1. NOME DO MEDICAMENTO

Descovy 200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, de cor cinzenta, com forma retangular, com as dimensões 12,5 mm x 6,4 mm, gravado com "GSI" num lado e com "210" no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Descovy é indicado em associação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento de adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com um peso corporal de, pelo menos, 35 kg), com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) (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 por VIH.

Posologia

Descovy deve ser administrado como indicado na Tabela 1.

Tabela 1: Dose de Descovy de acordo com o terceiro agente no regime de tratamento do VIH

Dose de Descovy	**Terceiro agente no regime de tratamento do VIH** (ver secção 4.5)
Descovy 200/10 mg uma vez por dia	Atazanavir com ritonavir ou cobicistate Darunavir com ritonavir ou cobicistate[1] Lopinavir com ritonavir
Descovy 200/25 mg uma vez por dia	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina, raltegravir

[1] Descovy 200/10 mg em associação com darunavir 800 mg e cobicistate 150 mg, administrado na forma de um comprimido de associação de dose fixa, foi estudado em indivíduos sem terapêutica prévia, ver secção 5.1.

Doses esquecidas
Se um doente se esquecer de uma dose de Descovy no período de 18 horas após a hora em que é habitualmente administrada, o doente deve tomar Descovy logo que for possível e continuar com o esquema de administração habitual. Se um doente se esquecer de uma dose de Descovy e tiverem decorrido mais de 18 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve continuar simplesmente com o esquema de toma habitual.

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

Idosos
Não é necessário um ajuste posológico de Descovy em doentes idosos (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário um ajuste posológico de Descovy em adultos ou adolescentes (com pelo menos 12 anos de idade e com pelo menos 35 kg de peso corporal) com uma depuração da creatinina (ClCr) estimada ≥ 30 ml/min. Descovy deve ser descontinuado em doentes com ClCr estimada que diminui para valores inferiores a 30 ml/min durante o tratamento (ver secção 5.2).

Não é necessário um ajuste posológico de Descovy em adultos com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica. No entanto, Descovy deve ser geralmente evitado, mas pode ser utilizado nestes doentes, caso se considere que os potenciais benefícios superem os potenciais riscos (ver secções 4.4 e 5.2). Nos dias de hemodiálise, Descovy deve ser administrado após a conclusão do tratamento de hemodiálise.

Descovy deve ser evitado em doentes com ClCr estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min, ou < 15 ml/min que não estejam sujeitos a hemodiálise crónica, uma vez que a segurança de Descovy não foi estabelecida nestas populações.

Não existem dados disponíveis para fazer recomendações de dose em crianças com menos de 18 anos com doença renal terminal.

Compromisso hepático
Não é necessário um ajuste posológico de Descovy em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica
A segurança e eficácia de Descovy em crianças com menos de 12 anos de idade, ou com peso < 35 kg, não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.
Descovy deve ser tomado uma vez por dia, com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Devido ao sabor amargo, é recomendado que o comprimido revestido por película não seja mastigado ou esmagado.

No caso de doentes que não sejam capazes de engolir o comprimido inteiro, é possível dividir o comprimido ao meio, ingerindo as duas metades uma após a outra, garantindo que é tomada imediatamente a dose completa.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes coinfetados pelo VIH e vírus da hepatite B ou C

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

A segurança e eficácia de Descovy em doentes coinfetados pelo VIH-1 e pelo vírus da hepatite C (VHC) não foram estabelecidas.

O tenofovir alafenamida é ativo contra o vírus da hepatite B (VHB). A descontinuação do tratamento com Descovy em doentes coinfetados pelo VIH e pelo VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Os doentes coinfetados pelo VIH e VHB que descontinuaram o tratamento com Descovy, devem ser cuidadosamente monitorizados com acompanhamento clínico e laboratorial durante, pelo menos, vários meses após a paragem do tratamento.

Doença hepática

A segurança e a eficácia de Descovy em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes não foram estabelecidas (ver secções 4.2 e 5.2).

Os doentes com disfunção hepática preexistente, 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 descontinuação do tratamento.

Peso e parâmetros metabólicos

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

Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

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

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes 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. Os exemplos relevantes incluem 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.

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

Doentes com infeção pelo VIH-1 contendo mutações

Descovy deve ser evitado em doentes com infeção pelo VIH-1 contendo a mutação K65R previamente tratados com antirretrovirais (ver secção 5.1).

Terapêutica tripla com nucleósidos

Têm havido notificações de uma elevada taxa de falência virológica e de emergência de resistência numa fase inicial quando o tenofovir disoproxil foi associado à lamivudina e ao abacavir, assim como à lamivudina e à didanosina, num regime de uma vez por dia. Por conseguinte, os mesmos problemas poderão ser observados se Descovy for administrado com um terceiro análogo nucleosídeo.

Infeções oportunistas

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

Osteonecrose

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

Nefrotoxicidade

Foram notificados casos de compromisso renal pós-comercialização, incluindo insuficiência renal aguda e tubulopatia renal proximal com medicamentos que contêm tenofovir alafenamida. Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade resultante da exposição crónica a níveis baixos de tenofovir devido à administração de tenofovir alafenamida (ver secção 5.3).

Recomenda-se a avaliação da função renal em todos os doentes antes ou aquando do início do tratamento com Descovy, bem como a sua monitorização durante o tratamento em todos os doentes, conforme clinicamente adequado. Em doentes que desenvolvam uma diminuição clinicamente significativa da função renal ou evidências de tubulopatia renal proximal, deve considerar-se a descontinuação de Descovy.

Doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica

De uma forma geral, Descovy deve ser evitado, mas pode ser utilizado em adultos com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica, se os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos (ver secção 4.2). Num estudo com emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF) em adultos infetados pelo VIH-1 com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica, a eficácia manteve-se durante 48 semanas, mas a exposição à emtricitabina foi significativamente mais elevada do que em doentes com função renal normal. Embora não tenham sido identificadas questões de segurança adicionais, as implicações do aumento da exposição à emtricitabina permanecem desconhecidas (ver secções 4.8 e 5.2).

Coadministração com outros medicamentos

Não se recomenda a coadministração de Descovy com certos anticonvulsivantes (p. ex., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína), antimicobacterianos (p. ex., rifampicina, rifabutina, rifapentina), hipericão e inibidores da protease (IP) do VIH que não sejam o atazanavir, o lopinavir e o darunavir (ver secção 4.5).

Descovy não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina ou adefovir dipivoxil.

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Descovy não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina ou adefovir dipivoxil.

Emtricitabina

Estudos de interação medicamentosa *in vitro* e de farmacocinética clínica demonstraram que o potencial para a ocorrência de interações mediadas pelo CYP envolvendo a emtricitabina com outros medicamentos é baixa. A coadministração de emtricitabina com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações da emtricitabina e/ou do medicamento coadministrado. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações da emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

O tenofovir alafenamida é transportado pela glicoproteína-P (gp-P) e pela proteína de resistência do cancro da mama (BCRP). Os medicamentos que afetam fortemente a atividade da gp-P e da BCRP podem levar a alterações na absorção do tenofovir alafenamida. Prevê-se que os medicamentos que induzem a atividade da gp-P (p. ex., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) diminuam a absorção do tenofovir alafenamida, resultando na diminuição da concentração plasmática do tenofovir alafenamida o que pode levar à perda do efeito terapêutico de Descovy e ao desenvolvimento de resistência. Prevê-se que a coadministração de Descovy com outros medicamentos que inibem a atividade da gp-P e da BCRP (p. ex., cobicistate, ritonavir, ciclosporina) aumente a absorção e a concentração plasmática do tenofovir alafenamida. Com base em dados de um estudo *in vitro*, não é de esperar que a coadministração de tenofovir alafenamida e inibidores da xantina oxidase (p. ex., febuxostate) aumente a exposição sistémica ao tenofovir *in vivo*.

O tenofovir alafenamida não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 *in vitro*. Não é um inibidor ou indutor do CYP3A *in vivo*. O tenofovir alafenamida é um substrato do OATP1B1 e do OATP1B3 *in vitro*. A distribuição do tenofovir alafenamida no organismo pode ser afetada pela atividade do OATP1B1 e do OATP1B3.

Outras interações

O tenofovir alafenamida não é um inibidor da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) 1A1 humana *in vitro*. Não se sabe se o tenofovir alafenamida é um inibidor de outras enzimas UGT. A emtricitabina não inibiu a reação de glucuronidação de um substrato não específico da UGT *in vitro*.

As interações entre os componentes de Descovy e potenciais medicamentos coadministrados, estão indicadas na Tabela 2 (um aumento é indicado como "↑", uma diminuição como "↓", sem alteração como "↔"). As interações descritas baseiam-se em estudos realizados com Descovy ou com os componentes de Descovy, como agentes individuais e/ou em associação, ou são interações medicamentosas potenciais que podem ocorrer com Descovy.

Tabela 2: Interações entre os componentes individuais de Descovy e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]	Recomendação respeitante à coadministração com Descovy
ANTI-INFECIOSOS		
Antifúngicos		
Cetoconazol Itraconazol	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. Prevê-se que a coadministração de cetoconazol ou de itraconazol, os quais são inibidores potentes da gp-P, aumente as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	A dose recomendada de Descovy é de 200/10 mg uma vez por dia.
Fluconazol Isavuconazol	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. A coadministração de fluconazol ou de isavuconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
Antimicobacterianos		
Rifabutina Rifampicina Rifapentina	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. A coadministração de rifampicina, rifabutina e rifapentina, os quais são todos indutores da gp-P, pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Descovy e de rifabutina, rifampicina ou rifapentina não é recomendada.
Medicamentos para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C		
Ledipasvir (90 mg uma vez por dia)/ sofosbuvir (400 mg uma vez por dia), emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)[3]	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29% Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Não são necessários ajustes posológicos de ledipasvir ou sofosbuvir. Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	**Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]**	**Recomendação respeitante à coadministração com Descovy**
Ledipasvir (90 mg uma vez por dia)/ sofosbuvir (400 mg uma vez por dia), emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)[4]	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	Não são necessários ajustes posológicos de ledipasvir ou sofosbuvir. Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
Sofosbuvir (400 mg uma vez por dia)/ velpatasvir (100 mg uma vez por dia), emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)[3]	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	Não são necessários ajustes posológicos de sofosbuvir, velpatasvir ou voxilaprevir. Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	**Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]**	**Recomendação respeitante à coadministração com Descovy**
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg uma vez por dia)[7]/ emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)[3]	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg uma vez por dia)[7]/ emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)[4]	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	Não são necessários ajustes posológicos de sofosbuvir, velpatasvir ou voxilaprevir. Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]	Recomendação respeitante à coadministração com Descovy
ANTIRRETROVIRAIS		
Inibidores da protease do VIH		
Atazanavir/cobicistate (300 mg/150 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Descovy é de 200/10 mg uma vez por dia.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Descovy é de 200/10 mg uma vez por dia.
Darunavir/cobicistate (800/150 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)[5]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Descovy é de 200/10 mg uma vez por dia.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C_{max}: ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Descovy é de 200/10 mg uma vez por dia.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Descovy é de 200/10 mg uma vez por dia.

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	**Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]**	**Recomendação respeitante à coadministração com Descovy**
Tipranavir/ritonavir	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. Tipranavir/ritonavir resulta na indução da gp-P. Prevê-se que a exposição ao tenofovir alafenamida diminua quando se utiliza tipranavir/ritonavir em associação com Descovy.	A coadministração com Descovy não é recomendada.
Outros inibidores da protease	O efeito é desconhecido.	Não existem dados disponíveis para que possam ser feitas recomendações posológicas para a coadministração com outros inibidores da protease.
Outros antirretrovirais para o VIH		
Dolutegravir (50 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)[3]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Descovy é de 200/25 mg uma vez por dia.
Rilpivirina (25 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Descovy é de 200/25 mg uma vez por dia.
Efavirenz (600 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (40 mg uma vez por dia)[4]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 14% C_{max}: ↓ 22%	A dose recomendada de Descovy é de 200/25 mg uma vez por dia.
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. Não é de prever que a exposição ao tenofovir alafenamida seja afetada pelo maraviroc, nevirapina ou raltegravir, nem é de prever que afete as vias metabólicas e de excreção relevantes para o maraviroc, nevirapina ou raltegravir.	A dose recomendada de Descovy é de 200/25 mg uma vez por dia.
ANTICONVULSIVANTES		
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. A coadministração de oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína, os quais são todos indutores da gp-P, pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Descovy e oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína não é recomendada.

