

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

PREZISTA 100 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de suspensão oral contém 100 mg de darunavir (sob a forma de etanolato).

Excipiente com efeito conhecido: 3,43 mg/ml de para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral

Suspensão opaca branca a esbranquiçada

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

PREZISTA coadministrado com dose baixa de ritonavir é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1) em doentes adultos e em doentes pediátricos a partir dos 3 anos de idade e com pelo menos 15 kg de peso corporal (ver secção 4.2).

PREZISTA coadministrado com cobicistate é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana 1 (VIH-1) em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos, e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg) (ver secção 4.2).

Quando se opta por iniciar o tratamento com PREZISTA, administrado em associação com cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir, deve prestar-se particular atenção à história terapêutica de cada doente e aos padrões de mutações associados aos diferentes fármacos. Os testes genotípicos ou fenotípicos (quando disponíveis) e a história terapêutica devem orientar a utilização de PREZISTA (ver secção 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um prestador de cuidados de saúde com experiência no tratamento da infeção pelo VIH. Após o início da terapêutica com PREZISTA, os doentes devem ser aconselhados a não alterar a dose, a forma de apresentação ou descontinuar o tratamento, sem consultar o seu prestador de cuidados de saúde.

O perfil de interação do darunavir depende se o ritonavir ou o cobicistate são utilizados como potenciadores farmacocinéticos. O darunavir pode, portanto, ter diferentes contraindicações e recomendações para medicamentos concomitantes, dependendo se o composto é potenciado com ritonavir ou cobicistate (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Posologia

PREZISTA deve ser sempre administrado oralmente com cobicistate ou com uma dose baixa de ritonavir, como potenciador farmacocinético, e em associação com outros medicamentos antirretrovirais. Dever-se-á, conseqüentemente, consultar o Resumo das Características do

Medicamento de cobicistate ou ritonavir, conforme apropriado, antes de instituir uma terapêutica com PREZISTA. O cobicistate não está indicado em regimes de duas vezes por dia ou na população pediátrica com menos de 12 anos, e com peso corporal inferior a 40 kg.

Doentes adultos sem TAR prévia

A dose recomendada de PREZISTA é de 800 mg, uma vez por dia, administrada com cobicistate 150 mg, uma vez por dia, ou administrada com ritonavir 100 mg, uma vez por dia, com alimentos.

Doentes adultos previamente submetidos a TAR

A dose recomendada de PREZISTA é de 600 mg, duas vezes por dia, administrada com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia, com alimentos.

Uma dose de 800 mg, uma vez por dia, administrada com cobicistate 150 mg, uma vez por dia, ou administrada com ritonavir 100 mg, uma vez por dia, tomada com alimentos pode ser utilizada em doentes previamente expostos a medicamentos antirretrovirais que não tenham desenvolvido mutações associadas a resistência ao darunavir (DRV-MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/l.

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

Se o teste genotípico para o VIH-1 não estiver disponível, a dose recomendada de PREZISTA é de 600 mg, duas vezes por dia, administrada com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia, com alimentos.

Doentes pediátricos sem TAR prévia (idade dos 3 aos 17 anos e com pelo menos 15 kg de peso corporal)

A dose recomendada de PREZISTA administrado com ritonavir ou cobicistate, tomado com alimentos, em doentes pediátricos, em função do peso corporal, é fornecida na tabela abaixo. Ainda não foi estabelecida a dose de cobicistate a utilizar com PREZISTA, em crianças com menos de 12 anos de idade.

Dose recomendada de PREZISTA e ritonavir^a ou cobicistate^b para o tratamento de doentes pediátricos (dos 3 aos 17 anos) sem TAR prévia	
Peso corporal (kg)	Dose (uma vez por dia com alimentos)
≥ 15 kg - < 30 kg	600 mg (6 ml) de PREZISTA/100 mg (1,2 ml) de ritonavir uma vez por dia
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c de PREZISTA/100 mg (1,2 ml) de ritonavir uma vez por dia
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) de PREZISTA/100 mg (1,2 ml) de ritonavir uma vez por dia ou 800 mg (8 ml) de PREZISTA/150 mg (comprimido) de cobicistate ^b uma vez por dia

^a solução oral de ritonavir: 80 mg/ml

^b adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

^c com arredondamento superior, para um dose de suspensão conveniente

Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR (idade dos 3 aos 17 anos e com pelo menos 15 kg de peso corporal)

É habitualmente recomendado PREZISTA, duas vezes por dia, administrado com ritonavir e com alimentos

Um regime de dose diária de PREZISTA com ritonavir ou cobicistate, tomado com alimentos, pode ser utilizado em doentes previamente expostos a medicamentos antirretrovirais, mas sem mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/l.

