tenofovir disoproxil fumarato (300 mg uma vez por dia) Emtricitabina (200 mg uma vez por dia) Elvitegravir (50 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com tenofovir disoproxil fumarato ou com emtricitabina.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max} , C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com elvitegravir potenciado pelo ritonavir
Inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI)		
Efavirenz	Interação não estudada com elvitegravir. Prevê-se que a coadministração de efavirenz e elvitegravir diminua as concentrações plasmáticas de elvitegravir, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência.	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
Etravirina (200 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Etravirina: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com etravirina.
Nevirapina	Interação não estudada com elvitegravir. Prevê-se que a coadministração de nevirapina e elvitegravir diminua as concentrações plasmáticas de elvitegravir, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência.	A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
Rilpivirina	Interação não estudada com elvitegravir.	Não se prevê que a coadministração de elvitegravir e rilpivirina altere as concentrações plasmáticas de elvitegravir, portanto não são necessários ajustes posológicos de Vitekta.
Antagonistas do CCR5		
Maraviroc (150 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Maraviroc: [§] AUC: ↑ 186% C_{max} : ↑ 115% C_{min} : ↑ 323%	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com maraviroc. [§] Devido à inibição do CYP3A pelo ritonavir, a exposição ao maraviroc aumenta de forma significativa.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com elvitegravir potenciado pelo ritonavir
ANTIÁCIDOS		
Suspensão antiácida contendo magnésio/alumínio (dose única de 20 ml) Elvitegravir (50 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir (suspensão antiácida administrada ± 4 horas antes ou após a administração de elvitegravir): AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Elvitegravir (administração simultânea com antiácidos): AUC: ↓ 45% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 41%	As concentrações plasmáticas de elvitegravir são mais baixas com antiácidos devido à formação de complexos no trato gastrointestinal e não a alterações do pH gástrico. Recomenda-se separar a administração de Vitekta e do antiácido em pelo menos 4 horas.
SUPLEMENTOS ALIMENTARES		
Suplementos multivitamínicos	Interação não estudada com elvitegravir.	Como o efeito da formação de complexos catiónicos de elvitegravir não pode ser excluído quando coadministrado com suplementos multivitamínicos, recomenda-se separar a administração de Vitekta e suplementos multivitamínicos com um intervalo de pelo menos 4 horas.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona (80-120 mg uma vez por dia) Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Metadona: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com metadona.
Buprenorfina/Naloxona (16/4 mg / 24/6 mg diariamente) Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↑ 12% C _{min} : ↑ 66% Naloxona: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com buprenorfina/naloxona.
ANTI-INFECIOSOS		
Antifúngicos		
Cetoconazol (200 mg duas vezes por dia) Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 67% ↑ Cetoconazol [§]	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com cetoconazol. [§] Devido à inibição do CYP3A pelo ritonavir, a exposição ao cetoconazol aumenta.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com elvitegravir potenciado pelo ritonavir
Antimicobacterianos		
Rifabutina (150 mg uma vez em dias alternados) Elvitegravir (300 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ [*] C _{max} : ↔ [*] C _{min} : ↔ [*] Rifabutina: AUC: ↔ ^{**} C _{max} : ↔ ^{**} C _{min} : ↔ ^{**}	A coadministração de Vitekta 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).
	25-O-desacetil-rifabutina: [§] AUC: ↑ 851% ^{**} C _{max} : ↑ 440% ^{**} C _{min} : ↑ 1.836% ^{**} * quando comparado com elvitegravir/ritonavir 300/100 mg uma vez por dia. ** quando comparado com rifabutina 300 mg uma vez por dia A atividade antibacteriana total aumentou em 50%.	Não são necessários ajustes posológicos de Vitekta quando coadministrado com uma dose reduzida de rifabutina. Não foi estudada uma diminuição adicional dos níveis 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 uma falência terapêutica. [§] Devido à inibição do CYP3A pelo ritonavir, a exposição à 25-O-desacetil-rifabutina aumenta.
ANTICOAGULANTES		
Varfarina	Interação não estudada com elvitegravir. As concentrações da varfarina podem ser afetadas durante a coadministração com elvitegravir.	Recomenda-se que o Índice Normalizado Internacional (INR) seja monitorizado durante a coadministração de Vitekta. O INR deve continuar a ser monitorizado durante as primeiras semanas após parar o tratamento com Vitekta.
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H₂		
Famotidina (40 mg uma vez por dia) Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) /Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com famotidina.
INIBIDORES DA HMG CO-A REDUTASE		
Rosuvastatina (dose única de 10 mg) Elvitegravir (150 mg uma vez por dia) Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rosuvastatina: AUC: ↑ 38% C _{max} : ↑ 89% C _{min} : ↑ 43%	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com rosuvastatina.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max} , C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com elvitegravir potenciado pelo ritonavir
Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina	Interação não estudada com elvitegravir. Não se prevê que as concentrações plasmáticas de substratos de polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATP) se alterem com a coadministração de elvitegravir. Não se prevê que as concentrações plasmáticas de elvitegravir se alterem com a coadministração de substratos/inibidores de OATP.	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina ou pravastatina.
CONTRACETIVOS ORAIS		
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) ¹	Norgestimato: AUC: ↑ 126% C_{max} : ↑ 108% C_{min} : ↑ 167% Etinilestradiol: AUC: ↓ 25% C_{max} : ↔ C_{min} : ↓ 44% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	Devem tomar-se precauções quando se coadministra Vitekta e um contraceutivo hormonal. O contraceutivo hormonal deve conter pelo menos 30 µg de etinilestradiol e conter 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 à progesterona são desconhecidos. A coadministração de elvitegravir com outros contraceuticos orais contendo progestagénios que não sejam o norgestimato não foi estudada e, portanto, deve ser evitada.
INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES		
Omeprazol (40 mg uma vez por dia) Elvitegravir (50 mg uma vez por dia) Ritonavir (100 mg uma vez por dia)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	Não são necessários ajustes posológicos quando Vitekta é coadministrado com omeprazol.

¹ Este estudo foi conduzido utilizando o comprimido de associação de doses fixas de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

A utilização de Vitekta tem necessariamente de ser acompanhada pela utilização de contraceção eficaz (ver secção 4.4 e 4.5).

Gravidez

A quantidade de dados clínicos sobre a utilização de elvitegravir em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos de elvitegravir no que respeita à toxicidade reprodutiva. Contudo, as exposições máximas avaliadas no coelho não excederam as exposições atingidas terapeuticamente (ver secção 5.3).

Vitekta não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com elvitegravir.

Amamentação

Desconhece-se se o elvitegravir/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram excreção de elvitegravir no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Portanto, Vitekta não deve ser utilizado durante a amamentação.