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	**Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]**	**Recomendação respeitante à coadministração com Descovy**
Carbamazepina (titulada desde 100 mg até 300 mg duas vezes por dia), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg uma vez por dia)[5,6]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 55% C_{max}: ↓ 57% A coadministração de carbamazepina, um indutor da gp-P, diminui as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Descovy e carbamazepina não é recomendada.
ANTIDEPRESSIVOS		
Sertralina (50 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)[3]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sertralina: AUC: ↑ 9% C_{max}: ↑ 14%	Não são necessários ajustes posológicos de sertralina. Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (*Hypericum perforatum*)	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. A coadministração de hipericão, um indutor da gp-P, pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Descovy com hipericão não é recomendada.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. Prevê-se que a coadministração de ciclosporina, um inibidor potente da gp-P, aumente as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	A dose recomendada de Descovy é de 200/10 mg uma vez por dia.
CONTRACETIVOS ORAIS		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg uma vez por dia), etinilestradiol (0,025 mg uma vez por dia), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200/25 mg uma vez por dia)[5]	Norelgestromina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ $C_{max:}$ ↔	Não são necessários ajustes posológicos de norgestimato/etinilestradiol**.** Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]	Recomendação respeitante à coadministração com Descovy
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Midazolam administrado por via oral (dose única de 2,5 mg), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)	Midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Não são necessários ajustes posológicos de midazolam. Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
Midazolam administrado por via intravenosa (dose única de 1 mg), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)	Midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

[1] Quando são indicadas doses, estas são as doses utilizadas nos estudos clínicos de interação medicamentosa.
[2] Quando estiverem disponíveis os dados dos estudos de interação medicamentosa.
[3] Estudo realizado com o comprimido de associação de dose fixa de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida.
[4] Estudo realizado com o comprimido de associação de dose fixa de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
[5] Estudo realizado com Descovy.
[6] Neste estudo, emtricitabina/tenofovir alafenamida foi tomado com alimentos.
[7] Estudo realizado com 100 mg de voxilaprevir adicionais para atingir as exposições ao voxilaprevir esperadas em doentes infetados pelo VHC.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados de Descovy ou dos seus componentes em mulheres grávidas. Os dados sobre a utilização de tenofovir alafenamida em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes (menos de 300 resultados de gravidezes). Contudo, uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas (mais de 1.000 gravidezes expostas) indicam ausência de toxicidade malformativa ou fetal/neonatal associada à emtricitabina.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos da emtricitabina no que respeita aos parâmetros de fertilidade, gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Os estudos com tenofovir alafenamida em animais não demonstraram haver evidência de efeitos nefastos nos parâmetros de fertilidade, gravidez ou desenvolvimento fetal (ver secção 5.3).

Descovy deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o tenofovir alafenamida é excretado no leite humano. Demonstrou-se que a emtricitabina é excretada no leite humano. Em estudos em animais demonstrou-se que o tenofovir é excretado no leite.

Existe informação insuficiente sobre os efeitos de emtricitabina e tenofovir em recém-nascidos/lactentes. Por este motivo, Descovy não deve ser utilizado durante a amamentação.

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

Fertilidade

Não existem dados sobre a fertilidade com a utilização de Descovy no ser humano. Nos estudos em animais não houve quaisquer efeitos de emtricitabina e tenofovir alafenamida no acasalamento ou nos parâmetros de fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Descovy pode ter efeitos reduzidos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser informados que foram descritas tonturas durante o tratamento com Descovy.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas baseia-se em dados de segurança de todos os estudos de Fase 2 e 3 nos quais doentes infetados pelo VIH-1 receberam medicamentos contendo emtricitabina e tenofovir alafenamida e da experiência pós-comercialização. Em estudos clínicos com doentes adultos sem terapêutica prévia a receberem emtricitabina e tenofovir alafenamida com elvitegravir e cobicistate, na forma de um comprimido de associação de dose fixa de elvitegravir 150 mg/cobicistate 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (como fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF) durante 144 semanas, as reações adversas notificadas mais frequentemente foram diarreia (7%), náuseas (11%) e cefaleias (6%).

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas da tabela 3 estão indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas conforme se segue: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10) e pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabela 3: Lista tabelada de reações adversas[1]

Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Pouco frequentes:	anemia[2]
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes:	sonhos anormais
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	cefaleias, tonturas
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	náuseas
Frequentes:	diarreia, vómitos, dor abdominal, flatulência
Pouco frequentes:	dispepsia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	erupção cutânea
Pouco frequentes:	angioedema[3, 4], prurido, urticária[4]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes:	artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes:	fadiga

1 Com exceção do angioedema, anemia e urticária (ver notas de rodapé 2, 3 e 4), todas as reações adversas foram identificadas com base em estudos clínicos com medicamentos contendo F/TAF. As frequências foram obtidas a partir de estudos clínicos de Fase 3 com E/C/F/TAF em 866 doentes adultos sem terapêutica prévia, durante 144 semanas de tratamento (GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111).

2 Esta reação adversa não foi observada nos estudos clínicos com medicamentos contendo F/TAF, mas foi identificada em estudos clínicos ou na experiência pós-comercialização da emtricitabina quando utilizada com outros antirretrovirais.

3 Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo emtricitabina.

4 Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo tenofovir alafenamida.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de Reativação Imunológica
Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Também foram notificadas doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune); contudo, o tempo

até ao início notificado é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

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

Alterações nas análises laboratoriais dos lípidos
Nos estudos em doentes sem terapêutica prévia, em ambos os grupos de tratamento contendo tenofovir alafenamida fumarato e tenofovir disoproxil fumarato observaram-se aumentos dos parâmetros dos lípidos em jejum para o colesterol total, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e das lipoproteínas de alta densidade (HDL) pelo método direto e triglicéridos na semana 144, em relação ao valor inicial. O aumento mediano dos referidos parâmetros desde o início foi superior no grupo de E/C/F/TAF em comparação com o grupo do elvitegravir 150 mg/cobicistate 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) na semana 144 ($p < 0,001$, em termos de diferença entre grupos de tratamento para o colesterol total em jejum, C-LDL e C-HDL direto e triglicéridos). A alteração mediana (Q1, Q3) na razão entre o colesterol total e o colesterol-HDL na semana 144, em relação ao valor inicial, foi de 0,2 (-0,3; 0,7) no grupo de E/C/F/TAF e 0,1 (-0,4; 0,6) no grupo do E/C/F/TDF ($p = 0,006$ para a diferença entre grupos de tratamento).

Num estudo em doentes virologicamente suprimidos que mudaram de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para Descovy mantendo o terceiro agente antirretroviral (estudo GS-US-311-1089), observaram-se aumentos, em relação aos valores iniciais, nos parâmetros dos lípidos em jejum para o colesterol total, colesterol LDL direto e triglicéridos no grupo Descovy comparativamente a pequenas alterações no grupo emtricitabina/tenofovir disproxil fumarato ($p \leq 0,009$ para a diferença entre grupos de tratamento nas alterações em relação aos valores iniciais). Verificaram-se pequenas alterações, relativamente aos valores iniciais, nos valores medianos em jejum para o colestrol HDL e para a glicose ou na razão entre o colesterol total e o colesterol HDL em jejum em qualquer dos grupos de tratamento na semana 96. Nenhuma das alterações foi considerada clinicamente relevante.

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos que mudaram de abacavir/lamivudina para Descovy mantendo o terceiro agente antirretroviral (estudo GS-US-311-1717), observaram-se alterações mínimas nos parâmetros dos lípidos.

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

População pediátrica

A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida foi avaliada durante 48 semanas num estudo clínico aberto (GS-US-292-0106), no qual doentes pediátricos com 12 a < 18 anos de idade, infetados pelo VIH-1, sem terapêutica prévia, receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. O perfil de segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate em 50 doentes adolescentes foi semelhante ao observado nos adultos (ver secção 5.1).

Outras populações especiais

Doentes com compromisso renal
A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida foi avaliada durante 144 semanas num estudo clínico aberto (GS-US-292-0112), no qual 248 doentes infetados pelo VIH-1 com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa de filtração glomerular estimada pelo método de Cockcroft-Gault [$TFGe_{CG}$]: 30-69 ml/min) que ou não tinham recebido terapêutica prévia (n = 6) ou estavam virologicamente suprimidos (n = 242) receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir

e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. O perfil de segurança em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado foi semelhante ao observado nos doentes com função renal normal (ver secção 5.1).

A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida foi avaliada durante 48 semanas num estudo clínico aberto de grupo único (GS-US-292-1825), no qual 55 doentes infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos com doença renal terminal ($TFGe_{CG}$ < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. Não foram identificadas questões de segurança adicionais em doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica a receber emtricitabina e tenofovir alafenamida, em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (ver secção 5.2).

Doentes coinfetados pelo VIH e VHB
Num estudo clínico aberto (GS-US-292-1249), avaliou-se a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa (elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) em 72 doentes coinfetados pelo VIH/VHB a receberem tratamento para o VIH, até à semana 48, no qual os doentes mudaram de outro regime antirretroviral (que incluiu tenofovir disoproxil fumarato [TDF] em 69 de 72 doentes) para E/C/F/TAF. Com base nestes dados limitados, o perfil de segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida em combinação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa, em doentes com coinfeção pelo VIH/VHB, foi semelhante ao observado nos doentes com monoinfeção pelo VIH-1 (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para pesquisa de toxicidade (ver secção 4.8). O tratamento de uma sobredosagem com Descovy consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais, assim como a observação do estado clínico do doente.

A emtricitabina pode ser removida por hemodiálise, a qual remove aproximadamente 30% da dose de emtricitabina, durante um período de diálise de 3 horas, iniciada 1,5 horas após a administração da dose de emtricitabina. O tenofovir é removido de forma eficaz por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Desconhece-se se a emtricitabina ou o tenofovir podem ser eliminados por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistémico; antivirais para o tratamento de infeções por VIH, associações, código ATC: J05AR17

Mecanismo de ação

A emtricitabina é um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR) e um análogo nucleosídeo da 2'-deoxicitidina. A emtricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato. A emtricitabina trifosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ácido desoxirribonucleico (ADN) viral através da transcriptase reversa (TR) do VIH, resultando na terminação da cadeia de ADN. A emtricitabina possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

O tenofovir alafenamida é um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INtTR) e um pró-fármaco fosfonamidato do tenofovir (análogo 2'-deoxiadenosina monofosfato). O tenofovir alafenamida é permeável nas células e, devido a um aumento da estabilidade plasmática e ativação intracelular através de hidrólise pela catepsina A, o tenofovir alafenamida é mais eficaz do que o tenofovir disoproxil fumarato em concentrar o tenofovir nas células mononucleares do sangue periférico (CsMSP) ou em células alvo do VIH, incluindo os linfócitos e os macrófagos. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado dando origem ao metabolito farmacologicamente ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ADN viral através da TR do VIH, o que resulta na terminação da cadeia de ADN.

O tenofovir possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

Atividade antiviral *in vitro*

A emtricitabina e o tenofovir alafenamida demonstraram ter uma atividade antiviral sinérgica em culturas de células. Não se observou antagonismo com a emtricitabina ou o tenofovir alafenamida quando associados a outros agentes antirretrovirais.

A atividade antiviral de emtricitabina contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblastóides, na linhagem celular MAGI CCR5 e nas CsMSP. Os valores da concentração eficaz a 50% (CE_{50}) para a emtricitabina encontravam-se no intervalo de 0,0013 a 0,64 μM. A emtricitabina apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra os clades A, B, C, D, E, F e G do VIH-1 (os valores da CE_{50} variaram de 0,007 a 0,075 μM) e demonstrou atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (os valores da CE_{50} variaram de 0,007 a 1,5 μM).

A atividade antiviral de tenofovir alafenamida contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 subtipo B foi analisada em linhagens celulares linfoblastóides, CsMSP, monócitos/macrófagos primários e linfócitos T CD4+. Os valores da CE_{50} para o tenofovir alafenamida encontravam-se no intervalo de 2,0 a 14,7 nM. O tenofovir alafenamida apresentou atividade antiviral em culturas de células contra todos os grupos do VIH-1 (M, N e O), incluindo os subtipos A, B, C, D, E, F e G (os valores da CE_{50} variaram entre 0,10 e 12,0 nM) e demonstrou ter atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (os valores da CE_{50} variaram de 0,91 a 2,63 nM).

Resistência

In vitro
A sensibilidade diminuída à emtricitabina está associada às mutações M184V/I na TR do VIH-1.

Os isolados do VIH-1 com sensibilidade diminuída ao tenofovir alafenamida exprimem uma mutação K65R na TR do VIH-1; para além disso, observou-se transitoriamente uma mutação K70E na TR do VIH-1.

Doentes sem experiência terapêutica prévia
Numa análise agrupada de doentes sem terapêutica antirretroviral prévia a receberem emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) administrados com elvitegravir e cobicistate, na forma de um comprimido de associação de dose fixa, dos estudos de Fase 3 GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, efetuou-se a genotipagem em isolados plasmáticos do VIH-1 de todos os doentes com um ARN VIH-1 ≥ 400 cópias/ml aquando da confirmação da falência virológica, na semana 144 ou na altura da descontinuação precoce do medicamento do estudo. Até à semana 144, observou-se o desenvolvimento de uma ou mais mutações primárias associadas a resistência à emtricitabina, tenofovir alafenamida ou elvitegravir nos isolados de VIH-1 de 12 em 22 doentes com dados genotípicos avaliáveis de isolados emparelhados desde o início do estudo e isolados de falência terapêutica com E/C/F/TAF (12 em 866 doentes [1,4%]), em comparação com 12 em 20 isolados de falência terapêutica de doentes com dados genotípicos avaliáveis no grupo do E/C/F/TDF (12 em 867 doentes [1,4%]). No grupo de E/C/F/TAF, as mutações que emergiram foram a M184V/I (n = 11) e a K65R/N (n = 2) na TR e a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) e N155H (n = 2) na integrase. Dos isolados de VIH-1 de 12 doentes com desenvolvimento de resistência, no grupo E/C/F/TDF, as mutações que emergiram foram a M184V/I (n = 9), a K65R/N (n = 4) e a L210W (n = 1) na TR e a E92/Q/V (n = 4), e a Q148R (n = 2), e a N155H/S (n=3) na integrase. A maioria dos isolados do VIH-1 de doentes em ambos os grupos de tratamento que desenvolveram mutações de resistência ao elvitegravir na integrase também desenvolveram mutações de resistência à emtricitabina na TR.

Doentes coinfetados pelo VIH e VHB
Num estudo clínico em doentes infetados pelo VIH com supressão virológica coinfetados com hepatite B crónica, que receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF), durante 48 semanas (GS-US-292-1249, n = 72), 2 doentes qualificaram-se para análise de resistência. Nestes 2 doentes, não foram identificadas substituições de aminoácidos associadas a resistência a qualquer um dos componentes de E/C/F/TAF no VIH-1 ou VHB.