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

A dose recomendada de PREZISTA administrado com ritonavir ou cobicistate em doentes pediátricos, em função do peso corporal, é fornecida na tabela abaixo. A dose recomendada de PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir não deve ser superior à dose recomendada no adulto (600 /100 mg, duas vezes por dia ou 800/100 mg, uma vez por dia). A dose de PREZISTA com cobicistate em doentes adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg é de

800/150 mg, uma vez por dia, com alimentos. Ainda não foi estabelecida a dose de cobicistate a utilizar com PREZISTA, em crianças com menos de 12 anos de idade.

Dose recomendada para o tratamento em doentes pediátricos (dos 3 aos 17 anos) submetidos previamente a TAR para PREZISTA e ritonavir^a ou cobicistate^b		
Peso corporal (kg)	Dose (uma vez por dia com alimentos)	Dose (duas vezes por dia com alimentos)
≥ 15 kg - < 30 kg	600 mg (6 ml) de PREZISTA/100 mg (1,2 ml) de ritonavir uma vez por dia	380 mg (3,8 ml) de PREZISTA/50 mg (0,6 ml) de ritonavir duas vezes por dia
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c de PREZISTA/100 mg (1,2 ml) de ritonavir uma vez por dia	460 mg (4,6 ml) de PREZISTA/60 mg (0,8 ml) de ritonavir duas vezes por dia
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) de PREZISTA/100 mg (1,2 ml) de ritonavir uma vez por dia ou 800 mg (8 ml) de PREZISTA/150 mg (comprimido) de cobicistate ^b uma vez por dia	600 mg (6 ml) de PREZISTA/100 mg (1,2 ml) de ritonavir duas vezes por dia

^a solução oral de ritonavir: 80 mg/ml

^b adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

^c com arredondamento superior, para um dose de suspensão conveniente

Nos doentes pediátricos com experiência prévia de TAR, é recomendada a realização de um teste genotípico do VIH. No entanto, quando a realização do teste genotípico do VIH não é possível, é recomendado um regime posológico de PREZISTA (administrado com ritonavir ou cobicistate), uma vez por dia, para os doentes pediátricos sem experiência com inibidores da protease do VIH, e é recomendado um regime posológico de PREZISTA administrado com ritonavir duas vezes por dia, para os doentes pediátricos com experiência prévia com inibidores da protease do VIH.

A suspensão oral de PREZISTA pode ser utilizada em doentes incapazes de engolir PREZISTA comprimidos. PREZISTA está também disponível em comprimidos revestidos por película de 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg e 800 mg.

Aconselhamento relativo à omissão de doses

Esta recomendação baseia-se na semivida de darunavir na presença de cobicistate ou ritonavir e no intervalo de administração recomendado de aproximadamente 12 horas (regime de duas vezes por dia) ou de aproximadamente 24 horas (regime de uma vez por dia).

- Se utilizado o regime de duas vezes por dia: no caso de uma dose de PREZISTA e/ou ritonavir ser omitida durante 6 horas após a hora em que habitualmente é tomada, deve recomendar-se ao doente que tome a dose prescrita de PREZISTA e ritonavir, com alimentos, assim que for possível. Caso se verifique que o doente não tomou a dose habitual após 6 horas sobre a hora recomendada da toma, o doente não deve tomar a dose omissa, e deve prosseguir com o esquema posológico inicial.
- Se utilizado o regime de uma vez por dia: no caso de uma dose de PREZISTA e/ou cobicistate ou ritonavir ser omitida durante 12 horas após a hora em que habitualmente é tomada, deve recomendar-se ao doente que tome a dose prescrita de PREZISTA e cobicistate ou ritonavir, com alimentos, assim que for possível. Caso se verifique que o doente não tomou a dose habitual após 12 horas sobre a hora recomendada da toma, o doente não deve tomar a dose omissa, e deve prosseguir com o esquema posológico inicial.

Se um doente vomitar dentro de 4 horas após a toma do medicamento, deve ser administrada outra dose de PREZISTA com cobicistate ou ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se um doente vomitar mais de 4 horas após a toma do medicamento, o doente não necessita de tomar outra dose de PREZISTA com cobicistate ou ritonavir até à próxima dose programada.

Populações especiais

Idosos

A informação disponível nesta população é limitada e, portanto, PREZISTA deve ser utilizado com precaução neste grupo etário (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

O darunavir é metabolizado pelo sistema hepático. Não é necessário efetuar ajuste na posologia em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh), no entanto PREZISTA deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Não existem dados de farmacocinética disponíveis em doentes com compromisso hepático grave. O compromisso hepático grave pode provocar um aumento da exposição ao darunavir e um agravamento do seu perfil de segurança. Assim, PREZISTA não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário efetuar ajustes posológicos para darunavir/ritonavir em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2). O cobicistate não foi estudado em doentes a receber diálise, pelo que não podem ser efetuadas recomendações para o uso de darunavir/cobicistate nestes doentes.