Para evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem, em qualquer circunstância.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos sobre o efeito de elvitegravir sobre a fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos de elvitegravir sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos de elvitegravir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas baseia-se em dados de um estudo clínico controlado (GS-US-183-0145) no qual 712 doentes adultos com infeção pelo VIH-1, com experiência terapêutica antirretroviral prévia, foram tratados com elvitegravir (n = 354) ou com raltegravir (n = 358), tendo sido administrado a cada doente um regime terapêutico de base consistindo num inibidor da protease potenciado pelo ritonavir totalmente ativo e noutros agentes antirretrovirais. Destes 712 doentes, 543 (269 em elvitegravir e 274 em raltegravir) e 439 (224 em elvitegravir e 215 em raltegravir) receberam, respetivamente, pelo menos 48 e 96 semanas de tratamento.

As reações adversas mais frequentemente notificadas associadas ao elvitegravir foram diarreia (7,1%) e náuseas (4,0%) (ver Tabela 3).

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas associadas ao elvitegravir com base na experiência obtida em estudos clínicos estão indicadas na Tabela 3 abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabela 3: Resumo tabelado das reações adversas associadas ao elvitegravir com base na experiência obtida durante 96 semanas no estudo clínico GS-US-183-0145

Frequência	Reação adversa
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	
Pouco frequentes	ideação suicida e tentativa de suicídio (em doentes com antecedentes de depressão ou doença psiquiátrica pré-existente), depressão, insónia
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Frequentes	cefaleias
Pouco frequentes	tonturas, parestesia, sonolência, disgeusia
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Frequentes	dor abdominal, diarreia, vómitos, náuseas
Pouco frequentes	dispepsia, distensão abdominal, flatulência,
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes	erupção cutânea
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Frequentes	fadiga

Descrição de reações adversas seleccionadas

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. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito 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).

Diarreia

No estudo GS-US-183-0145, foi notificada diarreia como reação adversa em 7,1% dos indivíduos no grupo do elvitegravir e em 5,3% dos indivíduos no grupo do raltegravir. Nestes indivíduos, a diarreia teve uma gravidade ligeira a moderada e não resultou em descontinuação do medicamento do estudo.

População pediátrica

Não existem dados de segurança disponíveis em crianças com idade inferior a 18 anos. Vitekta não é recomendado nesta população (ver secção 4.2).

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 mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para pesquisa de toxicidade. O tratamento da sobredosagem com o elvitegravir consiste em medidas de suporte gerais incluindo monitorização dos sinais vitais assim como observação do estado clínico do doente.

Não existe um antídoto específico para sobredosagem com o elvitegravir. Como o elvitegravir apresenta uma ligação elevada às proteínas plasmáticas, é pouco provável que seja removido de forma significativa por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico, outros antivirais, código ATC: J05AX11

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O elvitegravir é um inibidor da transferência de cadeia da integrase do VIH-1 (*IntS11 - 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 elvitegravir não inibe as topoisomerasas humanas I ou II.

Atividade antiviral *in vitro*

A atividade antiviral do elvitegravir contra isolados clínicos e laboratoriais de VIH-1 foi avaliada em células linfoblastóides, monócitos/macrófagos e em linfócitos do sangue periférico e os valores da concentração eficaz a 50% (CE_{50}) estavam no intervalo de 0,02 a 1,7 nM. O elvitegravir apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra os padrões A, B, C, D, E, F, G e O do VIH-1 (os valores de EC_{50} variaram entre 0,1 e 1,3 nM) e atividade contra o VIH-2 (CE_{50} de 0,53 nM). A atividade antiviral *in vitro* do elvitegravir não demonstrou qualquer antagonismo quando administrado em associação com fármacos antirretrovirais das classes de inibidores dos nucleósidos (nucleótidos) da transcriptase reversa (NRTI), inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI), inibidores da protease (PI), inibidores da transferência de cadeia da integrase, inibidores da fusão ou antagonistas do co-recetor CCR5.

O elvitegravir não demonstrou inibição da replicação do VHB ou do VHC *in vitro*.

Resistência

Em cultura celular

Foram selecionados isolados de VIH-1 com diminuição da sensibilidade ao elvitegravir em culturas celulares. A resistência fenotípica ao elvitegravir estava associada com mais frequência às substituições primárias na integrase T66I, E92Q e Q148R. Outras substituições na integrase na seleção de culturas celulares incluíram H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q e R263K.

Resistência cruzada

Os vírus resistentes ao elvitegravir apresentam graus variáveis de resistência cruzada ao inibidor da transferência de cadeia da integrase raltegravir, dependendo do tipo e do número de substituições. Os vírus que expressam as substituições T66I/A mantêm a sensibilidade ao raltegravir, enquanto que a maior parte dos outros padrões de substituições associadas ao elvitegravir estão associadas à sensibilidade diminuída ao raltegravir. Com exceção de Y143C/R/H, o VIH-1 com as substituições primárias associadas ao raltegravir T66K, Q148H/K/R ou N155H na integrase estão associadas à sensibilidade diminuída ao elvitegravir.

Doentes com experiência terapêutica prévia

Numa análise de isolados de VIH-1 de indivíduos com falência terapêutica no estudo GS-US-183-0145 até a semana 96, observou-se o desenvolvimento de uma ou mais substituições primárias associadas à resistência ao elvitegravir em 23 dos 86 indivíduos com dados genotípicos avaliáveis de isolados iniciais emparelhados ou de isolados com falência terapêutica com elvitegravir (23/351 indivíduos tratados com elvitegravir, 6,6%). Ocorreram taxas semelhantes de desenvolvimento de resistência ao raltegravir no VIH-1 de indivíduos tratados com raltegravir (26/351 indivíduos tratados com raltegravir, 7,4%). As substituições mais frequentes que emergiram em isolados de VIH-1 de indivíduos tratados com elvitegravir foram T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) e N155H (n = 5) na integrase. Em análises fenotípicas de isolados de VIH-1 com substituições de resistência dos indivíduos tratados com elvitegravir, 14/20 (70%) tinham sensibilidade diminuída ao elvitegravir e 12/20 (60%) tinham sensibilidade diminuída ao raltegravir.

Experiência clínica

Em doentes com infeção pelo VIH-1, com experiência terapêutica prévia

A eficácia de elvitegravir baseia-se principalmente nas análises até 96 semanas de um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com comparador ativo, estudo GS-US-183-0145, em doentes com infeção pelo VIH-1, com experiência terapêutica prévia (n = 702).