Resistência cruzada em doentes infetados pelo VIH-1, sem terapêutica prévia ou virologicamente suprimidos
Os vírus resistentes à emtricitabina com a substituição M184V/I apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas retiveram a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir e à zidovudina.

As mutações K65R e K70E resultam numa sensibilidade diminuída ao abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina e tenofovir, mas retêm a sensibilidade à zidovudina.

O VIH-1 resistente a multinucleósidos com uma mutação T69S com inserção dupla ou com um complexo de mutações Q151M incluindo K65R apresentou sensibilidade diminuída ao tenofovir alafenamida.

Dados clínicos

Não se realizaram estudos de eficácia e segurança em doentes sem experiência terapêutica prévia com Descovy.

A eficácia clínica de Descovy foi estabelecida com base em estudos realizados com emtricitabina e tenofovir alafenamida quando administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa de E/C/F/TAF.

Doentes com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia
Nos estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 de modo a receberem 200 mg de emtricitabina e 10 mg de tenofovir alafenamida (n = 866) uma vez por dia ou 200 mg de emtricitabina + 245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) (n = 867) uma vez por dia, ambos administrados com 150 mg de elvitegravir + 150 mg de cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. A idade média era de 36 anos (intervalo: 18-76), 85% eram do sexo masculino, 57% eram caucasianos, 25% eram negros, e 10% eram

asiáticos. Dezanove por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. O ARN VIH-1 plasmático médio inicial era de 4,5 $\log_{10}$ cópias/ml (intervalo: 1,3-7,0) e 23% tinham cargas virais iniciais > 100.000 cópias/ml. A contagem média inicial de células CD4+ foi de 427 células/mm^3 (intervalo: 0-1.360) e 13% tinham uma contagem de células CD4+ < 200 células/mm^3.

E/C/F/TAF demonstrou superioridade estatística na obtenção de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml quando comparado com o E/C/F/TDF às 144 semanas. A diferença percentual foi de 4,2% (IC 95%: 0,6% a 7,8%). Os resultados agrupados do tratamento às 48 e às 144 semanas estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Resultados virológicos agrupados dos Estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 nas semanas 48 e 144[a,b]

	Semana 48		**Semana 144**	
	E/C/F/TAF (n = 866)	**E/C/F/TDF[e] (n = 867)**	**E/C/F/TAF (n = 866)**	**E/C/F/TDF (n = 867)**
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	92%	90%	84%	80%
Diferença entre tratamentos	2,0% (IC 95%: -0,7% a 4,7%)		4,2% (IC 95%: 0,6% a 7,8%)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml[c]	4%	4%	5%	4%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou 144	4%	6%	11%	16%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte[d]	1%	2%	1%	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível[e]	2%	4%	9%	11%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	1%	< 1%	1%	1%
Proporção (%) de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml por subgrupo				
Idade				
< 50 anos	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 anos	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sexo				
Masculino	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Feminino	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Raça				
Negra	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Não negra	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Carga viral inicial				
≤ 100.000 cópias/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100.000 cópias/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Contagem inicial de células CD4+				
< 200 células/mm^3	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 células/mm^3	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
ARN VIH-1 < 20 cópias/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Diferença entre tratamentos	0,4% (IC 95%: -3,0% a 3,8%)		5,4% (IC 95%: 1,5% a 9,2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida
E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato

a A janela da semana 48 encontrava-se entre o dia 294 e 377 (inclusive); a janela da semana 144 encontrava-se entre o dia 966 e 1049 (inclusive).

b Em ambos os estudos, os doentes foram estratificados em função do ARN VIH-1 (≤ 100.000 cópias/ml, > 100.000 cópias/ml a ≤ 400.000 cópias/ml, ou > 400.000 cópias/ml), da contagem de células CD4+ (< 50 células/µl, 50-199 células/µl, ou ≥ 200 células/µl), e por região (EUA ou exterior-EUA).

c Inclui doentes com ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou 144; doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia; doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.
d Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer ponto de tempo ao longo de toda a janela de tempo desde o dia 1 se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.
e Inclui doentes que descontinuaram 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 aumento médio da contagem de células CD4+ desde o início do estudo foi de 230 células/mm^3 em doentes a receberem E/C/F/TAF e 211 células/mm^3 em doentes a receberem E/C/F/TDF (p = 0,024) na semana 48, e 326 células/mm^3 em doentes tratados com E/C/F/TAF e 305 células/mm^3 em doentes tratados com E/C/F/TDF (p = 0,06) na semana 144.

A eficácia clínica de Descovy em doentes sem exposição a terapêutica prévia também foi estabelecida com base num estudo realizado com emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) quando administrados com darunavir (800 mg) e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa (D/C/F/TAF). No Estudo GS-US-299-0102, os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receber a associação de dose fixa de D/C/F/TAF uma vez por dia (n = 103) ou darunavir e cobicistate e emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato uma vez por dia (n = 50). As proporções de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml e < 20 cópias/ml no plasma estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados virológicos do Estudo GS-US-299-0102 na Semana 24 e 48[a]

	Semana 24		**Semana 48**	
	D/C/F/TAF (n = 103)	**Darunavir, cobicistate e emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 50)**	**D/C/F/TAF (n = 103)**	**Darunavir, cobicistate e emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 50)**
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	75%	74%	77%	84%
Diferença entre tratamentos	3,3% (IC 95%: -11,4% a 18,1%)		-6,2% (IC 95%: -19,9% a 7,4%)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml[b]	20%	24%	16%	12%
Sem dados virológicos na janela da Semana 48	5%	2%	8%	4%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte[c]	1%	0	1%	2%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível[d]	4%	2%	7%	2%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	0	0	0	0
ARN VIH-1 < 20 cópias/ml	55%	62%	63%	76%
Diferença entre tratamentos	-3,5% (IC 95%: -19,8% a 12,7%)		-10,7% (IC 95%: -26,3% a 4,8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida
a A janela da Semana 48 encontrava-se entre o Dia 294 e o Dia 377 (inclusive).

b Inclui doentes que tinham ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48, doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia, doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.
c Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer 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 descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; p. ex., retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

Doentes com infeção pelo VIH-1 com supressão virológica
No Estudo GS-US-311-1089, avaliou-se a eficácia e a segurança ao mudar-se de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para Descovy, mantendo simultaneamente o terceiro agente antirretroviral num estudo aleatorizado, em dupla ocultação realizado em adultos infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos (n = 663). Os doentes deveriam ter mantido uma supressão estável (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) no seu regime inicial durante, pelo menos, 6 meses e estarem infetados pelo VIH-1 sem mutações de resistência à emtricitabina ou ao tenofovir alafenamida antes da entrada no estudo. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para mudarem para Descovy (n = 333), ou permanecerem no seu regime inicial contendo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330). Os doentes foram estratificados em função da classe do terceiro agente do regime de tratamento anterior. No início, 46% dos doentes estavam a receber emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato em associação com um IP potenciado e 54% dos doentes estavam a receber emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato em associação com um terceiro agente não potenciado.

Os resultados do tratamento do Estudo GS-US-311-1089 durante 48 e 96 semanas são apresentados na tabela 6.

Tabela 6: Resultados virológicos do Estudo GS-US-311-1089 nas semanas 48[a] e 96[b]

	Semana 48		**Semana 96**	
	Regime contendo Descovy (n = 333)	**Regime contendo emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)**	**Regime contendo Descovy (n = 333)**	**Regime contendo emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)**
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	94%	93%	89%	89%
Diferença entre tratamentos	1,3% (IC 95%: -2,5% a 5,1%)		-0,5% (IC 95%: -5,3% a 4,4%)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml[c]	< 1%	2%	2%	1%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou 96	5%	5%	9%	10%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte[d]	2%	1%	2%	2%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível[e]	3%	5%	7%	9%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	< 1%	0	0	<1%

	Semana 48		Semana 96	
	Regime contendo Descovy (n = 333)	**Regime contendo emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)**	**Regime contendo Descovy (n = 333)**	**Regime contendo emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)**
Proporção (%) de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml por regime de tratamento anterior				
IP potenciados	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Outros terceiros agentes	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

IP = inibidor da protease

a A janela da semana 48 foi entre o dia 294 e o dia 377 (inclusive).

b A janela da semana 96 foi entre o dia 630 e o dia 713 (inclusive).

c Inclui doentes com ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou semana 96, doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia, doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção apresentavam um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

d Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer ponto de tempo desde o dia 1 ao longo de toda a janela de tempo se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.

e Inclui doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; p. ex., retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

No estudo GS-US-311-1717, doentes que se encontravam virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses num regime contendo abacavir/lamivudina, foram aleatorizados numa razão de 1:1 para mudarem para Descovy (n = 280), mantendo o terceiro agente antirretroviral inicial, ou permanecerem no seu regime inicial contendo abacavir/lamivudina (n = 276).

Os doentes foram estratificados em função da classe do terceiro agente do regime de tratamento anterior. No início, 30% dos doentes estavam a receber abacavir/lamivudina em associação com um inibidor da protease potenciado, e 70% dos doentes estavam a receber abacavir/lamivudina em associação com um terceiro agente não potenciado. Na semana 48, as taxas de sucesso virológico foram: regime contendo Descovy: 89,7% (227 de 253 participantes); regime contendo abacavir/lamivudina: 92,7% (230 de 248 participantes). Na semana 48, a mudança para um regime contendo Descovy foi não inferior à permanência no regime inicial contendo abacavir/lamivudina no que diz respeito à manutenção do ARN VIH-1 < 50 cópias/ml.

Doentes com infeção pelo VIH-1 com compromisso renal ligeiro a moderado
No Estudo GS-US-292-0112, avaliou-se a eficácia e a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida num estudo clínico aberto no qual 242 doentes com infeção pelo VIH-1, com compromisso renal ligeiro a moderado ($TFGe_{CG}$: 30-69 ml/min) mudaram para emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. Os doentes estavam virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem.

A idade média era de 58 anos (intervalo: 24-82), com 63 doentes (26%) com idade ≥ 65 anos. Setenta e nove por cento eram do sexo masculino, 63% eram caucasianos, 18% eram negros, e 14% eram asiáticos. Treze por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. No início, a TFGe mediana era de 56 ml/min e 33% dos doentes tinham uma TFGe de 30 a 49 ml/min. A contagem média inicial de células CD4+ foi de 664 células/mm^3 (intervalo: 126-1.813).

Na semana 144, 83,1% (197/237 doentes) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após a mudança para emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa.

No estudo GS-US-292-1825, avaliou-se a eficácia e a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa, num estudo clínico aberto de grupo único, no qual 55 adultos infetados pelo VIH-1 com

doença renal terminal ($TFGe_{CG}$ < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem para emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa. Os doentes estavam virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem.

A idade média foi de 48 anos (intervalo 23-64). Setenta e seis por cento eram do sexo masculino, 82% eram de raça negra e 18% eram de raça caucasiana. Quinze por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. A contagem média inicial de células CD4+ foi de 545 células/mm^3 (intervalo 205-1473). Na semana 48, 81,8% (44/55 doentes) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após a mudança para emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa. Não houve alterações clinicamente significativas nas análises laboratoriais dos lípidos em jejum nos doentes que mudaram.

Doentes coinfetados pelo VIH e VHB
No estudo aberto GS-US-292-1249, a eficácia e a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF), foram avaliadas em doentes adultos coinfetados pelo VIH-1 e hepatite B crónica. Sessenta e nove dos 72 doentes estavam sob terapêutica antirretroviral prévia contendo TDF. No início do tratamento com E/C/F/TAF, os 72 doentes tinham apresentado supressão do VIH (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante pelo menos 6 meses com ou sem supressão do ADN VHB e apresentavam função hepática compensada. A idade média era de 50 anos (intervalo 28-67), 92% dos doentes eram do sexo masculino, 69% eram caucasianos, 18% eram negros e 10% eram asiáticos. A contagem média de células CD4+ no início do estudo era de 636 células/mm^3 (intervalo 263-1498). Oitenta e seis por cento dos doentes (62/72) apresentavam supressão do VHB (ADN VHB < 29 UI/ml) e 42% (30/72) eram positivos para AgHBe no início do estudo.

Dos doentes que eram positivos para AgHBe no início do estudo, 1/30 (3,3%) alcançou seroconversão para anti-HBe na semana 48. Dos doentes que eram positivos para AgHBs no início do estudo, 3/70 (4,3%) alcançaram seroconversão para anti-HBs na semana 48.

Na semana 48, 92% dos doentes (66/72) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após mudança para emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa. A alteração média desde o início do estudo na contagem de células CD4+ na semana 48 foi de -2 células/mm^3. Noventa e dois por cento (66/72 doentes) apresentavam ADN VHB < 29 UI/ml utilizando uma análise em falta = falência na semana 48. Dos 62 doentes que apresentavam supressão do VHB no início do estudo, 59 permaneceram com supressão e 3 apresentaram dados em falta. Dos 10 doentes que não apresentavam supressão do VHB no início do estudo (ADN VHB ≥ 29 UI/ml), 7 passaram a apresentar supressão, 2 permaneceram com níveis detetáveis e 1 apresentou dados em falta.

Existem dados clínicos limitados sobre a utilização de E/C/F/TAF em doentes coinfetados por VIH/VHB sem experiência terapêutica prévia.