O cobicistate inibe a secreção tubular de creatinina e pode provocar aumentos ligeiros na creatinina sérica e diminuições ligeiras na depuração de creatinina. Assim, a utilização da depuração de creatinina como uma estimativa da capacidade de eliminação renal pode ser enganosa. O cobicistate, como potenciador farmacocinético de darunavir não deve, portanto, ser iniciado em doentes com depuração de creatinina inferior a 70 ml/min, se qualquer dos agentes coadministrados requerer ajuste de dose com base na depuração de creatinina: p.e. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato, fosfato ou succinato) ou adefovir dipovoxil.

Para mais informação sobre o cobicistate, consulte o Resumo das Características do Medicamento de cobicistate.

População pediátrica

PREZISTA não deve ser utilizado em crianças:

- com idade inferior a 3 anos, devido a questões de segurança (ver secções 4.4 e 5.3), ou
- com peso corporal inferior a 15 Kg, visto que a dose para esta população não foi estabelecida com base num número suficiente de doentes (ver secção 5.1).

PREZISTA tomado com cobicistate não deve ser utilizado em crianças com idades entre os 3 e os 11 anos com peso corporal < 40 kg, uma vez que a dose de cobicistate a ser utilizada não foi estabelecida para estas crianças (ver secções 4.4 e 5.3).

Gravidez e pós-parto

Não é necessário ajuste de dose de darunavir/ritonavir durante a gravidez e pós-parto.

PREZISTA/ritonavir deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial (ver secções 4.4, 4.6 e 5.2).

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir (ver secções 4.4 e 5.2). Portanto, a terapêutica com PREZISTA/cobicistate não deve ser iniciada durante a gravidez, e as mulheres que engravidem durante o tratamento com PREZISTA/cobicistate devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.4 e 4.6). PREZISTA/ritonavir pode ser considerado como alternativa.

Modo de administração

Os doentes devem ser instruídos a tomar PREZISTA com cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir até 30 minutos após terem terminado a refeição. O tipo de alimentos não afeta a exposição a darunavir (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

PREZISTA suspensão é administrado por via oral. Agitar vigorosamente o frasco antes de cada dose. A pipeta doseadora fornecida não deve ser utilizada para qualquer outro medicamento.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

Tratamento concomitante com qualquer um dos seguintes medicamentos devido à redução prevista das concentrações plasmáticas de darunavir, ritonavir e cobicistate e à potencial perda de efeito terapêutico (ver secções 4.4 e 4.5).

Aplicável ao darunavir potenciado com ritonavir ou cobicistate:

- O medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.5).
- Fortes indutores do CYP3A tais como a rifampicina e preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*). É expectável que a administração concomitante reduza as concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir e cobicistate, o que poderia levar à perda de efeito terapêutico e ao possível desenvolvimento de resistência (ver secções 4.4 e 4.5).

Aplicável ao darunavir potenciado com cobicistate, e não potenciado com ritonavir:

- O darunavir potenciado com cobicistate é mais sensível para a indução do CYP3A, do que darunavir potenciado com ritonavir. O uso concomitante com indutores fortes do CYP3A é contraindicado, uma vez que estes podem reduzir a exposição a cobicistate e a darunavir levando à perda de efeito terapêutico. Os indutores fortes do CYP3A incluem, por exemplo, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína (ver secções 4.4 e 4.5).

O darunavir potenciado com ritonavir ou cobicistate inibe a eliminação das substâncias ativas cuja depuração está altamente dependente do CYP3A, resultando num aumento da exposição ao medicamento coadministrado. Portanto, o tratamento concomitante com esses medicamentos, para os quais as elevadas concentrações plasmáticas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais, está contraindicado (aplica-se a darunavir potenciado com ritonavir ou cobicistate). Estas substâncias ativas incluem por exemplo:

- alfuzosina
- amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina,
- astemizol, terfenadina
- colquicina, quando utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal (ver secção 4.5)
- alcaloides da ergotamina (nomeadamente, di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprida
- dapoxetina
- domperidona
- naloxegol
- lurasidona, pimozida, quetiapina, sertindol (ver secção 4.5)
- triazolam, midazolam administrado por via oral (para midazolam administrado por via parentérica, ver precaução na secção 4.5)
- sildenafil - quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, avanafil
- sinvastatina, lovastatina e lomitapida (ver secção 4.5)
- ticagrelor (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Aconselha-se a avaliação regular da resposta virológica. No caso de falta ou perda da resposta virológica, devem ser realizados testes de resistência.