No estudo GS-US-183-0145, os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para receberem elvitegravir (150 mg ou 85 mg) uma vez por dia ou raltegravir 400 mg duas vezes por dia, cada um administrado com um regime terapêutico de base contendo um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir totalmente ativo (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir ou tipranavir) e um segundo agente. O regime terapêutico de base foi selecionado pelo investigador a partir de testes genotípicos/fenotípicos de resistência e dos antecedentes de tratamentos antirretrovirais prévios. A aleatorização foi estratificada durante o rastreio ao nível do ARN VIH-1 (≤ 100.000 cópias/ml ou > 100.000 cópias/ml) e da classe do segundo agente (NRTI ou outras classes). A taxa de resposta virológica foi avaliada nos dois braços de tratamento. A resposta virológica foi definida como a obtenção de uma carga viral não detetável (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml).

As características iniciais e os resultados do tratamento até a semana 96 do estudo GS-US-183-0145 estão apresentados respetivamente nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4: Características demográficas e iniciais da doença de indivíduos adultos com infeção pelo VIH-1 com experiência terapêutica antirretroviral no estudo GS-US-183-0145

	Elvitegravir + regime terapêutico de base n = 351	Raltegravir + regime terapêutico de base n = 351
Características demográficas		
Idade mediana, anos (mín.- máx.)	44 (20-78)	45 (19-74)
Sexo		
Masculino	83,2%	80,9%
Feminino	16,8%	19,1%
Etnicidade		
Branca	60,1%	64,4%
Negra/Afro-americana	35,6%	32,2%
Asiática	2,6%	1,4%
Outra	1,7%	2,0%
Características iniciais da doença		
Concentração plasmática inicial mediana do ARN VIH-1 (intervalo) log ₁₀ cópias/ml	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)

	Elvitegravir + regime terapêutico de base n = 351	Raltegravir + regime terapêutico de base n = 351
Percentagem de indivíduos com carga viral > 100.000 cópias/ml	25,6	25,6
Contagem de células CD4+ inicial mediana (intervalo), células/mm ³	227,0 (2,0-1.374,0)	215,0 (1,0-1.497,0)
Percentagem de indivíduos com contagens de células CD4+ ≤ 200 células/mm ³	44,4	44,9
Pontuação inicial da sensibilidade genotípica ^a		
0	1%	< 1%
1	14%	15%
2	81%	83%
3	3%	2%

a As pontuações da sensibilidade fenotípica são calculadas somando os valores da sensibilidade ao fármaco (1 = sensível; 0 = sensibilidade diminuída) de todos os fármacos do regime terapêutico de base inicial.

Tabela 5: Resultado virológico do tratamento aleatorizado do estudo GRIFFIN-183-0145 na semana 48 e na semana 96 (análise seletiva)^a

	Semana 48		Semana 96	
	Elvitegravir + regime terapêutico de base n = 351	Raltegravir + regime terapêutico de base n = 351	Elvitegravir + regime terapêutico de base n = 351	Raltegravir + regime terapêutico de base n = 351
Sucesso virológico ARN VIH 1 < 50 cópias/ml	60%	58%	52%	53%
Diferença entre tratamentos	2,2% (IC 95% = -5,0%; 9,3%)		-0,5% (IC 95% = -7,9%; 6,8%)	
Falência virológica^b	33%	32%	36%	31%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou da semana 96	7%	11%	12%	16%
Medicamento do estudo interrompido devido a AA ou morte ^c	2%	5%	3%	7%
Medicamento do estudo interrompido devido a causas não relacionadas e ao último ARN VIH 1 < 50 cópias/ml disponível ^d	4%	5%	8%	9%

	Semana 48		Semana 96	
	Elvitegravir + regime terapêutico de base n = 351	Raltegravir + regime terapêutico de base n = 351	Elvitegravir + regime terapêutico de base n = 351	Raltegravir + regime terapêutico de base n = 351
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	1%	1%	1%	1%

- a A janela da semana 48 é entre o dia 309 e o dia 364 (inclusive), a janela da semana 96 é entre o dia 645 e o dia 700 (inclusive).
- b Inclui indivíduos que tinham ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou da semana 96, indivíduos que interromperam precocemente devido a falta ou perda de eficácia, indivíduos que tinham uma carga viral ≥ 50 cópias/ml na altura da mudança do regime terapêutico de base, 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 uma carga viral ≥ 50 cópias/ml.
- c Inclui doentes que interromperam devido a acontecimento adverso (AA) 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.
- d Inclui indivíduos que interromperam por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia, por exemplo, retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

O elvitegravir foi não inferior na obtenção de um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml quando comparado com o raltegravir.

Entre os indivíduos com uma pontuação da sensibilidade genotípica de ≤ 1 , 76% e 69% tinham um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml na semana 48, respetivamente nos braços de tratamento de elvitegravir e raltegravir. Entre os indivíduos com uma pontuação da sensibilidade genotípica de > 1 , 57% e 56% tinham um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml na semana 48, respetivamente nos braços de tratamento de elvitegravir e raltegravir.

No estudo GS-US-183-0145, o aumento médio desde o início da contagem de células CD4+ na semana 96 foi de 205 células/mm³ nos doentes tratados com elvitegravir e de 198 células/mm³ nos doentes tratados com raltegravir.

No estudo GS-US-183-0145, as análises de subgrupos por inibidor da protease coadministrado demonstraram taxas de sucesso virológico semelhantes para o elvitegravir e para o raltegravir em cada subgrupo de inibidor da protease nas semanas 48 e 96 (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) (Tabela 6).

Tabela 6: Sucesso virológico por inibidor da protease coadministrado no estudo GS-US-183-0145 na semana 48 e na semana 96 (análise seletiva)

			Elvitegravir versus raltegravir
ARN VIH 1 < 50 cópias/ml, n/N (%)	Elvitegravir (N = 351)	Raltegravir (N = 351)	Diferença em percentagens (IC 95%) ^a
Sucesso virológico na semana 48			
Darunavir/ritonavir	126/202 (62,4%)	122/207 (58,9%)	3,4% (-6,0% a 12,9%)
Lopinavir/ritonavir	39/68 (57,4%)	37/68 (54,4%)	2,9% (-13,7% a 19,6%)
Atazanavir/ritonavir	34/61 (55,7%)	28/51 (54,9%)	0,8% (-17,7% a 19,3%)
Fosamprenavir/ritonavir	8/14 (57,1%)	10/18 (55,6%)	1,6% (-33,0% a 36,2%)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0%)	5/7 (71,4%)	-21,4% (-73,6% a 30,7%)
Sucesso virológico na semana 96			
Darunavir/ritonavir	105/202 (52,0%)	112/207 (54,1%)	-2,1% (-11,8% a 7,5%)
Lopinavir/ritonavir	36/68 (52,9%)	37/68 (54,4%)	-1,5% (-18,2% a 15,3%)
Atazanavir/ritonavir	33/61 (54,1%)	23/51 (45,1%)	9,0% (-9,5% a 27,5%)
Fosamprenavir/ritonavir	7/14 (50,0%)	11/18 (61,1%)	-11,1% (-45,7% a 23,4%)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0%)	3/7 (42,9%)	7,1% (-47,1% a 61,4%)

a A diferença nas proporções e respetivos IC 95% entre os grupos de tratamento aleatorizados baseia-se numa aproximação normal.