Alterações nas determinações da densidade mineral óssea
Em estudos realizados em doentes sem terapêutica prévia, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa foram associados a reduções menores da densidade mineral óssea (DMO) em comparação com E/C/F/TDF durante 144 semanas de tratamento, determinadas por absorciometria de Raios X de dupla energia (DXA) da anca (alteração média: -0,8% vs. -3,4%, p < 0,001) e da coluna lombar (alteração média: -0,9% vs. -3,0%, p < 0,001). Num outro estudo, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com darunavir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa também foram associados a reduções menores da DMO (determinadas por DXA da anca e da coluna lombar) durante 48 semanas de tratamento em comparação com darunavir, cobicistate, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos, observaram-se melhorias da DMO durante 96 semanas, após a mudança de um regime contendo TDF para Descovy, comparativamente

com a manutenção num regime contendo TDF no qual se observaram alterações mínimas, conforme determinado por DXA da anca (alteração média em relação ao início do estudo de 1,9% *vs*. -0,3%, $p < 0,001$) e da coluna lombar (alteração média em relação ao início do estudo de 2,2% *vs*. -0,2%, $p < 0,001$).

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos, a DMO não sofreu alteração significativa durante 48 semanas após a mudança de um regime contendo abacavir/lamivudina para Descovy, comparativamente com a manutenção num regime contendo abacavir/lamivudina, conforme determinado por DXA da anca (alteração média em relação ao início do estudo de 0,3% *vs.* 0,2%, p = 0,55) e da coluna lombar (alteração média em relação ao início do estudo de 0,1% *vs*. < 0,1%, p = 0,78).

Alterações nas determinações da função renal
Em estudos realizados em doentes sem terapêutica prévia, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa durante 144 semanas foram associados a um impacto menor nos parâmetros de segurança renal (determinados após 144 semanas de tratamento pela $TFGe_{CG}$ e a razão entre a proteína na urina e a creatinina e, após 96 semanas de tratamento, pela razão entre a albumina na urina e a creatinina) em comparação com E/C/F/TDF. Durante as 144 semanas de tratamento, nenhum participante descontinuou E/C/F/TAF devido a um acontecimento adverso renal resultante do tratamento em comparação com os 12 participantes que descontinuaram E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

Num outro estudo separado realizado em doentes sem terapêutica prévia, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com darunavir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa foram associados a um impacto menor nos parâmetros de segurança renal durante 48 semanas de tratamento em comparação com darunavir e cobicistate administrados com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (ver também secção 4.4).

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos, observaram-se valores de proteinúria tubular semelhantes nos doentes que mudaram para um regime contendo Descovy comparativamente com os doentes que permaneceram no regime inicial contendo abacavir/lamivudina. Na semana 48, a alteração percentual mediana na razão entre a proteína de ligação ao retinol e creatinina na urina foi de 4% no grupo Descovy e de 16% nos doentes que permaneceram no regime contendo abacavir/lamivudina; na razão entre a beta-2 microglobulina e creatinina na urina, a alteração percentual mediana foi de 4% *vs.* 5%.

<u>População pediátrica</u>

No Estudo GS-US-292-0106, avaliou-se a eficácia, segurança e farmacocinética de emtricitabina e tenofovir alafenamida num estudo aberto no qual 50 adolescentes com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. Os doentes tinham uma idade média de 15 anos (intervalo: 12-17), e 56% eram do sexo feminino, 12% eram asiáticos e 88% eram negros. No início do estudo, o ARN VIH-1 plasmático mediano era de 4,7 $\log_{10}$ cópias/ml, a contagem mediana de células CD4+ era de 456 células/mm^3 (intervalo: 95-1.110), e a percentagem mediana de CD4+ era de 23% (intervalo: 7-45%). Globalmente, 22% apresentavam um ARN VIH-1 plasmático inicial > 100.000 cópias/ml. Às 48 semanas, 92% (46/50) atingiram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml, semelhante às taxas de resposta nos estudos em adultos com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia. O aumento médio da contagem de células CD4+ desde o início do estudo até à semana 48 foi de 224 células/mm^3. Não se detetou resistência emergente a E/C/F/TAF até à semana 48.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Descovy 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

A emtricitabina é rápida e extensamente absorvida após administração oral, com concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem 1 a 2 horas após a dose. Após a administração oral de doses múltiplas de emtricitabina a 20 indivíduos infetados pelo VIH-1, as concentrações plasmáticas máximas de emtricitabina no estado de equilíbrio (média ± DP) (C_{max}) foram de 1,8 ± 0,7 µg/ml e a área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo durante um intervalo de administração de 24 horas (AUC) foi de 10,0 ± 3,1 µg•h/ml. A concentração mínima média plasmática no estado de equilíbrio 24 horas após a dose foi igual ou maior do que o valor da CI90 média *in vitro* da atividade anti-VIH-1.

A exposição sistémica à emtricitabina não foi afetada quando a emtricitabina foi administrada com alimentos.

Após a administração de alimentos a indivíduos saudáveis, observaram-se concentrações plasmáticas máximas aproximadamente 1 hora após a dose para o tenofovir alafenamida administrado como F/TAF (25 mg) ou E/C/F/TAF (10 mg). As C_{max} e AUC_{last} médias (média ± DP) no estado pós-prandial após uma dose única de 25 mg de tenofovir alafenamida administrado em Descovy foram respetivamente de 0,21 ± 0,13 µg/ml e de 0,25 ± 0,11 µg•h/ml. As C_{max} e AUC_{last} médias após uma dose única de 10 mg de tenofovir alafenamida administrado em E/C/F/TAF foram respetivamente de 0,21 ± 0,10 µg/ml e de 0,25 ± 0,08 µg•h/ml.

Em relação ao estado de jejum, a administração de tenofovir alafenamida com uma refeição de alto teor em gorduras (~800 kcal, 50% de gorduras) resultou numa diminuição da C_{max} (15-37%) de tenofovir alafenamida e num aumento da AUC_{last} (17-77%).

Distribuição

A ligação *in vitro* da emtricitabina às proteínas plasmáticas foi < 4% e independente da concentração dentro do intervalo 0,02-200 µg/ml. Na concentração plasmática máxima, a razão das concentrações médias do fármaco entre plasma e sangue foi de ~ 1,0 e a razão das concentrações médias do fármaco entre sémen e plasma foi de ~ 4,0.

A ligação *in vitro* do tenofovir às proteínas do plasma humano é < 0,7% e é independente da concentração no intervalo de 0,01-25 µg/ml. A ligação *ex vivo* de tenofovir alafenamida às proteínas do plasma humano, em amostras recolhidas durante os estudos clínicos, foi de aproximadamente 80%.

Biotransformação

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

O metabolismo é uma importante via de eliminação para o tenofovir alafenamida no ser humano, sendo responsável por > 80% de uma dose oral. Estudos *in vitro* demonstraram que o tenofovir alafenamida é metabolizado dando origem ao tenofovir (metabolito principal) pela catepsina A nas CsMSP (incluindo os linfócitos e outras células alvo do VIH) e macrófagos; e pela carboxilesterase-1 nos hepatócitos. *In vivo*, o tenofovir alafenamida é hidrolizado nas células de modo a formar tenofovir (metabolito principal), o qual é fosforilado dando origem ao metabolito ativo tenofovir difosfato. Em estudos clínicos no ser humano, uma dose oral de 10 mg de tenofovir alafenamida (administrado com emtricitabina e elvitegravir e cobicistate) resultou em concentrações de tenofovir difosfato > 4 vezes superiores nas CsMSP e concentrações > 90% inferiores de tenofovir no plasma em comparação com

uma dose oral de 245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) (administrado com emtricitabina e elvitegravir e cobicistate).

In vitro, o tenofovir alafenamida não é metabolizado pelo CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ou CYP2D6. O tenofovir alafenamida é minimamente metabolizado pelo CYP3A4. A exposição ao tenofovir alafenamida não foi significativamente afetada com a coadministração da sonda efavirenz, um indutor moderado do CYP3A. Após a administração de tenofovir alafenamida, a radioatividade plasmática de [^{14}C] demonstrou ter um perfil dependente do tempo, sendo o tenofovir alafenamida a espécie mais abundante nas primeiras horas iniciais e o ácido úrico no restante período de tempo.

Eliminação

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

A excreção renal do tenofovir alafenamida intacto é uma via menor em que < 1% da dose é eliminada na urina. O tenofovir alafenamida é eliminado principalmente após o metabolismo de tenofovir. O tenofovir alafenamida e o tenofovir têm uma semivida plasmática mediana de 0,51 e 32,37 horas, respetivamente. O tenofovir é eliminado por via renal, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa.

Farmacocinética em populações especiais

Idade, género e etnia
Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas à idade, género ou etnia com emtricitabina ou tenofovir alafenamida.

População pediátrica

As exposições de emtricitabina e tenofovir alafenamida (administrados com elvitegravir e cobicistate) atingidas em 24 doentes pediátricos com 12 a < 18 anos de idade que receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate no Estudo GS-US-292-0106 foram semelhantes às exposições atingidas em adultos sem terapêutica prévia (Tabela 7).

Tabela 7: Farmacocinética da emtricitabina e tenofovir alafenamida em adolescentes e adultos sem terapêutica prévia com antirretrovirais

	Adolescentes			**Adultos**		
	FTC[a]	TAF[b]	TFV[b]	FTC[a]	TAF[c]	TFV[c]
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9)[b]	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato
FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida fumarato; TFV = tenofovir
N/A = não aplicável
Os dados são apresentados sob a forma de média (%CV).
a n = 24 adolescentes (GS-US-292-0106); n = 19 adultos (GS-US-292-0102)
b n = 23 adolescentes (GS-US-292-0106, análise PK populacional)
c n = 539 (TAF) ou 841 (TFV) adultos (GS-US-292-0111 e GS-US-292-0104, análise PK populacional)

Compromisso renal
Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou tenofovir entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso renal grave (ClCr estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min) num estudo de fase I com tenofovir alafenamida. Num estudo de fase I separado com emtricitabina apenas, a exposição sistémica média da emtricitabina foi mais elevada em

doentes com compromisso renal grave (ClCr estimada < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) do que em indivíduos com função renal normal (11,8 µg•h/ml). A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida não foi estabelecida em doentes com compromisso renal grave (ClCr ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min).

As exposições à emtricitabina e tenofovir nos 12 doentes com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica que receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF) no estudo GS-US-292-1825 foram significativamente mais elevadas do que as observadas nos doentes com função renal normal. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de tenofovir alafenamida nos doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica comparativamente com a dos doentes com função renal normal. Não foram identificadas questões de segurança adicionais nos doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica a receber emtricitabina e tenofovir alafenamida, em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (ver secção 4.8).

Não existem dados de farmacocinética sobre a emtricitabina ou o tenofovir alafenamida em doentes com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) não sujeitos a hemodiálise crónica. A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida não foi estabelecida nestes doentes.

Compromisso hepático
A farmacocinética da emtricitabina não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático; contudo, a emtricitabina não é significativamente metabolizada pelas enzimas hepáticas, pelo que o impacto do compromisso hepático deve ser limitado.

Não se observaram alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou do seu metabolito tenofovir em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso hepático grave, as concentrações plasmáticas totais de tenofovir alafenamida e tenofovir são inferiores às observadas em indivíduos com função hepática normal. Quando corrigido o efeito da ligação às proteínas, as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida não ligado (livre) são semelhantes no compromisso hepático grave e na função hepática normal.

Coinfeção com o vírus da hepatite B e/ou hepatite C
As farmacocinéticas da emtricitabina e do tenofovir alafenamida não foram completamente avaliadas em doentes coinfetados pelo VHB e/ou VHC.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos com a emtricitabina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. A emtricitabina demonstrou ter um baixo potencial carcinogénico no ratinho e no rato.

Os estudos não clínicos de tenofovir alafenamida no rato e no cão revelaram que o osso e o rim são os órgãos alvo primários de toxicidade. A toxicidade óssea foi observada como redução da DMO no rato e no cão, com exposições de tenofovir, pelo menos, quatro vezes superiores às que são esperadas após a administração de Descovy. Observou-se a presença de uma infiltração mínima de histiócitos no olho em cães com exposições de tenofovir alafenamida e de tenofovir aproximadamente 4 e 17 vezes superiores, respetivamente, às que são esperadas após a administração de Descovy.

O tenofovir alafenamida não foi mutagénico nem clastogénico em estudos convencionais de genotoxicidade.

Apenas foram realizados estudos de carcinogenicidade e um estudo peri/pós-natal no rato com o tenofovir disoproxil fumarato, uma vez que a exposição de tenofovir é menor no rato e no ratinho após a administração de tenofovir alafenamida, em comparação com o tenofovir disoproxil fumarato. Não se demonstraram riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de potencial

carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não demonstraram alterações nos parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou nos parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir disoproxil fumarato reduziu o índice de viabilidade e o peso das crias num estudo de toxicidade peri/pós-natal com doses tóxicas maternas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio
Macrogol 3350
Talco
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com uma cápsula de fecho de polipropileno de rosca contínua, resistente à abertura por crianças, revestido com um revestimento de folha de alumínio com ativação por indução, contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada frasco contém exsicante de sílica gel e um tampão de poliéster.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e embalagens contendo 60 (2 frascos de 30) e 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/16/1099/001
EU/1/16/1099/002
EU/1/16/1099/005

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

Data da primeira autorização: 21 de abril de 2016
Data da última renovação: 11 de fevereiro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2023

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Descovy 200 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 200 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, de cor azul, com forma retangular, com as dimensões 12,5 mm x 6,4 mm, gravado com "GSI" num lado e com"225" no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Descovy é indicado em associação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento de adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com um peso corporal de, pelo menos, 35 kg), com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) (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 por VIH.

Posologia

Descovy deve ser administrado como indicado na Tabela 1.