PREZISTA deve ser sempre administrado por via oral com cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir, como potenciador farmacocinético e em combinação com outros medicamentos antirretrovirais (ver secção 5.2). Antes de iniciar a terapêutica com PREZISTA, deve consultar o Resumo das Características do Medicamento de cobicistate ou ritonavir, conforme apropriado.

O aumento da dose de ritonavir em relação ao que é recomendado na secção 4.2, não afetou significativamente as concentrações de darunavir. Não é recomendada a alteração da dose de cobicistate ou ritonavir.

Darunavir liga-se predominantemente à α_1 glicoproteína ácida. Esta ligação à proteína é dependente da concentração e indicativa da saturação da ligação. Portanto, o deslocamento da proteína de medicamentos altamente ligados à α_1 glicoproteína ácida não pode ser excluído (ver secção 4.5).

Doentes previamente tratados com TAR – dose única diária

PREZISTA, utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir, uma vez por dia, utilizado em doentes previamente tratados com TAR não deve ser usado em doentes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) ou ARN VIH-1 ≥ 100.000 cópias/ml ou número de linfócitos CD4+ < 100 células $\times 10^6/l$ (ver secção 4.2). Associações com regimes de base otimizados (OBRs) diferentes de ≥ 2 NRTIs não foram estudadas nesta população. Os dados disponíveis para doentes com VIH-1 de outros subtipos que não o B são limitados (ver secção 5.1).

População pediátrica

Não é recomendada a utilização de PREZISTA em doentes pediátricos com menos de 3 anos de idade ou com menos de 15 kg de peso corporal (ver secções 4.2 e 5.3).

Gravidez

PREZISTA/ritonavir deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial. Aconselha-se precaução em mulheres grávidas com tratamento concomitante que possa diminuir ainda mais a exposição a darunavir (ver secção 4.5 e 5.2).

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia durante o segundo e terceiro trimestres demonstrou resultar numa baixa exposição a darunavir com uma redução de aproximadamente 90% dos níveis de C_{min} (ver secção 5.2). Os níveis de cobicistate diminuem e podem não fornecer uma potenciação suficiente. A redução substancial da exposição a darunavir pode resultar numa falha virológica e num risco aumentado de transmissão da infeção por VIH da mãe para o filho. Portanto, a terapêutica com PREZISTA/cobicistate não deve ser iniciada durante a gravidez, e, e as mulheres que engravidem durante o tratamento com PREZISTA/cobicistate devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.2 e 4.6). PREZISTA administrado com baixas doses de ritonavir pode ser considerado como alternativa.

Idosos

Dada a informação limitada disponível sobre a utilização de PREZISTA em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, recomenda-se precaução na administração de PREZISTA em doentes idosos, considerando a maior frequência de casos de redução da função hepática e de doenças e outras terapêuticas concomitantes (ver secções 4.2 e 5.2).

Reações cutâneas graves

Durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir (N=3,063), têm sido relatadas reações cutâneas graves, que podem ser acompanhadas de febre e/ou elevação das transaminases, em 0,4% dos doentes. Têm sido notificados casos raros ($< 0,1\%$) de DRESS (Erupção Cutânea com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos) e síndrome de Steven-Johnson e, durante a experiência pós-comercialização, casos de necrose epidérmica tóxica e pustulose exantematosa aguda generalizada. PREZISTA deve ser imediatamente descontinuado se se desenvolverem sinais ou sintomas de reações cutâneas graves. Estes podem incluir mas não estão limitados a erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou das articulações, vesículas, lesões orais, conjuntivite, hepatite e/ou eosinofilia.

Em doentes já previamente submetidos a terapêutica, a erupção cutânea ocorreu mais frequentemente em doentes tratados com regimes contendo PREZISTA/ritonavir + raltegravir comparativamente aos doentes que foram tratados com PREZISTA sem raltegravir ou com raltegravir sem PREZISTA/ritonavir (ver secção 4.8).

O darunavir contém um grupo sulfonamida. PREZISTA deve ser utilizado com precaução em doentes com alergia à sulfonamida.

Hepatotoxicidade

Têm sido relatados casos de hepatite induzida por fármacos (p. ex. hepatite aguda, hepatite citolítica) com PREZISTA. Durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir (N=3,063), foram notificados casos de hepatite em 0,5% dos doentes a receber terapêutica antirretroviral combinada com PREZISTA/ritonavir. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica B ou C ativa, têm um risco aumentado para alterações da função hepática, incluindo reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, por favor, consulte a informação do produto relevante para estes medicamentos.