Embora limitada pelo pequeno número de indivíduos do sexo feminino no estudo GS-US-183-0145, a análise de subgrupos por sexo demonstrou que as taxas de sucesso virológico em indivíduos do sexo feminino nas semanas 48 e 96 (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) foram numericamente mais baixas no braço de tratamento de elvitegravir do que no braço de tratamento de raltegravir. As taxas de sucesso virológico na semana 48 para o elvitegravir e para o raltegravir foram respetivamente de 47,5% (28/59) e 62,7% (42/67) (diferença: -12,3% [IC 95%: -30,1% a 5,5%]) para os indivíduos do sexo feminino e de 62,3% (182/292) e 56,3% (160/284) (diferença: 5,3% [IC 95%: -2,5% a 13,2%]) para os indivíduos do sexo masculino. As taxas de sucesso virológico na semana 96 para o elvitegravir e para o raltegravir foram respetivamente de 39,0% (23/59) e 52,2% (35/67) (diferença: -8,4% [IC 95%: -26,1% a 9,2%]) para os indivíduos do sexo feminino e de 55,1% (161/292) e 53,2% (151/284) (diferença: 1,5% [IC 95%: -6,5% a 9,6%]) para os indivíduos do sexo masculino.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com elvitegravir em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da infeção pelo VIH-1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de elvitegravir potenciado pelo ritonavir com alimentos a indivíduos com infeção pelo VIH-1, observaram-se concentrações plasmáticas máximas de elvitegravir 4 horas após a dose. A C_{max} , a AUC_{0-24} e a C_{min} médias (média $\pm$ DP) no estado de equilíbrio, após doses múltiplas de elvitegravir mais um inibidor da protease potenciado pelo ritonavir (150 mg de elvitegravir com darunavir ou fosamprenavir; 85 mg de elvitegravir com atazanavir ou lopinavir) em indivíduos com infeção pelo VIH-1, foram respetivamente de $1,4 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $18 \pm 6,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e $0,38 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ para o elvitegravir. A biodisponibilidade oral absoluta não foi determinada.

Em relação às condições de jejum, a administração de elvitegravir potenciado na forma de associação de doses fixas de 150 mg de elvitegravir/150 mg de cobicistate/200 mg de emtricitabina/245 mg de tenofovir disoproxil com uma refeição ligeira (aproximadamente 373 kcal, 20% de gorduras) ou com uma refeição de alto teor de gorduras (aproximadamente 800 kcal, 50% de gorduras) resultou no

aumento das exposições ao elvitegravir. A C_{max} e a AUC_{tau} do elvitegravir aumentaram respectivamente 22% e 36% com uma refeição ligeira, tendo aumentado respectivamente 56% e 91% com uma refeição de alto teor de 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 1,0 ng/ml a 1,6 µg/ml. A razão das concentrações médias do fármaco entre plasma e sangue é de 1,37.

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).

O ritonavir inibe o CYP3A, aumentando assim as concentrações plasmáticas de elvitegravir de forma considerável. A administração de ritonavir (20-200 mg) uma vez por dia, resulta num aumento da exposição ao elvitegravir após administração repetida uma vez por dia, verificando-se a estabilização da exposição ao elvitegravir próximo dos 100 mg de ritonavir. Aumentos adicionais da exposição ao ritonavir não produzem aumentos adicionais da exposição ao elvitegravir. Vitekta é indicado para utilização apenas quando coadministrado com ritonavir como agente de potenciação.

A exposição média no estado de equilíbrio (AUC_{tau}) ao elvitegravir não potenciado é ~ 20% mais baixa após doses múltiplas *versus* uma dose única, indicando uma autoindução modesta do seu metabolismo. Após potenciação com o ritonavir (100 mg) observa-se uma inibição global do metabolismo de elvitegravir com exposições sistémicas significativamente aumentadas (AUC 20 vezes mais elevada), concentrações mínimas elevadas e uma semivida de eliminação mediana mais prolongada (9,5 *versus* 3,5 horas).

Após a administração oral de uma dose única de [^{14}C]elvitegravir potenciado pelo ritonavir, o elvitegravir foi a espécie predominante no plasma representando aproximadamente 94% e 61% da radioatividade circulante às 32 e 48 horas respetivamente. Os metabolitos aromáticos e alifáticos resultantes da hidroxilação ou glucuronidação estão presentes em níveis muito baixos e não contribuem para a atividade antiviral global do elvitegravir.

Eliminação

Após a administração oral de [^{14}C]elvitegravir potenciado pelo 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 na forma de metabolitos. O tempo de semivida plasmática terminal mediana do elvitegravir potenciado pelo ritonavir é aproximadamente de 8,7 a 13,7 horas.

Linearidade/não linearidade

As exposições plasmáticas ao elvitegravir são não lineares e menos do que proporcionais à dose, provavelmente devido à absorção limitada pela solubilidade.

Idosos

A farmacocinética do elvitegravir não foi completamente avaliada nos idosos (com mais de 65 anos).

Sexo

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas ao sexo com o elvitegravir potenciado.

Etnicidade

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas à etnicidade com o elvitegravir potenciado.

População pediátrica

A farmacocinética do elvitegravir em indivíduos pediátricos não foi estabelecida.

Compromisso renal

Um estudo da farmacocinética do elvitegravir potenciado foi realizado em indivíduos sem infecção pelo VIH-1 com compromisso renal grave (depuração da creatinina estimada inferior a 30 ml/min). Não se observaram diferenças clinicamente relevantes nas farmacocinéticas do elvitegravir entre indivíduos com compromisso renal grave e indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste posológico de Vitekta em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

O elvitegravir é metabolizado e eliminado principalmente no fígado. Um estudo da farmacocinética do elvitegravir potenciado foi realizado em indivíduos sem infecção pelo VIH-1 com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). Não se observaram diferenças clinicamente relevantes nas farmacocinéticas do elvitegravir entre indivíduos com compromisso moderado e indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste posológico de Vitekta em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. O efeito do compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) na farmacocinética do elvitegravir não foi estudado.