Tabela 1: Dose de Descovy de acordo com o terceiro agente no regime de tratamento do VIH

Dose de Descovy	**Terceiro agente no regime de tratamento do VIH** (ver secção 4.5)
Descovy 200/10 mg uma vez por dia	Atazanavir com ritonavir ou cobicistate Darunavir com ritonavir ou cobicistate[1] Lopinavir com ritonavir
Descovy 200/25 mg uma vez por dia	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina, raltegravir

[1] Descovy 200/10 mg em associação com darunavir 800 mg e cobicistate 150 mg, administrado na forma de um comprimido de associação de dose fixa, foi estudado em indivíduos sem terapêutica prévia, ver secção 5.1.

Doses esquecidas
Se um doente se esquecer de uma dose de Descovy no período de 18 horas após a hora em que é habitualmente administrada, o doente deve tomar Descovy logo que for possível e continuar com o esquema de administração habitual. Se um doente se esquecer de uma dose de Descovy e tiverem decorrido mais de 18 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve continuar simplesmente com o esquema de toma habitual.

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

Idosos
Não é necessário um ajuste posológico de Descovy em doentes idosos (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário um ajuste posológico de Descovy em adultos ou adolescentes (com pelo menos 12 anos de idade e com pelo menos 35 kg de peso corporal) com uma depuração da creatinina (ClCr) estimada ≥ 30 ml/min. Descovy deve ser descontinuado em doentes com ClCr estimada que diminui para valores inferiores a 30 ml/min durante o tratamento (ver secção 5.2).

Não é necessário um ajuste posológico de Descovy em adultos com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica. No entanto, Descovy deve ser geralmente evitado, mas pode ser utilizado nestes doentes, caso se considere que os potenciais benefícios superem os potenciais riscos (ver secções 4.4 e 5.2). Nos dias de hemodiálise, Descovy deve ser administrado após a conclusão do tratamento de hemodiálise.

Descovy deve ser evitado em doentes com ClCr estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min, ou < 15 ml/min que não estejam sujeitos a hemodiálise crónica, uma vez que a segurança de Descovy não foi estabelecida nestas populações.

Não existem dados disponíveis para fazer recomendações de dose em crianças com menos de 18 anos com doença renal terminal.

Compromisso hepático
Não é necessário um ajuste posológico de Descovy em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica
A segurança e eficácia de Descovy em crianças com menos de 12 anos de idade, ou com peso < 35 kg, não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Descovy deve ser tomado uma vez por dia, com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Devido ao sabor amargo, é recomendado que o comprimido revestido por película não seja mastigado ou esmagado.

No caso de doentes que não sejam capazes de engolir o comprimido inteiro, é possível dividir o comprimido ao meio, ingerindo as duas metades uma após a outra, garantindo que é tomada imediatamente a dose completa.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes coinfetados pelo VIH e vírus da hepatite B ou C

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

A segurança e eficácia de Descovy em doentes coinfetados pelo VIH-1 e pelo vírus da hepatite C (VHC) não foram estabelecidas.

O tenofovir alafenamida é ativo contra o vírus da hepatite B (VHB). A descontinuação do tratamento com Descovy em doentes coinfetados pelo VIH e pelo VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Os doentes coinfetados pelo VIH e VHB que descontinuaram o tratamento com Descovy, devem ser cuidadosamente monitorizados com acompanhamento clínico e laboratorial durante, pelo menos, vários meses após a paragem do tratamento.

Doença hepática

A segurança e a eficácia de Descovy em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes não foram estabelecidas (ver secções 4.2 e 5.2).

Os doentes com disfunção hepática preexistente, 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 descontinuação do tratamento.

Peso e parâmetros metabólicos

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

Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

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

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes 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. Os exemplos relevantes incluem 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.

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

Doentes com infeção pelo VIH-1 contendo mutações

Descovy deve ser evitado em doentes com infeção pelo VIH-1 contendo a mutação K65R previamente tratados com antirretrovirais (ver secção 5.1).

Terapêutica tripla com nucleósidos

Têm havido notificações de uma elevada taxa de falência virológica e de emergência de resistência numa fase inicial quando o tenofovir disoproxil foi associado à lamivudina e ao abacavir, assim como à lamivudina e à didanosina, num regime de uma vez por dia. Por conseguinte, os mesmos problemas poderão ser observados se Descovy for administrado com um terceiro análogo nucleosídeo.

Infeções oportunistas

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

Osteonecrose

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

Nefrotoxicidade

Foram notificados casos de compromisso renal pós-comercialização, incluindo insuficiência renal aguda e tubulopatia renal proximal com medicamentos que contêm tenofovir alafenamida. Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade resultante da exposição crónica a níveis baixos de tenofovir devido à administração de tenofovir alafenamida (ver secção 5.3).

Recomenda-se a avaliação da função renal em todos os doentes antes ou aquando do início do tratamento com Descovy, bem como a sua monitorização durante o tratamento em todos os doentes, conforme clinicamente adequado. Em doentes que desenvolvam uma diminuição clinicamente significativa da função renal ou evidências de tubulopatia renal proximal, deve considerar-se a descontinuação de Descovy.

Doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica

De uma forma geral, Descovy deve ser evitado, mas pode ser utilizado em adultos com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica, se os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos (ver secção 4.2). Num estudo com emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF) em adultos infetados pelo VIH-1 com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica, a eficácia manteve-se durante 48 semanas, mas a exposição à emtricitabina foi significativamente mais elevada do que em doentes com função renal normal. Embora não tenham sido identificadas questões de segurança adicionais, as implicações do aumento da exposição à emtricitabina permanecem desconhecidas (ver secções 4.8 e 5.2).

Coadministração com outros medicamentos

Não se recomenda a coadministração de Descovy com certos anticonvulsivantes (p. ex., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína), antimicobacterianos (p. ex., rifampicina, rifabutina, rifapentina), hipericão e inibidores da protease (IP) do VIH que não sejam o atazanavir, o lopinavir e o darunavir (ver secção 4.5).

Descovy não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina ou adefovir dipivoxil.

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Descovy não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina ou adefovir dipivoxil.

Emtricitabina

Estudos de interação medicamentosa *in vitro* e de farmacocinética clínica demonstraram que o potencial para a ocorrência de interações mediadas pelo CYP envolvendo a emtricitabina com outros medicamentos é baixa. A coadministração de emtricitabina com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações da emtricitabina e/ou do medicamento coadministrado. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações da emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

O tenofovir alafenamida é transportado pela glicoproteína-P (gp-P) e pela proteína de resistência do cancro da mama (BCRP). Os medicamentos que afetam fortemente a atividade da gp-P e da BCRP podem levar a alterações na absorção do tenofovir alafenamida. Prevê-se que os medicamentos que induzem a atividade da gp-P (p. ex., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) diminuam a absorção do tenofovir alafenamida, resultando na diminuição da concentração plasmática do tenofovir alafenamida o que pode levar à perda do efeito terapêutico de Descovy e ao desenvolvimento de resistência. Prevê-se que a coadministração de Descovy com outros medicamentos que inibem a atividade da gp-P e da BCRP (p. ex., cobicistate, ritonavir, ciclosporina) aumente a absorção e a concentração plasmática do tenofovir alafenamida. Com base em dados de um estudo *in vitro*, não é de esperar que a coadministração de tenofovir alafenamida e inibidores da xantina oxidase (p. ex., febuxostate) aumente a exposição sistémica ao tenofovir *in vivo*.

O tenofovir alafenamida não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 *in vitro*. Não é um inibidor ou indutor do CYP3A *in vivo*. O tenofovir alafenamida é um substrato do OATP1B1 e do OATP1B3 *in vitro*. A distribuição do tenofovir alafenamida no organismo pode ser afetada pela atividade do OATP1B1 e do OATP1B3.

Outras interações

O tenofovir alafenamida não é um inibidor da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) 1A1 humana *in vitro*. Não se sabe se o tenofovir alafenamida é um inibidor de outras enzimas UGT. A emtricitabina não inibiu a reação de glucuronidação de um substrato não específico da UGT *in vitro*.

As interações entre os componentes de Descovy e potenciais medicamentos coadministrados, estão indicadas na Tabela 2 (um aumento é indicado como "↑", uma diminuição como "↓", sem alteração como "↔"). As interações descritas baseiam-se em estudos realizados com Descovy ou com os componentes de Descovy, como agentes individuais e/ou em associação, ou são interações medicamentosas potenciais que podem ocorrer com Descovy.

Tabela 2: Interações entre os componentes individuais de Descovy e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]	Recomendação respeitante à coadministração com Descovy
ANTI-INFECIOSOS		
Antifúngicos		
Cetoconazol Itraconazol	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. Prevê-se que a coadministração de cetoconazol ou de itraconazol, os quais são inibidores potentes da gp-P, aumente as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	A dose recomendada de Descovy é de 200/10 mg uma vez por dia.
Fluconazol Isavuconazol	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. A coadministração de fluconazol ou de isavuconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
Antimicobacterianos		
Rifabutina Rifampicina Rifapentina	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. A coadministração de rifampicina, rifabutina e rifapentina, os quais são todos indutores da gp-P, pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Descovy e de rifabutina, rifampicina ou rifapentina não é recomendada.
Medicamentos para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C		
Ledipasvir (90 mg uma vez por dia)/ sofosbuvir (400 mg uma vez por dia), emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)[3]	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29% Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Não são necessários ajustes posológicos de ledipasvir ou sofosbuvir. Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	**Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]**	**Recomendação respeitante à coadministração com Descovy**
Ledipasvir (90 mg uma vez por dia)/ sofosbuvir (400 mg uma vez por dia), emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)[4]	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	Não são necessários ajustes posológicos de ledipasvir ou sofosbuvir. Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
Sofosbuvir (400 mg uma vez por dia)/ velpatasvir (100 mg uma vez por dia), emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)[3]	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	Não são necessários ajustes posológicos de sofosbuvir, velpatasvir ou voxilaprevir. Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]	Recomendação respeitante à coadministração com Descovy
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg uma vez por dia)[7]/ emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)[3]	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg uma vez por dia)[7]/ emtricitabina (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)[4]	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	Não são necessários ajustes posológicos de sofosbuvir, velpatasvir ou voxilaprevir. Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]	Recomendação respeitante à coadministração com Descovy
ANTIRRETROVIRAIS		
Inibidores da protease do VIH		
Atazanavir/cobicistate (300 mg/150 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Descovy é de 200/10 mg uma vez por dia.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Descovy é de 200/10 mg uma vez por dia.
Darunavir/cobicistate (800/150 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)[5]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Descovy é de 200/10 mg uma vez por dia.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C_{max}: ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Descovy é de 200/10 mg uma vez por dia.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Descovy é de 200/10 mg uma vez por dia.

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]	Recomendação respeitante à coadministração com Descovy
Tipranavir/ritonavir	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. Tipranavir/ritonavir resulta na indução da gp-P. Prevê-se que a exposição ao tenofovir alafenamida diminua quando se utiliza tipranavir/ritonavir em associação com Descovy.	A coadministração com Descovy não é recomendada.
Outros inibidores da protease	O efeito é desconhecido.	Não existem dados disponíveis para que possam ser feitas recomendações posológicas para a coadministração com outros inibidores da protease.
Outros antirretrovirais para o VIH		
Dolutegravir (50 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)[3]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Descovy é de 200/25 mg uma vez por dia.
Rilpivirina (25 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	A dose recomendada de Descovy é de 200/25 mg uma vez por dia.
Efavirenz (600 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (40 mg uma vez por dia)[4]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 14% C_{max}: ↓ 22%	A dose recomendada de Descovy é de 200/25 mg uma vez por dia.
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. Não é de prever que a exposição ao tenofovir alafenamida seja afetada pelo maraviroc, nevirapina ou raltegravir, nem é de prever que afete as vias metabólicas e de excreção relevantes para o maraviroc, nevirapina ou raltegravir.	A dose recomendada de Descovy é de 200/25 mg uma vez por dia.
ANTICONVULSIVANTES		
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. A coadministração de oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína, os quais são todos indutores da gp-P, pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Descovy e oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína não é recomendada.

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]	Recomendação respeitante à coadministração com Descovy
Carbamazepina (titulada desde 100 mg até 300 mg duas vezes por dia), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg uma vez por dia)[5,6]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 55% C_{max}: ↓ 57% A coadministração de carbamazepina, um indutor da gp-P, diminui as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Descovy e carbamazepina não é recomendada.
ANTIDEPRESSIVOS		
Sertralina (50 mg uma vez por dia), tenofovir alafenamida (10 mg uma vez por dia)[3]	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sertralina: AUC: ↑ 9% C_{max}: ↑ 14%	Não são necessários ajustes posológicos de sertralina. Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (*Hypericum perforatum*)	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. A coadministração de hipericão, um indutor da gp-P, pode diminuir as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	A coadministração de Descovy com hipericão não é recomendada.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina	Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Descovy. Prevê-se que a coadministração de ciclosporina, um inibidor potente da gp-P, aumente as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida.	A dose recomendada de Descovy é de 200/10 mg uma vez por dia.
CONTRACETIVOS ORAIS		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg uma vez por dia), etinilestradiol (0,025 mg uma vez por dia), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200/25 mg uma vez por dia)[5]	Norelgestromina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ $C_{max:}$ ↔	Não são necessários ajustes posológicos de norgestimato/etinilestradiol**.** Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).