Devem ser realizadas análises laboratoriais apropriadas antes do início da terapêutica com PREZISTA utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir, e os doentes devem ser monitorizados durante o tratamento. Deve ser considerada a monitorização do aumento de AST/ALT nos doentes com hepatite crónica subjacente, cirrose, ou em doentes que apresentem valores elevados das transaminases antes do tratamento, especialmente durante os primeiros meses de tratamento com PREZISTA utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir.

Se houver evidência de aparecimento ou agravamento de disfunção hepática (incluindo elevação clinicamente significativa das enzimas hepáticas e/ou sintomas, tais como fadiga, anorexia, náusea, icterícia, urina escura, sensibilidade do fígado, hepatomegalia) em doentes a tomar PREZISTA utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir, a interrupção ou suspensão do tratamento deve ser imediatamente considerada.

Doentes com doenças coexistentes

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de PREZISTA não foram estabelecidas em doentes com alterações hepáticas graves, pelo que PREZISTA está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave. Devido a um aumento das concentrações plasmáticas de darunavir não ligado, PREZISTA deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromisso renal

Não são necessárias precauções especiais nem ajustes de dose de darunavir/ritonavir, em doentes com compromisso renal. Uma vez que o darunavir e o ritonavir apresentam uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, é improvável que sejam significativamente eliminados por hemodiálise ou por diálise peritoneal. Portanto, não são necessárias, nestes doentes, precauções especiais nem ajustes de dose (ver secções 4.2 e 5.2). O cobicistate não foi estudado em doentes a receber diálise, pelo que não podem ser efetuadas recomendações sobre a utilização de darunavir/cobicistate nestes doentes (ver secção 4.2).

O cobicistate demonstrou diminuir a depuração estimada da creatinina devido a inibição da secreção tubular de creatinina. Isto deve ser tido em consideração se darunavir com cobicistate for administrado a doentes nos quais a depuração estimada da creatinina é utilizada para ajustes de doses de medicamentos administrados concomitantemente (ver secção 4.2 e o Resumo das Características do Medicamento de cobicistate).

Atualmente os dados disponíveis são insuficientes para determinar se a administração concomitante de disoproxil tenofovir e cobicistate está associada a um risco mais elevado de reações adversas renais, em comparação com regimes que incluam disoproxil tenofovir sem cobicistate.

Doentes hemofílicos

Tem sido referido aumento dos casos de hemorragia, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose, em doentes com hemofilia tipo A e B tratados com Inibidores da Protease (IPs). Em alguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos notificados, o tratamento com IPs foi mantido ou reinstituído quando houve suspensão da terapêutica. Tem sido sugerida a existência de uma relação causal, mas o mecanismo de ação não se encontra esclarecido. Os doentes hemofílicos deverão, portanto, estar informados sobre a possibilidade de se verificar aumento dos casos de hemorragia.

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.

Osteonecrose

Embora a etiologia seja considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave, índice de massa corporal elevado), foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença avançada pelo VIH e/ou longa exposição à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). Os doentes devem ser aconselhados a procurar conselho médico se tiverem dores nas articulações, rigidez nas articulações ou dificuldade nos movimentos.

Síndrome inflamatória de reconstituição imune

Em doentes com infeção pelo VIH com imunodepressão grave aquando do início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), poder-se-á desenvolver uma reação inflamatória a agentes patogénicos oportunistas em fase assintomática ou residual provocando situações clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações têm sido observadas nas primeiras semanas ou meses após a instituição da terapêutica antirretroviral combinada. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções sistémicas ou localizadas por micobactérias e a pneumonia causada pelo *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conhecido como *Pneumocystis carinii*). Deve proceder-se à avaliação de quaisquer sintomas inflamatórios e à instituição de terapêutica, quando necessário. Adicionalmente, foi observada a reativação de herpes simplex e herpes zoster, em ensaios clínicos com PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.8).

Interações medicamentosas

Dos estudos de interação, vários foram realizados com darunavir em doses mais baixas do que as recomendadas. Os efeitos nos medicamentos administrados concomitantemente podem desta forma estar subestimados e poderá ser necessário uma monitorização clínica da segurança. Para informação mais completa sobre interações com outros medicamentos, ver secção 4.5.