Coinfecção pelo o vírus da hepatite B e/ou hepatite C

Dados limitados de uma análise farmacocinética populacional (n = 56) indicou que a coinfeção pelo vírus da hepatite B e/ou C não teve efeitos clinicamente relevantes sobre a exposição ao elvitegravir potenciado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento. As doses máximas de elvitegravir testadas nos estudos de toxicidade do desenvolvimento em ratos e coelhos corresponderam a exposições que são respetivamente de cerca de 29 vezes e 0,2 vezes a exposição terapêutica humana.

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.

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

A substância ativa elvitegravir persiste no ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Cróscarmelose sódica
Hidroxipropilcelulose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Laurilsulfato de sódio

Película de revestimento

Laca de alumínio de 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

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho resistente a abertura por crianças contendo 30 comprimidos revestidos por película.

Apresentação: 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película.

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 International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Reino Unido

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

EU/1/12/833/002

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

Data da primeira autorização: 13 de Novembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vitekta 85 mg comprimidos revestidos por película
Elvitegravir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 85 mg de elvitegravir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, consulte o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película.
30 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Reino Unido

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

EU/1/13/883/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vitekta 85 mg [Apenas no acondicionamento secundário]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vitekta 150 mg comprimidos revestidos por película
Elvitegravir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de elvitegravir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose, consulte o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película.
30 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Gilead Sciences Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Reino Unido

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

EU/1/13/883/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vitekta 150 mg [Apenas no acondicionamento secundário]

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Vitekta 85 mg comprimidos revestidos por película

Elvitegravir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vitekta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Vitekta
3. Como tomar Vitekta
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Vitekta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vitekta e para que é utilizado

Vitekta contém a substância ativa elvitegravir.

Vitekta é um **tratamento para a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)** em adultos com 18 anos e mais de idade.

Vitekta tem de ser sempre tomado com determinados outros medicamentos para o VIH. Ver secção 3, *Como tomar Vitekta*.

O vírus VIH produz uma enzima chamada integrase do VIH. Esta enzima ajuda o vírus a multiplicar-se nas células do seu corpo. Vitekta impede que esta enzima atue e diminui a quantidade de VIH no seu corpo. Isto irá melhorar o seu sistema imunológico e diminuir o risco de desenvolvimento de doenças ligadas à infeção pelo VIH.

Este medicamento não é uma cura para a infeção pelo VIH. Enquanto tomar Vitekta, pode desenvolver na mesma infeções ou outras doenças associadas com a infeção pelo VIH.

2. O que precisa de saber antes de tomar Vitekta

Não tome Vitekta

- **se tem alergia ao elvitegravir** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto).

- **Se estiver a tomar um destes medicamentos:**
 - **carbamazepina, fenobarbital, fenitoína**, utilizados para tratar a epilepsia e evitar convulsões
 - **rifampicina**, utilizada para evitar e tratar a tuberculose e outras infeções
 - **hipericão** (*Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas utilizado para tratar a depressão e ansiedade, ou produtos que o contenham

→ **Se qualquer destas situações se lhe aplicar, não deve tomar Vitekta e deve informar imediatamente o seu médico.**

Advertências e precauções

O seu tratamento com Vitekta só deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da infeção pelo VIH.

Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas. Este medicamento não é uma cura para a infeção pelo VIH. Enquanto tomar Vitekta, pode desenvolver na mesma infeções ou outras doenças associadas com a infeção pelo VIH.

Fale com o seu médico, antes de tomar Vitekta:

- **Se tem problemas no fígado ou antecedentes de doença do fígado, incluindo hepatite.** Os doentes com doença no fígado, incluindo hepatite B ou C crónicas, que estejam a ser tratados com medicamentos antirretrovirais, apresentam um risco superior de sofrerem complicações graves e potencialmente fatais ao nível do fígado. Se tem hepatite B, o seu médico irá considerar cuidadosamente o melhor tratamento para si.

→ **Se qualquer destas situações se lhe aplicar, fale com o seu médico antes de tomar Vitekta.**

Enquanto estiver a tomar Vitekta

Preste atenção aos seguintes:

- **quaisquer sinais de inflamação ou infeção**
- **problemas nos ossos**

→ **Se observar qualquer destes sintomas, informe o seu médico imediatamente.** Para mais informações, ver secção 4 deste folheto.

Crianças e adolescentes

- **Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.** A utilização de Vitekta em crianças e adolescentes ainda não foi estudada.

Outros medicamentos e Vitekta

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, planeia tomar ou se tiver tomado recentemente outros medicamentos. Estes incluem medicamentos e produtos à base de plantas medicinais obtidos sem receita médica. Vitekta pode interferir com outros medicamentos, que podem afetar as quantidades de Vitekta ou dos outros medicamentos no seu sangue. Isto pode fazer com que os seus medicamentos parem de funcionar apropriadamente ou piorar quaisquer efeitos secundários.

Medicamentos que nunca devem ser tomados com Vitekta:

- **carbamazepina, fenobarbital, fenitoína**, utilizados para tratar a epilepsia e evitar convulsões)
- **rifampicina**, utilizada para evitar e tratar a tuberculose e outras infeções
- **hipericão** (*Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas utilizado para tratar a depressão e ansiedade, ou produtos que o contenham

Outros medicamentos utilizados para tratar a infeção pelo VIH:

Não deve tomar Vitekta com outros medicamentos que contenham:

- **cobicistate**
- **elvitegravir**

Fale com o seu médico se estiver a tomar:

- **efavirenz**
- **nevirapina**
- **didanosina** (ver também a secção 3 deste folheto)

→ **Informe o seu médico** se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos para o VIH.

Outros tipos de medicamentos:

Fale com o seu médico se estiver a tomar:

- **rifabutina**, utilizada para tratar infeções causadas por bactérias incluindo a tuberculose
- **varfarina**, utilizada para tornar o sangue mais fluido
- **pílula contracetiva**, utilizada para impedir a gravidez
- **bosentano**, utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar
- **antiácidos**, utilizados para tratar a azia ou refluxo de ácido, como o hidróxido de alumínio/magnésio ou o carbonato de cálcio (ver também a secção 3 deste folheto)
- **multivitaminas**, utilizadas como suplemento da sua dieta (ver também a secção 3 deste folheto).

→ **Informe o seu médico se qualquer uma destas situações se lhe aplicar.**

→ **Informe o seu médico se estiver a tomar outros medicamentos.** Não pare o seu tratamento sem contactar o seu médico.