Medicamento por áreas terapêuticas[1]	Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}[2]	Recomendação respeitante à coadministração com Descovy
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Midazolam administrado por via oral (dose única de 2,5 mg), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)	Midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Não são necessários ajustes posológicos de midazolam. Administrar a dose de Descovy de acordo com o antirretroviral concomitante (ver secção 4.2).
Midazolam administrado por via intravenosa (dose única de 1 mg), tenofovir alafenamida (25 mg uma vez por dia)	Midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

[1] Quando são indicadas doses, estas são as doses utilizadas nos estudos clínicos de interação medicamentosa.
[2] Quando estiverem disponíveis os dados dos estudos de interação medicamentosa.
[3] Estudo realizado com o comprimido de associação de dose fixa de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida.
[4] Estudo realizado com o comprimido de associação de dose fixa de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
[5] Estudo realizado com Descovy.
[6] Neste estudo, emtricitabina/tenofovir alafenamida foi tomado com alimentos.
[7] Estudo realizado com 100 mg de voxilaprevir adicionais para atingir as exposições ao voxilaprevir esperadas em doentes infetados pelo VHC.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados de Descovy ou dos seus componentes em mulheres grávidas. Os dados sobre a utilização de tenofovir alafenamida em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes (menos de 300 resultados de gravidezes). Contudo, uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas (mais de 1.000 gravidezes expostas) indicam ausência de toxicidade malformativa ou fetal/neonatal associada à emtricitabina.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos da emtricitabina no que respeita aos parâmetros de fertilidade, gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Os estudos com tenofovir alafenamida em animais não demonstraram haver evidência de efeitos nefastos nos parâmetros de fertilidade, gravidez ou desenvolvimento fetal (ver secção 5.3).

Descovy deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o tenofovir alafenamida é excretado no leite humano. Demonstrou-se que a emtricitabina é excretada no leite humano. Em estudos em animais demonstrou-se que o tenofovir é excretado no leite.

Existe informação insuficiente sobre os efeitos de emtricitabina e tenofovir em recém-nascidos/lactentes. Por este motivo, Descovy não deve ser utilizado durante a amamentação.

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

Fertilidade

Não existem dados sobre a fertilidade com a utilização de Descovy no ser humano. Nos estudos em animais não houve quaisquer efeitos de emtricitabina e tenofovir alafenamida no acasalamento ou nos parâmetros de fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Descovy pode ter efeitos reduzidos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser informados que foram descritas tonturas durante o tratamento com Descovy.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas baseia-se em dados de segurança de todos os estudos de Fase 2 e 3 nos quais doentes infetados pelo VIH-1 receberam medicamentos contendo emtricitabina e tenofovir alafenamida e da experiência pós-comercialização. Em estudos clínicos com doentes adultos sem terapêutica prévia a receberem emtricitabina e tenofovir alafenamida com elvitegravir e cobicistate, na forma de um comprimido de associação de dose fixa de elvitegravir 150 mg/cobicistate 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (como fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF) durante 144 semanas, as reações adversas notificadas mais frequentemente foram diarreia (7%), náuseas (11%) e cefaleias (6%).

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas da tabela 3 estão indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas conforme se segue: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10) e pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabela 3: Lista tabelada de reações adversas[1]

Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Pouco frequentes:	anemia[2]
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes:	sonhos anormais
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	cefaleias, tonturas
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	náuseas
Frequentes:	diarreia, vómitos, dor abdominal, flatulência
Pouco frequentes:	dispepsia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	erupção cutânea
Pouco frequentes:	angioedema[3, 4], prurido, urticária[4]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes:	artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes:	fadiga

1 Com exceção do angioedema, anemia e urticária (ver notas de rodapé 2, 3 e 4), todas as reações adversas foram identificadas com base em estudos clínicos com medicamentos contendo F/TAF. As frequências foram obtidas a partir de estudos clínicos de Fase 3 com E/C/F/TAF em 866 doentes adultos sem terapêutica prévia, durante 144 semanas de tratamento (GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111).

2 Esta reação adversa não foi observada nos estudos clínicos com medicamentos contendo F/TAF, mas foi identificada em estudos clínicos ou na experiência pós-comercialização da emtricitabina quando utilizada com outros antirretrovirais.

3 Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo emtricitabina.

4 Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo tenofovir alafenamida.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de Reativação Imunológica
Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Também foram notificadas doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune); contudo, o tempo

até ao início notificado é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

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

Alterações nas análises laboratoriais dos lípidos
Nos estudos em doentes sem terapêutica prévia, em ambos os grupos de tratamento contendo tenofovir alafenamida fumarato e tenofovir disoproxil fumarato observaram-se aumentos dos parâmetros dos lípidos em jejum para o colesterol total, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e das lipoproteínas de alta densidade (HDL) pelo método direto e triglicéridos na semana 144, em relação ao valor inicial. O aumento mediano dos referidos parâmetros desde o início foi superior no grupo de E/C/F/TAF em comparação com o grupo do elvitegravir 150 mg/cobicistate 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) na semana 144 ($p < 0,001$, em termos de diferença entre grupos de tratamento para o colesterol total em jejum, C-LDL e C-HDL direto e triglicéridos). A alteração mediana (Q1, Q3) na razão entre o colesterol total e o colesterol-HDL na semana 144, em relação ao valor inicial, foi de 0,2 (-0,3; 0,7) no grupo de E/C/F/TAF e 0,1 (-0,4; 0,6) no grupo do E/C/F/TDF ($p = 0,006$ para a diferença entre grupos de tratamento).

Num estudo de doentes virologicamente suprimidos que transitaram de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para Descovy mantendo o terceiro agente antirretroviral (estudo GS-US-311-1089), observaram-se aumentos, em relação ao início do estudo, nos parâmetros lipídicos em jejum colesterol total, colesterol LDL direto e triglicerídeos no braço de Descovy comparativamente com o braço de emtricitabina/tenofovir disproxil fumarato no qual se observaram alterações baixas ($p \leq 0,009$ para a diferença, entre grupos de tratamento, nas alterações em relação ao início do estudo). Houve alterações baixas em relação ao início do estudo nos valores medianos em jejum para o colestrol HDL e para a glicose ou no rácio em jejum entre o colesterol total e o colesterol HDL em qualquer dos braços de tratamento na semana 96. Nenhuma das alterações foi considerada clinicamente relevante.

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos que mudaram de abacavir/lamivudina para Descovy mantendo o terceiro agente antirretroviral (estudo GS-US-311-1717), observaram-se alterações mínimas nos parâmetros dos lípidos.

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

População pediátrica

A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida foi avaliada durante 48 semanas num estudo clínico aberto (GS-US-292-0106), no qual doentes pediátricos com 12 a < 18 anos de idade, infetados pelo VIH-1, sem terapêutica prévia, receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. O perfil de segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate em 50 doentes adolescentes foi semelhante ao observado nos adultos (ver secção 5.1).

Outras populações especiais

Doentes com compromisso renal
A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida foi avaliada durante 144 semanas num estudo clínico aberto (GS-US-292-0112), no qual 248 doentes infetados pelo VIH-1 com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa de filtração glomerular estimada pelo método de Cockcroft-Gault [$TFGe_{CG}$]: 30-69 ml/min) que ou não tinham recebido terapêutica prévia (n = 6) ou estavam virologicamente

suprimidos (n = 242) receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. O perfil de segurança em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado foi semelhante ao observado nos doentes com função renal normal (ver secção 5.1).

A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida foi avaliada durante 48 semanas num estudo clínico aberto de grupo único (GS-US-292-1825), no qual 55 doentes infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos com doença renal terminal (TFGeCG < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. Não foram identificadas questões de segurança adicionais em doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica a receber emtricitabina e tenofovir alafenamida, em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (ver secção 5.2).

Doentes coinfetados pelo VIH e VHB
Num estudo clínico aberto (GS-US-292-1249), avaliou-se a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa (elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) em 72 doentes coinfetados pelo VIH/VHB a receberem tratamento para o VIH, até à semana 48, no qual os doentes mudaram de outro regime antirretroviral (que incluiu tenofovir disoproxil fumarato [TDF] em 69 de 72 doentes) para E/C/F/TAF. Com base nestes dados limitados, o perfil de segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida em combinação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa, em doentes com coinfeção pelo VIH/VHB, foi semelhante ao observado nos doentes com monoinfeção pelo VIH-1 (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para pesquisa de toxicidade (ver secção 4.8). O tratamento de uma sobredosagem com Descovy consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais, assim como a observação do estado clínico do doente.

A emtricitabina pode ser removida por hemodiálise, a qual remove aproximadamente 30% da dose de emtricitabina, durante um período de diálise de 3 horas, iniciada 1,5 horas após a administração da dose de emtricitabina. O tenofovir é removido de forma eficaz por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Desconhece-se se a emtricitabina ou o tenofovir podem ser eliminados por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistémico; antivirais para o tratamento de infeções por VIH, associações, código ATC: J05AR17

Mecanismo de ação

A emtricitabina é um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR) e um análogo nucleosídeo da 2'-deoxicitidina. A emtricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato. A emtricitabina trifosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ácido desoxirribonucleico (ADN) viral através da transcriptase reversa (TR) do VIH, resultando na terminação da cadeia de ADN. A emtricitabina possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

O tenofovir alafenamida é um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INtTR) e um pró-fármaco fosfonamidato do tenofovir (análogo 2'-deoxiadenosina monofosfato). O tenofovir alafenamida é permeável nas células e, devido a um aumento da estabilidade plasmática e ativação intracelular através de hidrólise pela catepsina A, o tenofovir alafenamida é mais eficaz do que o tenofovir disoproxil fumarato em concentrar o tenofovir nas células mononucleares do sangue periférico (CsMSP) ou em células alvo do VIH, incluindo os linfócitos e os macrófagos. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado dando origem ao metabolito farmacologicamente ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do VIH por incorporação no ADN viral através da TR do VIH, o que resulta na terminação da cadeia de ADN.

O tenofovir possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

Atividade antiviral *in vitro*

A emtricitabina e o tenofovir alafenamida demonstraram ter uma atividade antiviral sinérgica em culturas de células. Não se observou antagonismo com a emtricitabina ou o tenofovir alafenamida quando associados a outros agentes antirretrovirais.

A atividade antiviral de emtricitabina contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblastóides, na linhagem celular MAGI CCR5 e nas CsMSP. Os valores da concentração eficaz a 50% (CE_{50}) para a emtricitabina encontravam-se no intervalo de 0,0013 a 0,64 μM. A emtricitabina apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra os clades A, B, C, D, E, F e G do VIH-1 (os valores da CE_{50} variaram de 0,007 a 0,075 μM) e demonstrou atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (os valores da CE_{50} variaram de 0,007 a 1,5 μM).

A atividade antiviral de tenofovir alafenamida contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 subtipo B foi analisada em linhagens celulares linfoblastóides, CsMSP, monócitos/macrófagos primários e linfócitos T CD4+. Os valores da CE_{50} para o tenofovir alafenamida encontravam-se no intervalo de 2,0 a 14,7 nM. O tenofovir alafenamida apresentou atividade antiviral em culturas de células contra todos os grupos do VIH-1 (M, N e O), incluindo os subtipos A, B, C, D, E, F e G (os valores da CE_{50} variaram entre 0,10 e 12,0 nM) e demonstrou ter atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (os valores da CE_{50} variaram de 0,91 a 2,63 nM).

Resistência

In vitro
A sensibilidade diminuída à emtricitabina está associada às mutações M184V/I na TR do VIH-1.

Os isolados do VIH-1 com sensibilidade diminuída ao tenofovir alafenamida exprimem uma mutação K65R na TR do VIH-1; para além disso, observou-se transitoriamente uma mutação K70E na TR do VIH-1.

Doentes sem experiência terapêutica prévia
Numa análise agrupada de doentes sem terapêutica antirretroviral prévia a receberem emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) administrados com elvitegravir e cobicistate, na forma de um comprimido de associação de dose fixa, dos estudos de Fase 3 GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, efetuou-se a genotipagem em isolados plasmáticos do VIH-1 de todos os doentes com um ARN VIH-1 ≥ 400 cópias/ml aquando da confirmação da falência virológica, na semana 144 ou na altura da descontinuação precoce do medicamento do estudo. Até à semana 144, observou-se o desenvolvimento de uma ou mais mutações primárias associadas a resistência à emtricitabina, tenofovir alafenamida ou elvitegravir nos isolados de VIH-1 de 12 em 22 doentes com dados genotípicos avaliáveis de isolados emparelhados desde o início do estudo e isolados de falência terapêutica com E/C/F/TAF (12 em 866 doentes [1,4%]), em comparação com 12 em 20 isolados de falência terapêutica de doentes com dados genotípicos avaliáveis no grupo do E/C/F/TDF (12 em 867 doentes [1,4%]). No grupo de E/C/F/TAF, as mutações que emergiram foram a M184V/I (n = 11) e a K65R/N (n = 2) na TR e a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) e N155H (n = 2) na integrase. Dos isolados de VIH-1 de 12 doentes com desenvolvimento de resistência, no grupo E/C/F/TDF, as mutações que emergiram foram a M184V/I (n = 9), a K65R/N (n = 4) e a L210W (n = 1) na TR e a E92/Q/V (n = 4), e a Q148R (n = 2), e a N155H/S (n = 3) na integrase. A maioria dos isolados do VIH-1 de doentes em ambos os grupos de tratamento que desenvolveram mutações de resistência ao elvitegravir na integrase também desenvolveram mutações de resistência à emtricitabina na TR.

Doentes coinfetados pelo VIH e VHB
Num estudo clínico em doentes infetados pelo VIH com supressão virológica coinfetados com hepatite B crónica, que receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF), durante 48 semanas (GS-US-292-1249, n = 72), 2 doentes qualificaram-se para análise de resistência. Nestes 2 doentes, não foram identificadas substituições de aminoácidos associadas a resistência a qualquer um dos componentes de E/C/F/TAF no VIH-1 ou VHB.