Potenciador farmacocinético e medicamentos concomitantes

O darunavir tem diferentes perfis de interação, dependendo se o composto é potenciado com ritonavir ou cobicistate:

- O darunavir potenciado com cobicistate é mais sensível para a indução do CYP3A: a utilização concomitante de darunavir/cobicistate e indutores fortes do CYP3A está por isso contraindicada (ver secção 4.3), e não é recomendada a utilização concomitante com indutores fracos a moderados do CYP3A (ver secção 4.5). A utilização concomitante de darunavir/ritonavir e darunavir/cobicistate com indutores fortes do CYP3A tais como lopinavir/ritonavir, rifampicina e produtos à base de plantas que contenham hipericão, *Hypericum perforatum*, é contraindicada (ver secção 4.5).
- Ao contrário de ritonavir, o cobicistate não tem efeito indutor sobre as enzimas ou as proteínas de transporte (ver secção 4.5). Se substituir o fármaco potenciador de ritonavir para cobicistate, é necessária precaução durante as duas primeiras semanas de tratamento com darunavir/cobicistate, especialmente se doses de quaisquer medicamentos administrados concomitantemente foram tituladas ou ajustadas durante a utilização de ritonavir como fármaco potenciador. Nestes casos, poderá ser necessária uma redução da dose do medicamento coadministrado.

A associação de efavirenz com PREZISTA potenciado pode resultar numa C_{\min} subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com PREZISTA, deve ser usado um regime de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de PREZISTA 75 mg, 150 mg e 600 mg comprimidos (ver secção 4.5).

Interações medicamentosas fatais ou potencialmente fatais têm sido notificadas em doentes tratados com colquicina e fortes inibidores do CYP3A e da glicoproteína-P (gp-P; ver secções 4.3 e 4.5).

A suspensão oral de PREZISTA contém para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219) que pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

PREZISTA suspensão oral contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O perfil de interação do darunavir pode variar dependendo se é utilizado o ritonavir ou o cobicistate como fármacos potenciadores. As recomendações dadas para a utilização concomitante de darunavir e outros medicamentos podem por isso variar dependendo se darunavir é potenciado com ritonavir ou com cobicistate (ver secções 4.3 e 4.4), e é também necessária precaução durante o primeiro tempo de tratamento, se se substituir o fármaco potenciador de ritonavir para cobicistate (ver secção 4.4).

Medicamentos que afetam a exposição darunavir (ritonavir como fármaco potenciador)

O darunavir e o ritonavir são metabolizados pelo CYP3A. É expectável que os medicamentos que induzem a atividade do CYP3A aumentem a depuração do darunavir e do ritonavir, o que resulta na diminuição das concentrações plasmáticas destes compostos, e consequentemente de darunavir, levando à perda de efeito terapêutico e ao desenvolvimento de possíveis resistências (ver secções 4.3 e 4.4). Entre os indutores do CYP3A que estão contraindicados incluem-se a rifampicina, o hipericão e o lopinavir.

A administração concomitante de darunavir e ritonavir com outros medicamentos que inibem o CYP3A pode diminuir a depuração de darunavir e de ritonavir, o que pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir. A administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 não é recomendada e é necessária precaução para as interações descritas na tabela de interação que se encontra abaixo (ex.: indinavir, antifúngicos azóis tais como clotrimazol).

Medicamentos que afetam a exposição a darunavir (cobicistate como fármaco potenciador)

O darunavir e o cobicistate são metabolizados pelo CYP3A, e a administração concomitante com indutores do CYP3A pode resultar em exposições plasmáticas subterapêuticas ao darunavir. O

darunavir potenciado com cobicistate é mais sensível à indução do CYP3A, do que darunavir potenciado com ritonavir: a utilização concomitante de darunavir/cobicistate com medicamentos que sejam indutores fortes do CYP3A (ex.: hipericão, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) está contraindicada (ver secção 4.3). A administração concomitante de darunavir/cobicistate com indutores fracos a moderados do CYP3A (ex.: efavirenz, etravirina, nevirapina, fluticasona e bosentano) não é recomendada (ver tabela de interações abaixo).

À administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4, aplicam-se as mesmas recomendações independentemente de darunavir ser potenciado com ritonavir ou com cobicistate (ver secção acima).

Medicamentos que podem ser afetados por darunavir potenciado com ritonavir

O darunavir e o ritonavir são inibidores do CYP3A, do CYP2D6 e da gp-P. A coadministração de darunavir/ritonavir com fármacos que são principalmente metabolizados pelo CYP3A e/ou CYP2D6 ou transportados pela gp-P poderá induzir o aumento da exposição sistémica aos referidos fármacos, o que poderá potenciar ou prolongar os respetivos efeitos terapêuticos e reações adversas.

A administração concomitante de darunavir potenciado com medicamentos que têm metabolitos ativos formados pelo CYP3A pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas desses metabolitos ativos, conduzindo a uma perda potencial do seu efeito terapêutico (consultar a tabela de interações abaixo).

O darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não deve ser associado com medicamentos cuja depuração seja altamente dependente do CYP3A e para os quais a elevação das concentrações plasmáticas está associada a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais (margem terapêutica estreita) (ver secção 4.3).