Gravidez e amamentação

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

- **As mulheres não devem engravidar** durante o tratamento com Vitekta.
- Utilize um método contraceutivo eficaz enquanto estiver a tomar Vitekta.
- **Informe o seu médico imediatamente se engravidar.** Se estiver grávida não deve tomar Vitekta, a menos que decida com o seu médico que é claramente necessário. O seu médico irá discutir os benefícios e riscos potenciais para si e para o seu filho, de tomar Vitekta.

Não amamente durante o tratamento com Vitekta: Não se sabe se a substância ativa deste medicamento pode ser excretada no leite humano. Se é uma mulher infetada pelo VIH recomenda-se que não amamente para evitar a transmissão do vírus ao bebé através do leite.

Vitekta contém lactose

Se é intolerante à lactose ou a outros açúcares, informe o seu médico. Vitekta contém lactose. Se é intolerante à lactose, ou se foi informado que tem intolerância a outros açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Vitekta

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Isto é para ter a certeza que o seu medicamento é totalmente eficaz, e para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência ao tratamento. Não altere a dose a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Deve tomar Vitekta sempre com uma das seguintes associações de medicamentos:

- atazanavir e ritonavir
- darunavir e ritonavir
- fosamprenavir e ritonavir
- lopinavir/ritonavir

A dose de 85 mg é recomendada:

Se estiver a tomar Vitekta com:

- atazanavir e ritonavir
- lopinavir/ritonavir

Nestas associações a dose é de um comprimido de 85 mg por dia, com alimentos. Não mastigue, esmague ou divida o comprimido. Tome o comprimido de 85 mg na mesma altura em que toma o atazanavir e ritonavir, ou na mesma altura da primeira dose de lopinavir/ritonavir.

A dose de 150 mg é recomendada:

Se estiver a tomar Vitekta com:

- darunavir e ritonavir
- fosamprenavir e ritonavir

Nestas associações a dose é de um comprimido de 150 mg por dia, com alimentos. Não mastigue, esmague ou divida o comprimido. Tome o comprimido de 150 mg na mesma altura em que toma a primeira dose de darunavir ou fosamprenavir e ritonavir. Consulte o folheto informativo de Vitekta 150 mg comprimidos.

Se também estiver a tomar outros medicamentos:

Se também estiver a tomar didanosina, tome-a pelo menos 1 hora antes ou pelo menos 2 horas depois de Vitekta.

Se também estiver a tomar um antiácido tal como hidróxido de alumínio/magnésio ou carbonato de cálcio ou um **suplemento multivitamínico,** tome-o pelo menos 4 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de Vitekta.

Se tomar mais Vitekta do que deveria

Se acidentalmente tomar mais do que a dose recomendada de Vitekta, pode estar em maior risco de ter efeitos secundários possíveis com este medicamento (ver secção 4 deste folheto).

Entre imediatamente em contacto com o seu médico ou aconselhe-se junto do serviço de urgência mais próximo. Mantenha o frasco de comprimidos consigo para que facilmente possa descrever o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Vitekta

É importante que não falhe nenhuma dose de Vitekta.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose:

- **Se se aperceber no período até 18 horas** após a hora em que habitualmente toma Vitekta, deve necessariamente tomar o comprimido o mais rapidamente possível. Tome sempre o comprimido com alimentos. Depois tome a sua dose seguinte como é habitual.
- **Se se aperceber 18 horas ou mais** após a hora em que habitualmente toma Vitekta, não tome a dose que falhou. Espere e tome a dose seguinte com alimentos na hora habitual.

Se vomitar em menos de 1 hora após a toma de Vitekta, tome outro comprimido com alimentos.

Não pare de tomar Vitekta

Não pare de tomar Vitekta sem falar com o seu médico. A interrupção do tratamento com Vitekta pode afetar gravemente a sua resposta a um tratamento futuro. Se o tratamento com Vitekta for interrompido por qualquer razão, fale com o seu médico antes de voltar a tomar os comprimidos de Vitekta.

Quando a quantidade de Vitekta começar a diminuir, obtenha mais junto do seu médico ou farmacêutico. É muito importante que o faça porque a quantidade de vírus pode começar a aumentar se o medicamento for interrompido, mesmo por um curto período de tempo. A doença pode então tornar-se mais difícil de tratar.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Ao tratar a infeção pelo VIH, não é sempre possível dizer se alguns dos efeitos indesejados são causados por Vitekta ou por outros medicamentos que está a tomar ao mesmo tempo, ou pela infeção pelo VIH propriamente dita.

Efeitos secundários frequentes

(podem afetar 1 em 10 em cada 100 doentes tratados)

- dor de estômago
- vômitos
- erupções na pele
- dor de cabeça
- diarreia
- sentir-se enjoado (*náuseas*)
- cansaço.

Efeitos secundários pouco frequentes

(podem afetar até 1 em cada 100 doentes tratados)

- pensamentos suicidas e tentativas de suicídio (em doentes que tiveram antes depressão ou problemas de saúde mental)
- depressão
- dificuldade em dormir (*insónia*)
- problemas digestivos que podem resultar em desconforto após as refeições (*dispepsia*)
- enfartamento

- gases (*flatulência*)
- tonturas
- formigueiros
- sonolência
- paladar anormal.

→ Informe o seu médico se pensa que possa ter qualquer um destes efeitos secundários.

Outros efeitos que podem ser observados durante o tratamento do VIH

A frequência dos efeitos secundários seguintes é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

- **Quaisquer sinais de inflamação ou infeção.** Se tiver uma infeção avançada pelo VIH (SIDA) e tiver uma infeção, pode desenvolver sintomas de infeção e inflamação ou agravamento dos sintomas de uma infeção existente após o início do tratamento com Vitekta. Estes sintomas podem indicar que o sistema imunitário melhorado do seu corpo está a lutar contra a infeção. Preste atenção a sinais de inflamação ou infeção pouco depois de ter começado a tomar Vitekta. Se detetar sinais de inflamação ou infeção, **informe imediatamente o seu médico.** Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- **Problemas nos ossos.** Alguns doentes medicados com a terapêutica de associação de antirretrovirais podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada pela perda da irrigação de sangue no osso). A duração da terapêutica de associação de antirretrovirais, o uso de corticosteroides, o consumo de bebidas alcoólicas, uma imunossupressão grave, um índice de massa corporal mais elevado, entre outros, podem ser alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Sinais de osteonecrose são:
 - rigidez das articulações
 - dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro)
 - dificuldade em se movimentar
 Se observar qualquer um destes sintomas, **informe o seu médico.**

Comunicação de efeitos secundários

→ Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

3. Como conservar Vitekta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e embalagem exterior, após {VAL.}. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vitekta

A **substância ativa** é o elvitegravir. Cada comprimido revestido por película contém 85 mg de elvitegravir.