Resistência cruzada em doentes infetados pelo VIH-1, sem terapêutica prévia ou virologicamente suprimidos
Os vírus resistentes à emtricitabina com a substituição M184V/I apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas retiveram a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir e à zidovudina.

As mutações K65R e K70E resultam numa sensibilidade diminuída ao abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina e tenofovir, mas retêm a sensibilidade à zidovudina.

O VIH-1 resistente a multinucleósidos com uma mutação T69S com inserção dupla ou com um complexo de mutações Q151M incluindo K65R apresentou sensibilidade diminuída ao tenofovir alafenamida.

Dados clínicos

Não se realizaram estudos de eficácia e segurança em doentes sem experiência terapêutica prévia com Descovy.

A eficácia clínica de Descovy foi estabelecida com base em estudos realizados com emtricitabina e tenofovir alafenamida quando administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa de E/C/F/TAF.

Doentes com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia
Nos estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 de modo a receberem 200 mg de emtricitabina e 10 mg de tenofovir alafenamida (n = 866) uma vez por dia ou 200 mg de emtricitabina + 245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) (n = 867) uma vez por dia, ambos administrados com 150 mg de elvitegravir + 150 mg de cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. A idade média era de 36 anos (intervalo: 18-76), 85% eram do sexo masculino, 57% eram caucasianos, 25% eram negros, e 10% eram

asiáticos. Dezanove por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. O ARN VIH-1 plasmático médio inicial era de 4,5 $\log_{10}$ cópias/ml (intervalo: 1,3-7,0) e 23% tinham cargas virais iniciais > 100.000 cópias/ml. A contagem média inicial de células CD4+ foi de 427 células/mm^3 (intervalo: 0-1.360) e 13% tinham uma contagem de células CD4+ < 200 células/mm^3.

E/C/F/TAF demonstrou superioridade estatística na obtenção de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml quando comparado com o E/C/F/TDF às 144 semanas. A diferença percentual foi de 4,2% (IC 95%: 0,6% a 7,8%). Os resultados agrupados do tratamento às 48 e às 144 semanas estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Resultados virológicos agrupados dos Estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 nas semanas 48 e 144[a,b]

	Semana 48		**Semana 144**	
	E/C/F/TAF (n = 866)	**E/C/F/TDF[e] (n = 867)**	**E/C/F/TAF (n = 866)**	**E/C/F/TDF (n = 867)**
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	92%	90%	84%	80%
Diferença entre tratamentos	2,0% (IC 95%: -0,7% a 4,7%)		4,2% (IC 95%: 0,6% a 7,8%)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml[c]	4%	4%	5%	4%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou 144	4%	6%	11%	16%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte[d]	1%	2%	1%	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível[e]	2%	4%	9%	11%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	1%	< 1%	1%	1%
Proporção (%) de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml por subgrupo				
Idade				
< 50 anos	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 anos	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sexo				
Masculino	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Feminino	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Raça				
Negra	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Não negra	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Carga viral inicial				
≤ 100.000 cópias/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100.000 cópias/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Contagem inicial de células CD4+				
< 200 células/mm^3	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 células/mm^3	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
ARN VIH-1 < 20 cópias/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Diferença entre tratamentos	0,4% (IC 95%: -3,0% a 3,8%)		5,4% (IC 95%: 1,5% a 9,2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida
E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato

a A janela da semana 48 encontrava-se entre o dia 294 e 377 (inclusive); a janela da semana 144 encontrava-se entre o dia 966 e 1049 (inclusive).

b Em ambos os estudos, os doentes foram estratificados em função do ARN VIH-1 (≤ 100.000 cópias/ml, > 100.000 cópias/ml a ≤ 400.000 cópias/ml, ou > 400.000 cópias/ml), da contagem de células CD4+ (< 50 células/µl, 50-199 células/µl, ou ≥ 200 células/µl), e por região (EUA ou exterior-EUA).

c Inclui doentes com ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou 144; doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia; doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

d Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer ponto de tempo ao longo de toda a janela de tempo desde o dia 1 se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.

e Inclui doentes que descontinuaram 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 aumento médio da contagem de células CD4+ desde o início do estudo foi de 230 células/mm^3 em doentes a receberem E/C/F/TAF e 211 células/mm^3 em doentes a receberem E/C/F/TDF (p = 0,024) na semana 48, e 326 células/mm^3 em doentes tratados com E/C/F/TAF e 305 células/mm^3 em doentes tratados com E/C/F/TDF (p = 0,06) na semana 144.

A eficácia clínica de Descovy em doentes sem exposição a terapêutica prévia também foi estabelecida com base num estudo realizado com emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) quando administrados com darunavir (800 mg) e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa (D/C/F/TAF). No Estudo GS-US-299-0102, os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receber a associação de dose fixa de D/C/F/TAF uma vez por dia (n = 103) ou darunavir e cobicistate e emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato uma vez por dia (n = 50). As proporções de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml e < 20 cópias/ml no plasma estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados virológicos do Estudo GS-US-299-0102 na Semana 24 e 48[a]

	Semana 24		**Semana 48**	
	D/C/F/TAF (n = 103)	**Darunavir, cobicistate e emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 50)**	**D/C/F/TAF (n = 103)**	**Darunavir, cobicistate e emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 50)**
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	75%	74%	77%	84%
Diferença entre tratamentos	3,3% (IC 95%: -11,4% a 18,1%)		-6,2% (IC 95%: -19,9% a 7,4%)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml[b]	20%	24%	16%	12%
Sem dados virológicos na janela da Semana 48	5%	2%	8%	4%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte[c]	1%	0	1%	2%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível[d]	4%	2%	7%	2%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	0	0	0	0

	Semana 24		Semana 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	**Darunavir, cobicistate e emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 50)**	**D/C/F/TAF (n = 103)**	**Darunavir, cobicistate e emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 50)**
ARN VIH-1 < 20 cópias/ml	55%	62%	63%	76%
Diferença entre tratamentos	-3,5% (IC 95%: -19,8% a 12,7%)		-10,7% (IC 95%: -26,3% a 4,8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida

a A janela da Semana 48 encontrava-se entre o Dia 294 e o Dia 377 (inclusive).

b Inclui doentes que tinham ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48, doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia, doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

c Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer 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 descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; p. ex., retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

Doentes com infeção pelo VIH-1 com supressão virológica

No Estudo GS-US-311-1089, avaliou-se a eficácia e a segurança ao mudar-se de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para Descovy, mantendo simultaneamente o terceiro agente antirretroviral num estudo aleatorizado, em dupla ocultação realizado em adultos infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos (n = 663). Os doentes deveriam ter mantido uma supressão estável (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) no seu regime inicial durante, pelo menos, 6 meses e estarem infetados pelo VIH-1 sem mutações de resistência à emtricitabina ou ao tenofovir alafenamida antes da entrada no estudo. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para mudarem para Descovy (n = 333), ou permanecerem no seu regime inicial contendo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330). Os doentes foram estratificados em função da classe do terceiro agente do regime de tratamento anterior. No início, 46% dos doentes estavam a receber emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato em associação com um IP potenciado e 54% dos doentes estavam a receber emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato em associação com um terceiro agente não potenciado.

Os resultados do tratamento do Estudo GS-US-311-1089 durante 48 e 96 semanas são apresentados na tabela 6.

Tabela 6: Resultados virológicos do Estudo GS-US-311-1089 nas semanas 48[a] e 96[b]

	Semana 48		Semana 96	
	Regime contendo Descovy (n = 333)	**Regime contendo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)**	**Regime contendo Descovy (n = 333)**	**Regime contendo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)**
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	94%	93%	89%	89%
Diferença entre tratamentos	1,3% (IC 95%: -2,5% a 5,1%)		-0,5% (IC 95%: -5,3% a 4,4%)	
ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml[c]	< 1%	2%	2%	1%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou 96	5%	5%	9%	10%
Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte[d]	2%	1%	2%	2%

	Semana 48		Semana 96	
	Regime contendo Descovy (n = 333)	**Regime contendo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)**	**Regime contendo Descovy (n = 333)**	**Regime contendo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)**
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível[e]	3%	5%	7%	9%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	< 1%	0	0	<1%
Proporção (%) de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml por regime de tratamento anterior				
IP potenciados	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Outros terceiros agentes	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

IP = inibidor da protease

a A janela da semana 48 foi entre o dia 294 e o dia 377 (inclusive).

b A janela da semana 96 foi entre o dia 630 e o dia 713 (inclusive).

c Inclui doentes com ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou semana 96, doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia, doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção apresentavam um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

d Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer ponto de tempo desde o dia 1 ao longo de toda a janela de tempo se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.

e Inclui doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; p. ex., retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

No estudo GS-US-311-1717, doentes que se encontravam virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses num regime contendo abacavir/lamivudina, foram aleatorizados numa razão de 1:1 para mudarem para Descovy (n = 280), mantendo o terceiro agente antirretroviral inicial, ou permanecerem no seu regime inicial contendo abacavir/lamivudina (n = 276).

Os doentes foram estratificados em função da classe do terceiro agente do regime de tratamento anterior. No início, 30% dos doentes estavam a receber abacavir/lamivudina em associação com um inibidor da protease potenciado, e 70% dos doentes estavam a receber abacavir/lamivudina em associação com um terceiro agente não potenciado. Na semana 48, as taxas de sucesso virológico foram: regime contendo Descovy: 89,7% (227 de 253 participantes); regime contendo abacavir/lamivudina: 92,7% (230 de 248 participantes). Na semana 48, a mudança para um regime contendo Descovy foi não inferior à permanência no regime inicial contendo abacavir/lamivudina no que diz respeito à manutenção do ARN VIH-1 < 50 cópias/ml.

Doentes com infeção pelo VIH-1 com compromisso renal ligeiro a moderado
No Estudo GS-US-292-0112, avaliou-se a eficácia e a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida num estudo clínico aberto no qual 242 doentes com infeção pelo VIH-1, com compromisso renal ligeiro a moderado ($TFGe_{CG}$: 30-69 ml/min) mudaram para emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. Os doentes estavam virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem.

A idade média era de 58 anos (intervalo: 24-82), com 63 doentes (26%) com idade ≥ 65 anos. Setenta e nove por cento eram do sexo masculino, 63% eram caucasianos, 18% eram negros, e 14% eram asiáticos. Treze por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. No início, a TFGe mediana era de 56 ml/min e 33% dos doentes tinham uma TFGe de 30 a 49 ml/min. A contagem média inicial de células CD4+ foi de 664 células/mm^3 (intervalo: 126-1.813).

Na semana 144, 83,1% (197/237 doentes) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após a mudança para emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa.

No estudo GS-US-292-1825, avaliou-se a eficácia e a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa, num estudo clínico aberto de grupo único, no qual 55 adultos infetados pelo VIH-1 com doença renal terminal (TFGeCG < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem para emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa. Os doentes estavam virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem.

A idade média foi de 48 anos (intervalo 23-64). Setenta e seis por cento eram do sexo masculino, 82% eram de raça negra e 18% eram de raça caucasiana. Quinze por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. A contagem média inicial de células CD4+ foi de 545 células/mm3 (intervalo 205-1473). Na semana 48, 81,8% (44/55 doentes) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após a mudança para emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa. Não houve alterações clinicamente significativas nas análises laboratoriais dos lípidos em jejum nos doentes que mudaram.

Doentes coinfetados pelo VIH e VHB
No estudo aberto GS-US-292-1249, a eficácia e a segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF), foram avaliadas em doentes adultos coinfetados pelo VIH-1 e hepatite B crónica. Sessenta e nove dos 72 doentes estavam sob terapêutica antirretroviral prévia contendo TDF. No início do tratamento com E/C/F/TAF, os 72 doentes tinham apresentado supressão do VIH (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante pelo menos 6 meses com ou sem supressão do ADN VHB e apresentavam função hepática compensada. A idade média era de 50 anos (intervalo 28-67), 92% dos doentes eram do sexo masculino, 69% eram caucasianos, 18% eram negros e 10% eram asiáticos. A contagem média de células CD4+ no início do estudo era de 636 células/mm^3 (intervalo 263-1498). Oitenta e seis por cento dos doentes (62/72) apresentavam supressão do VHB (ADN VHB < 29 UI/ml) e 42% (30/72) eram positivos para AgHBe no início do estudo.

Dos doentes que eram positivos para AgHBe no início do estudo, 1/30 (3,3%) alcançou seroconversão para anti-HBe na semana 48. Dos doentes que eram positivos para AgHBs no início do estudo, 3/70 (4,3%) alcançaram seroconversão para anti-HBs na semana 48.

Na semana 48, 92% dos doentes (66/72) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após mudança para emtricitabina e tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa. A alteração média desde o início do estudo na contagem de células CD4+ na semana 48 foi de -2 células/mm^3. Noventa e dois por cento (66/72 doentes) apresentavam ADN VHB < 29 UI/ml utilizando uma análise em falta = falência na semana 48. Dos 62 doentes que apresentavam supressão do VHB no início do estudo, 59 permaneceram com supressão e 3 apresentaram dados em falta. Dos 10 doentes que não apresentavam supressão do VHB no início do estudo (ADN VHB ≥ 29 UI/ml), 7 passaram a apresentar supressão, 2 permaneceram com níveis detetáveis e 1 apresentou dados em falta.

Existem dados clínicos limitados sobre a utilização de E/C/F/TAF em doentes coinfetados por VIH/VHB sem experiência terapêutica prévia.