O efeito global da potenciação farmacocinética pelo ritonavir foi de aproximadamente 14 vezes na exposição sistémica de darunavir quando foi administrada, por via oral, uma dose única de 600 mg de darunavir em associação com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia. Portanto, darunavir só pode ser administrado em associação com um potenciador farmacocinético (ver secções 4.4 e 5.2).

Um estudo clínico que utilizou vários medicamentos metabolizados pelos citocromos CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 demonstrou um aumento na atividade dos CYP2C9 e CYP2C19 e inibição da atividade do CYP2D6 na presença de darunavir/ritonavir, o que pode ser atribuído à presença de dose baixa de ritonavir. A administração concomitante de darunavir e ritonavir com medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP2D6 (tais como flecainida, propafenona, metoprolol), pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, que pode aumentar ou prolongar os seus efeitos terapêuticos e reações adversas. A administração concomitante de darunavir e ritonavir com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C9 (como a varfarina) e CYP2C19 (como a metadona), pode resultar numa diminuição da exposição sistémica a esses medicamentos, que pode diminuir ou encurtar os seus efeitos terapêuticos.

Embora o efeito no CYP2C8 tenha sido apenas estudado *in vitro*, a administração concomitante de darunavir e ritonavir e medicamentos principalmente metabolizados pelo CYP2C8 (tais como, paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida), pode resultar numa diminuição na exposição sistémica a tais medicamentos, o que pode diminuir ou encurtar os seus efeitos terapêuticos.

O ritonavir inibe os transportadores glicoproteína-P, OATP1B1 e OATP1B3 e a coadministração com substratos destes transportadores pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes compostos (ex.: dabigatrano etexilato, digoxina, estatinas e bosentano; consulte a tabela de interações abaixo).

Medicamentos que podem ser afetados por darunavir potenciado com cobicistate

As recomendações para darunavir potenciado com ritonavir são semelhantes às recomendações para darunavir potenciado com cobicistate, em relação a substratos do CYP3A4, CYP2D6, glicoproteína-P, OATP1B1 e OATP1B3 (ver contraindicações e recomendações apresentadas na secção anterior). O

cobicistate 150 mg, administrado com darunavir 800 mg, uma vez por dia, melhora os parâmetros farmacocinéticos de darunavir de uma maneira comparável ao ritonavir (ver secção 5.2).

Ao contrário de ritonavir, o cobicistate não induz a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou UGT1A1. Para mais informações sobre cobicistate, consultar o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Tabela de interações

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Vários estudos de interação (indicados com # no quadro abaixo) foram realizados com doses mais baixas de darunavir do que as recomendadas ou com um diferente regime posológico (ver secção 4.2 Posologia). Os efeitos nos medicamentos coadministrados podem, assim, estar subestimados, podendo estar indicada a monitorização clínica de segurança.

O perfil de interação do darunavir depende se é utilizado o ritonavir ou o cobicistate como potenciador farmacocinético. Portanto, o darunavir pode ter diferentes recomendações para medicamentos concomitantes, dependendo se o composto é potenciado com ritonavir ou cobicistate. Aplicam-se as mesmas recomendações, a menos que especificamente indicado. Para mais informações sobre cobicistate, consultar o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Interações entre darunavir e ritonavir e medicamentos antirretrovirais e não-antirretrovirais estão descritos no quadro abaixo. A direção da seta para cada parâmetro farmacocinético é baseada num intervalo de confiança de 90% da relação geométrica média, sendo dentro (\leftrightarrow), abaixo (\downarrow) e acima (\uparrow) do intervalo de 80-125% (não determinado como "ND").

Quando as recomendações são diferentes, é especificada na tabela abaixo qual o potenciador farmacocinético específico. Quando a recomendação é a mesma para PREZISTA quando coadministrado com uma dose baixa de ritonavir ou cobicistate, o termo "PREZISTA potenciado" é utilizado.

A lista abaixo de exemplos de interações fármaco-fármaco não é exaustiva e, como tal, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento de cada fármaco que é coadministrado com PREZISTA relativamente a via de metabolismo, vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem tomadas no que se refere à coadministração.

INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS		
Exemplos de medicamento por área terapêutica	Interação Alteração geométrica média (%)	Recomendações para coadministração
ANTIRRETROVIRAIS PARA O VIH		
<i>Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22% dolutegravir C_{24h} \downarrow 38% dolutegravir C_{max} \downarrow 11% darunavir \leftrightarrow * * Utilizando comparações de estudo cruzadas para dados farmacocinéticos históricos	PREZISTA potenciado e dolutegravir pode ser utilizado sem ajuste de dose.
Raltegravir	Alguns ensaios clínicos sugerem que raltegravir pode provocar uma redução moderada das concentrações plasmáticas de darunavir.	Atualmente, o efeito de raltegravir nas concentrações plasmáticas de darunavir não parece ser clinicamente relevante. PREZISTA potenciado e raltegravir podem ser utilizados sem ajustes de dose.