Os outros componentes são

Núcleo do comprimido:

Croscarmellose sódica, hidroxipropilcelulose, lactose (na forma mono-hidratada), estearato de magnésio, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio.

Revestimento por película:

Laca de alumínio de indigotina (E132), macrogol 3350 (E1521), álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado) (E1203), talco (E553B), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Vitekta e conteúdo da embalagem

Vitekta comprimidos revestidos por película são comprimidos de cor verde, com a forma de um pentágono, gravados num lado com “GSI” e com “85” no outro lado do comprimido.

Está disponível a seguinte apresentação: embalagens contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Reino Unido

Fabricante

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Bélgica/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Lietuva

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 222 191 546

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κατοικία

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

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

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Vitekta 150 mg comprimidos revestidos por película

Elvitegravir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vitekta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Vitekta
3. Como tomar Vitekta
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Vitekta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vitekta e para que é utilizado

Vitekta contém a substância ativa elvitegravir.

Vitekta é um **tratamento para a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)** em adultos com 18 anos e mais de idade.

Vitekta tem de ser sempre tomado com determinados outros medicamentos para o VIH. Ver secção 3, *Como tomar Vitekta*.

O vírus VIH produz uma enzima chamada integrase do VIH. Esta enzima ajuda o vírus a multiplicar-se nas células do seu corpo. Vitekta impede que esta enzima atue e diminui a quantidade de VIH no seu corpo. Isto irá melhorar o seu sistema imunológico e diminuir o risco de desenvolvimento de doenças ligadas à infeção pelo VIH.

Este medicamento não é uma cura para a infeção pelo VIH. Enquanto tomar Vitekta, pode desenvolver na mesma infeções ou outras doenças associadas com a infeção pelo VIH.

2. O que precisa de saber antes de tomar Vitekta

Não tome Vitekta

- **se tem alergia ao elvitegravir** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto).

- **Se estiver a tomar um destes medicamentos:**
 - **carbamazepina, fenobarbital, fenitoína**, utilizados para tratar a epilepsia e evitar convulsões
 - **rifampicina**, utilizada para evitar e tratar a tuberculose e outras infeções
 - **hipericão** (*Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas utilizado para tratar a depressão e ansiedade, ou produtos que o contenham

→ **Se qualquer destas situações se lhe aplicar, não deve tomar Vitekta e deve informar imediatamente o seu médico.**

Advertências e precauções

O seu tratamento com Vitekta só deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da infeção pelo VIH.

Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas. Este medicamento não é uma cura para a infeção pelo VIH. Enquanto tomar Vitekta, pode desenvolver na mesma infeções ou outras doenças associadas com a infeção pelo VIH.

Fale com o seu médico, antes de tomar Vitekta:

- **Se tem problemas no fígado ou antecedentes de doença do fígado, incluindo hepatite.** Os doentes com doença no fígado, incluindo hepatite B ou C crónicas, que estejam a ser tratados com medicamentos antirretrovirais, apresentam um risco superior de sofrerem complicações graves e potencialmente fatais ao nível do fígado. Se tem hepatite B, o seu médico irá considerar cuidadosamente o melhor tratamento para si.

→ **Se qualquer destas situações se lhe aplicar, fale com o seu médico antes de tomar Vitekta.**

Enquanto estiver a tomar Vitekta

Preste atenção aos seguintes:

- **quaisquer sinais de inflamação ou infeção**
- **problemas nos ossos**

→ **Se observar qualquer destes sintomas, informe o seu médico imediatamente.** Para mais informações, ver secção 4 deste folheto.

Crianças e adolescentes

- **Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.** A utilização de Vitekta em crianças e adolescentes ainda não foi estudada.

Outros medicamentos e Vitekta

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, planeia tomar ou se tiver tomado recentemente outros medicamentos. Estes incluem medicamentos e produtos à base de plantas medicinais obtidos sem receita médica. Vitekta pode interferir com outros medicamentos, que podem afetar as quantidades de Vitekta ou dos outros medicamentos no seu sangue. Isto pode fazer com que os seus medicamentos parem de funcionar apropriadamente ou piorar quaisquer efeitos secundários.

Medicamentos que nunca devem ser tomados com Vitekta:

- **carbamazepina, fenobarbital, fenitoína**, utilizados para tratar a epilepsia e evitar convulsões)
- **rifampicina**, utilizada para evitar e tratar a tuberculose e outras infeções
- **hipericão** (*Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas utilizado para tratar a depressão e ansiedade, ou produtos que o contenham

Outros medicamentos utilizados para tratar a infeção pelo VIH:

Não deve tomar Vitekta com outros medicamentos que contenham:

- **cobicistate**
- **elvitegravir**

Fale com o seu médico se estiver a tomar:

- **efavirenz**
- **nevirapina**
- **didanosina** (ver também a secção 3 deste folheto)

→ **Informe o seu médico** se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos para o VIH.

Outros tipos de medicamentos:

Fale com o seu médico se estiver a tomar:

- **rifabutina**, utilizada para tratar infeções causadas por bactérias incluindo a tuberculose
- **varfarina**, utilizada para tornar o sangue mais fluido
- **pílula contraceptiva**, utilizada para impedir a gravidez
- **bosentano**, utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar
- **antiácidos**, utilizados para tratar a azia ou refluxo de ácido, como o hidróxido de alumínio/magnésio ou o carbonato de cálcio (ver também a secção 3 deste folheto)
- **multivitaminas**, utilizadas como suplemento da sua dieta (ver também a secção 3 deste folheto).

→ **Informe o seu médico se qualquer uma destas situações se lhe aplicar.**

→ **Informe o seu médico se estiver a tomar outros medicamentos.** Não pare o seu tratamento sem contactar o seu médico.

Gravidez e amamentação

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

- **As mulheres não devem engravidar** durante o tratamento com Vitekta.
- Utilize um método contraceptivo eficaz enquanto estiver a tomar Vitekta.
- **Informe o seu médico imediatamente se engravidar.** Se estiver grávida não deve tomar Vitekta, a menos que decida com o seu médico que é claramente necessário. O seu médico irá discutir os benefícios e riscos potenciais para si e para o seu filho, de tomar Vitekta.

Não amamente durante o tratamento com Vitekta: Não se sabe se a substância ativa deste medicamento pode ser excretada no leite humano. Se é uma mulher infetada pelo VIH recomenda-se que não amamente para evitar a transmissão do vírus ao bebé através do leite.