Alterações nas determinações da densidade mineral óssea
Em estudos realizados em doentes sem terapêutica prévia, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa foram associados a reduções menores da densidade mineral óssea (DMO) em comparação com E/C/F/TDF durante 144 semanas de tratamento, determinadas por absorciometria de Raios X de dupla energia (DXA) da anca (alteração média: -0,8% vs. -3,4%, p < 0,001) e da coluna lombar (alteração

média: -0,9% vs. -3,0%, p < 0,001). Num outro estudo, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com darunavir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa também foram associados a reduções menores da DMO (determinadas por DXA da anca e da coluna lombar) durante 48 semanas de tratamento em comparação com darunavir, cobicistate, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos, observaram-se melhorias da DMO durante 96 semanas, após a mudança de um regime contendo TDF para Descovy, comparativamente com a manutenção num regime contendo TDF no qual se observaram alterações mínimas, conforme determinado por DXA da anca (alteração média em relação ao início do estudo de 1,9% *vs*. -0,3%, $p < 0,001$) e da coluna lombar (alteração média em relação ao início do estudo de 2,2% *vs*. -0,2%, $p < 0,001$).

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos, a DMO não sofreu alteração significativa durante 48 semanas após a mudança de um regime contendo abacavir/lamivudina para Descovy, comparativamente com a manutenção num regime contendo abacavir/lamivudina, conforme determinado por DXA da anca (alteração média em relação ao início do estudo de 0,3% *vs.* 0,2%, p = 0,55) e da coluna lombar (alteração média em relação ao início do estudo de 0,1% *vs*. < 0,1%, p = 0,78).

Alterações nas determinações da função renal
Em estudos realizados em doentes sem terapêutica prévia, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa durante 144 semanas foram associados a um impacto menor nos parâmetros de segurança renal (determinados após 144 semanas de tratamento pela $TFGe_{CG}$ e a razão entre a proteína na urina e a creatinina e, após 96 semanas de tratamento, pela razão entre a albumina na urina e a creatinina) em comparação com E/C/F/TDF. Durante as 144 semanas de tratamento, nenhum participante descontinuou E/C/F/TAF devido a um acontecimento adverso renal resultante do tratamento em comparação com os 12 participantes que descontinuaram E/C/F/TDF (p < 0,001).

Num outro estudo separado realizado em doentes sem terapêutica prévia, emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com darunavir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa foram associados a um impacto menor nos parâmetros de segurança renal durante 48 semanas de tratamento em comparação com darunavir e cobicistate administrados com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (ver também secção 4.4).

Num estudo em doentes adultos virologicamente suprimidos, observaram-se valores de proteinúria tubular semelhantes nos doentes que mudaram para um regime contendo Descovy comparativamente com os doentes que permaneceram no regime inicial contendo abacavir/lamivudina. Na semana 48, a alteração percentual mediana na razão entre a proteína de ligação ao retinol e creatinina na urina foi de 4% no grupo Descovy e de 16% nos doentes que permaneceram no regime contendo abacavir/lamivudina; na razão entre a beta-2 microglobulina e creatinina na urina, a alteração percentual mediana foi de 4% *vs.* 5%.

<u>População pediátrica</u>

No Estudo GS-US-292-0106, avaliou-se a eficácia, segurança e farmacocinética de emtricitabina e tenofovir alafenamida num estudo aberto no qual 50 adolescentes com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) administrados com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. Os doentes tinham uma idade média de 15 anos (intervalo: 12-17), e 56% eram do sexo feminino, 12% eram asiáticos e 88% eram negros. No início do estudo, o ARN VIH-1 plasmático mediano era de 4,7 $\log_{10}$ cópias/ml, a contagem mediana de células CD4+ era de 456 células/mm^3 (intervalo: 95-1.110), e a percentagem mediana de CD4+ era de 23% (intervalo: 7-45%). Globalmente, 22% apresentavam um ARN VIH-1 plasmático inicial > 100.000 cópias/ml. Às 48 semanas, 92% (46/50) atingiram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml, semelhante às taxas de resposta nos estudos em adultos com infeção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia. O aumento médio da contagem de células CD4+ desde o início do estudo até à

semana 48 foi de 224 células/mm^3. Não se detetou resistência emergente a E/C/F/TAF até à semana 48.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Descovy 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

A emtricitabina é rápida e extensamente absorvida após administração oral, com concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem 1 a 2 horas após a dose. Após a administração oral de doses múltiplas de emtricitabina a 20 indivíduos infetados pelo VIH-1, as concentrações plasmáticas máximas de emtricitabina no estado de equilíbrio (média ± DP) (C_{max}) foram de 1,8 ± 0,7 μg/ml e a área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo durante um intervalo de administração de 24 horas (AUC) foi de 10,0 ± 3,1 μg•h/ml. A concentração mínima média plasmática no estado de equilíbrio 24 horas após a dose foi igual ou maior do que o valor da CI90 média *in vitro* da atividade anti-VIH-1.

A exposição sistémica à emtricitabina não foi afetada quando a emtricitabina foi administrada com alimentos.

Após a administração de alimentos a indivíduos saudáveis, observaram-se concentrações plasmáticas máximas aproximadamente 1 hora após a dose para o tenofovir alafenamida administrado como F/TAF (25 mg) ou E/C/F/TAF (10 mg). As C_{max} e AUC_{last} médias (média ± DP) no estado pós-prandial após uma dose única de 25 mg de tenofovir alafenamida administrado em Descovy foram respetivamente de 0,21 ± 0,13 μg/ml e de 0,25 ± 0,11 μg•h/ml. As C_{max} e AUC_{last} médias após uma dose única de 10 mg de tenofovir alafenamida administrado em E/C/F/TAF foram respetivamente de 0,21 ± 0,10 μg/ml e de 0,25 ± 0,08 μg•h/ml.

Em relação ao estado de jejum, a administração de tenofovir alafenamida com uma refeição de alto teor em gorduras (~800 kcal, 50% de gorduras) resultou numa diminuição da C_{max} (15-37%) de tenofovir alafenamida e num aumento da AUC_{last} (17-77%).

Distribuição

A ligação *in vitro* da emtricitabina às proteínas plasmáticas foi < 4% e independente da concentração dentro do intervalo 0,02-200 μg/ml. Na concentração plasmática máxima, a razão das concentrações médias do fármaco entre plasma e sangue foi de ~ 1,0 e a razão das concentrações médias do fármaco entre sémen e plasma foi de ~ 4,0.

A ligação *in vitro* do tenofovir às proteínas do plasma humano é < 0,7% e é independente da concentração no intervalo de 0,01-25 μg/ml. A ligação *ex vivo* de tenofovir alafenamida às proteínas do plasma humano, em amostras recolhidas durante os estudos clínicos, foi de aproximadamente 80%.

Biotransformação

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

O metabolismo é uma importante via de eliminação para o tenofovir alafenamida no ser humano, sendo responsável por > 80% de uma dose oral. Estudos *in vitro* demonstraram que o tenofovir

alafenamida é metabolizado dando origem ao tenofovir (metabolito principal) pela catepsina A nas CsMSP (incluindo os linfócitos e outras células alvo do VIH) e macrófagos; e pela carboxilesterase-1 nos hepatócitos. *In vivo*, o tenofovir alafenamida é hidrolizado nas células de modo a formar tenofovir (metabolito principal), o qual é fosforilado dando origem ao metabolito ativo tenofovir difosfato. Em estudos clínicos no ser humano, uma dose oral de 10 mg de tenofovir alafenamida (administrado com emtricitabina e elvitegravir e cobicistate) resultou em concentrações de tenofovir difosfato > 4 vezes superiores nas CsMSP e concentrações > 90% inferiores de tenofovir no plasma em comparação com uma dose oral de 245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) (administrado com emtricitabina e elvitegravir e cobicistate).

In vitro, o tenofovir alafenamida não é metabolizado pelo CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ou CYP2D6. O tenofovir alafenamida é minimamente metabolizado pelo CYP3A4. A exposição ao tenofovir alafenamida não foi significativamente afetada com a coadministração da sonda efavirenz, um indutor moderado do CYP3A. Após a administração de tenofovir alafenamida, a radioatividade plasmática de [^{14}C] demonstrou ter um perfil dependente do tempo, sendo o tenofovir alafenamida a espécie mais abundante nas primeiras horas iniciais e o ácido úrico no restante período de tempo.

Eliminação

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

A excreção renal do tenofovir alafenamida intacto é uma via menor em que < 1% da dose é eliminada na urina. O tenofovir alafenamida é eliminado principalmente após o metabolismo de tenofovir. O tenofovir alafenamida e o tenofovir têm uma semivida plasmática mediana de 0,51 e 32,37 horas, respetivamente. O tenofovir é eliminado por via renal, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa.

Farmacocinética em populações especiais

Idade, género e etnia
Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas à idade, género ou etnia com emtricitabina ou tenofovir alafenamida.

População pediátrica

As exposições de emtricitabina e tenofovir alafenamida (administrados com elvitegravir e cobicistate) atingidas em 24 doentes pediátricos com 12 a < 18 anos de idade que receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir e cobicistate no Estudo GS-US-292-0106 foram semelhantes às exposições atingidas em adultos sem terapêutica prévia (Tabela 7).

Tabela 7: Farmacocinética da emtricitabina e tenofovir alafenamida em adolescentes e adultos sem terapêutica prévia com antirretrovirais

	Adolescentes			**Adultos**		
	FTC[a]	TAF[b]	TFV[b]	FTC[a]	TAF[c]	TFV[c]
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9)[b]	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato
FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida fumarato; TFV = tenofovir
N/A = não aplicável
Os dados são apresentados sob a forma de média (%CV).
a n = 24 adolescentes (GS-US-292-0106); n = 19 adultos (GS-US-292-0102)

b n = 23 adolescentes (GS-US-292-0106, análise PK populacional)
c n = 539 (TAF) ou 841 (TFV) adultos (GS-US-292-0111 e GS-US-292-0104, análise PK populacional)

Compromisso renal
Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou tenofovir entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso renal grave (ClCr estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min) num estudo de fase I com tenofovir alafenamida. Num estudo de fase I separado com emtricitabina apenas, a exposição sistémica média da emtricitabina foi mais elevada em doentes com compromisso renal grave (ClCr estimada < 30 ml/min) (33,7 μg•h/ml) do que em indivíduos com função renal normal (11,8 μg•h/ml). A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida não foi estabelecida em doentes com compromisso renal grave (ClCr estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min).

As exposições à emtricitabina e tenofovir nos 12 doentes com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica que receberam emtricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF) no estudo GS-US-292-1825 foram significativamente mais elevadas do que as observadas nos doentes com função renal normal. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de tenofovir alafenamida nos doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica comparativamente com a dos doentes com função renal normal. Não foram identificadas questões de segurança adicionais nos doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica a receber emtricitabina e tenofovir alafenamida, em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (ver secção 4.8).

Não existem dados de farmacocinética sobre a emtricitabina ou o tenofovir alafenamida em doentes com doença renal terminal (ClCr estimada < 15 ml/min) não sujeitos a hemodiálise crónica. A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida não foi estabelecida nestes doentes.

Compromisso hepático
A farmacocinética da emtricitabina não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático; contudo, a emtricitabina não é significativamente metabolizada pelas enzimas hepáticas, pelo que o impacto do compromisso hepático deve ser limitado.

Não se observaram alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou do seu metabolito tenofovir em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso hepático grave, as concentrações plasmáticas totais de tenofovir alafenamida e tenofovir são inferiores às observadas em indivíduos com função hepática normal. Quando corrigido o efeito da ligação às proteínas, as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida não ligado (livre) são semelhantes no compromisso hepático grave e na função hepática normal.

Coinfeção com o vírus da hepatite B e/ou hepatite C
As farmacocinéticas da emtricitabina e do tenofovir alafenamida não foram completamente avaliadas em doentes coinfetados pelo VHB e/ou VHC.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos com a emtricitabina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. A emtricitabina demonstrou ter um baixo potencial carcinogénico no ratinho e no rato.

Os estudos não clínicos de tenofovir alafenamida no rato e no cão revelaram que o osso e o rim são os órgãos alvo primários de toxicidade. A toxicidade óssea foi observada como redução da DMO no rato e no cão, com exposições de tenofovir, pelo menos, quatro vezes superiores às que são esperadas após a administração de Descovy. Observou-se a presença de uma infiltração mínima de histiócitos no olho em cães com exposições de tenofovir alafenamida e de tenofovir aproximadamente 4 e 17 vezes superiores, respetivamente, às que são esperadas após a administração de Descovy.

O tenofovir alafenamida não foi mutagénico nem clastogénico em estudos convencionais de genotoxicidade.

Apenas foram realizados estudos de carcinogenicidade e um estudo peri/pós-natal no rato com o tenofovir disoproxil fumarato, uma vez que a exposição de tenofovir é menor no rato e no ratinho após a administração de tenofovir alafenamida, em comparação com o tenofovir disoproxil fumarato. Não se demonstraram riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não demonstraram alterações nos parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou nos parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir disoproxil fumarato reduziu o índice de viabilidade e o peso das crias num estudo de toxicidade peri/pós-natal com doses tóxicas maternas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio
Macrogol 3350
Talco
Laca de alumínio indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com uma cápsula de fecho de polipropileno de rosca contínua, resistente à abertura por crianças, revestido com um revestimento de folha de alumínio com ativação por indução, contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada frasco contém exsicante de sílica gel e um tampão de poliéster.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e embalagens contendo 60 (2 frascos de 30) e 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/16/1099/003
EU/1/16/1099/004
EU/1/16/1099/006

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

Data da primeira autorização: 21 de abril de 2016
Data da última renovação: 11 de fevereiro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2023

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