Vitekta contém lactose

Se é intolerante à lactose ou a outros açúcares, informe o seu médico. Vitekta contém lactose. Se é intolerante à lactose, ou se foi informado que tem intolerância a outros açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Vitekta

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Isto é para ter a certeza que o seu medicamento é totalmente eficaz, e para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência ao tratamento. Não altere a dose a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Deve tomar Vitekta sempre com uma das seguintes associações de medicamentos:

- atazanavir e ritonavir
- darunavir e ritonavir
- fosamprenavir e ritonavir
- lopinavir/ritonavir

A dose de 150 mg é recomendada:

Se estiver a tomar Vitekta com:

- darunavir e ritonavir
- fosamprenavir e ritonavir

Nestas associações a dose é de um comprimido de 150 mg por dia, com alimentos. Não mastigue, esmague ou divida o comprimido. Tome o comprimido de 150 mg na mesma altura em que toma a primeira dose de darunavir ou fosamprenavir e ritonavir.

A dose de 85 mg é recomendada:

Se estiver a tomar Vitekta com:

- atazanavir e ritonavir
- lopinavir/ritonavir

Nestas associações a dose é de um comprimido de 85 mg por dia, com alimentos. Não mastigue, esmague ou divida o comprimido. Tome o comprimido de 85 mg na mesma altura em que toma o atazanavir e ritonavir, ou na mesma altura da primeira dose de lopinavir/ritonavir. Consulte o folheto informativo de Vitekta 85 mg comprimidos.

Se também estiver a tomar outros medicamentos:

Se também estiver a tomar didanosina, tome-a pelo menos 1 hora antes ou pelo menos 2 horas depois de Vitekta.

Se também estiver a tomar um antiácido tal como hidróxido de alumínio/magnésio ou carbonato de cálcio ou um **suplemento multivitamínico,** tome-o pelo menos 4 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de Vitekta.

Se tomar mais Vitekta do que deveria

Se acidentalmente tomar mais do que a dose recomendada de Vitekta, pode estar em maior risco de ter efeitos secundários possíveis com este medicamento (ver secção 4 deste folheto).

Entre imediatamente em contacto com o seu médico ou aconselhe-se junto do serviço de urgência mais próximo. Mantenha o frasco de comprimidos consigo para que facilmente possa descrever o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Vitekta

É importante que não falhe nenhuma dose de Vitekta.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose:

- **Se se aperceber no período até 18 horas** após a hora em que habitualmente toma Vitekta, deve necessariamente tomar o comprimido o mais rapidamente possível. Tome sempre o comprimido com alimentos. Depois tome a sua dose seguinte como é habitual.
- **Se se aperceber 18 horas ou mais** após a hora em que habitualmente toma Vitekta, não tome a dose que falhou. Espere e tome a dose seguinte com alimentos na hora habitual.

Se vomitar em menos de 1 hora após a toma de Vitekta, tome outro comprimido com alimentos.

Não pare de tomar Vitekta

Não pare de tomar Vitekta sem falar com o seu médico. A interrupção do tratamento com Vitekta pode afetar gravemente a sua resposta a um tratamento futuro. Se o tratamento com Vitekta for interrompido por qualquer razão, fale com o seu médico antes de voltar a tomar os comprimidos de Vitekta.

Quando a quantidade de Vitekta começar a diminuir, obtenha mais junto do seu médico ou farmacêutico. É muito importante que o faça porque a quantidade de vírus pode começar a aumentar se o medicamento for interrompido, mesmo por um curto período de tempo. A doença pode então tornar-se mais difícil de tratar.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Ao tratar a infeção pelo VIH, não é sempre possível dizer se alguns dos efeitos indesejados são causados por Vitekta ou por outros medicamentos que está a tomar ao mesmo tempo, ou pela infeção pelo VIH propriamente dita.

Efeitos secundários frequentes

(podem afetar 1 em 10 em cada 100 doentes tratados)

- dor de estômago
- vômitos
- erupções na pele
- dor de cabeça
- diarreia
- sentir-se enjoado (*náuseas*)
- cansaço.

Efeitos secundários pouco frequentes

(podem afetar até 1 em cada 100 doentes tratados)

- pensamentos suicidas e tentativas de suicídio (em doentes que tiveram antes depressão ou problemas de saúde mental)
- depressão
- dificuldade em dormir (*insónia*)
- problemas digestivos que podem resultar em desconforto após as refeições (*dispepsia*)
- enfartamento

- gases (*flatulência*)
- tonturas
- formigueiros
- sonolência
- paladar anormal.

→ Informe o seu médico se pensa que possa ter qualquer um destes efeitos secundários.

Outros efeitos que podem ser observados durante o tratamento do VIH

A frequência dos efeitos secundários seguintes é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

- **Quaisquer sinais de inflamação ou infeção.** Se tiver uma infeção avançada pelo VIH (SIDA) e tiver uma infeção, pode desenvolver sintomas de infeção e inflamação ou agravamento dos sintomas de uma infeção existente após o início do tratamento com Vitekta. Estes sintomas podem indicar que o sistema imunitário melhorado do seu corpo está a lutar contra a infeção. Preste atenção a sinais de inflamação ou infeção pouco depois de ter começado a tomar Vitekta. Se detetar sinais de inflamação ou infeção, **informe imediatamente o seu médico.** Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- **Problemas nos ossos.** Alguns doentes medicados com a terapêutica de associação de antirretrovirais podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada pela perda da irrigação de sangue no osso). A duração da terapêutica de associação de antirretrovirais, o uso de corticosteroides, o consumo de bebidas alcoólicas, uma imunossupressão grave, um índice de massa corporal mais elevado, entre outros, podem ser alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Sinais de osteonecrose são:
 - rigidez das articulações
 - dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro)
 - dificuldade em se movimentar
 Se observar qualquer um destes sintomas, **informe o seu médico.**

Comunicação de efeitos secundários

→ Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

3. Como conservar Vitekta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e embalagem exterior, após {VAL.}. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vitekta

A **substância ativa** é o elvitegravir. Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de elvitegravir.

Os outros componentes são

Núcleo do comprimido:

Croscarmellose sódica, hidroxipropilcelulose, lactose (na forma mono-hidratada), estearato de magnésio, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio.

Revestimento por película:

Laca de alumínio de indigotina (E132), macrogol 3350 (E1521), álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado) (E1203), talco (E553B), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Vitekta e conteúdo da embalagem

Vitekta comprimidos revestidos por película são comprimidos de cor verde, com a forma de um triângulo, gravados num lado com “GSI” e com “150” no outro lado do comprimido.

Está disponível a seguinte apresentação: embalagens contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Reino Unido

Fabricante

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Bélgica/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Lietuva

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 222 191 546

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κατοικία

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

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

Medicamento já não autorizado