Análogos nucleo(s)tídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)		
Didanosina 400 mg, uma vez por dia	didanosina AUC ↓ 9% didanosina C _{min} ND didanosina C _{máx} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{máx} ↔	PREZISTA potenciado e didanosina podem ser utilizados, sem ajustes posológicos. A didanosina é para ser administrada com o estômago vazio, por isso deve ser administrada 1 hora antes ou 2 horas depois da administração de PREZISTA potenciado, com alimentos.
Tenofovir disoproxil 245 mg, uma vez por dia [‡]	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{máx} ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C _{min} ↑ 24% # darunavir C _{máx} ↑ 16% (↑ tenofovir resultado do efeito no transporte MDR-1 nos túbulos renais)	A monitorização da função renal pode estar indicada quando PREZISTA potenciado é coadministrado com tenofovir disoproxil, particularmente em doentes com doença renal ou sistêmica, ou em doentes medicados com agentes nefrotóxicos. PREZISTA coadministrado com cobicistate reduz a depuração da creatinina. Consulte a secção 4.4, se a depuração da creatinina for utilizada para ajuste da dose de tenofovir disoproxil.
Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	A dose recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida é 200/10 mg uma vez por dia quando utilizada com PREZISTA potenciado.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	Não foi estudado. Com base nas diferentes vias de eliminação dos outros NRTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, que são essencialmente excretados por via renal, e abacavir para os quais o metabolismo não é mediado pelo CYP450, não é previsível a ocorrência de interações medicamentosas entre estes fármacos e PREZISTA potenciado.	PREZISTA potenciado pode ser utilizado com este NRTI sem ajuste posológico. PREZISTA coadministrado com cobicistate reduz a depuração da creatinina. Consulte a secção 4.4, se a depuração da creatinina for utilizada para ajuste da dose de emtricitabina ou lamivudina.

Análogos não nucleo(s)tídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg, uma vez por dia	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{máx} ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↓ 31% # darunavir C _{máx} ↓ 15% (↑ efavirenz resultado da inibição do CYP3A) (↓ darunavir resultado da indução de CYP3A)	Está indicada a monitorização clínica para a toxicidade do sistema nervoso central, associada com o aumento na exposição ao efavirenz quando PREZISTA associado com uma dose baixa de ritonavir é coadministrado com efavirenz. A associação de efavirenz com PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, pode resultar numa C _{min} subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com PREZISTA/ritonavir, deve ser usado um regime de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.4). A coadministração de PREZISTA coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).
Etravirina 100 mg, duas vezes por dia	etravirina AUC ↓ 37% etravirina C _{min} ↓ 49% etravirina C _{máx} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{máx} ↔	A associação de PREZISTA coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e 200 mg de etravirina, duas vezes por dia, pode ser utilizada sem ajustes posológicos. A coadministração de PREZISTA coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).
Nevirapina 200 mg, duas vezes por dia	nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C _{min} ↑ 47% nevirapina C _{máx} ↑ 18% # darunavir: as concentrações foram consistentes com os dados existentes (↑ nevirapina resultado da inibição do CYP3A)	A associação de PREZISTA, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e nevirapina pode ser utilizada sem ajustes posológicos. A coadministração de PREZISTA coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).
Rilpivirina 150 mg, uma vez por dia	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C _{min} ↑ 178% rilpivirina C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	PREZISTA potenciado e rilpivirina podem ser utilizados sem ajustes posológicos.

<i>Inibidores da Protease (IPs) do VIH – sem coadministração adicional de uma dose baixa de ritonavir[†]</i>		
Atazanavir 300 mg, uma vez por dia	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{máx} ↓ 11% # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{máx} ↔</p> <p>Atazanavir: comparação de atazanavir/ritonavir 300/100 mg, uma vez por dia vs. atazanavir 300 mg, uma vez por dia em associação com darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia. em associação com atazanavir 300 mg, uma vez por dia.</p>	<p>A associação de PREZISTA, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e atazanavir pode ser utilizada sem ajustes posológicos.</p> <p>PREZISTA coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requeira um fármaco potenciador, através da coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5).</p>
Indinavir 800 mg, duas vezes por dia	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{máx} ↔ # darunavir AUC ↑ 24% # darunavir C_{min} ↑ 44% # darunavir C_{máx} ↑ 11%</p> <p>Indinavir: comparação de indinavir/ritonavir 800/100 mg, duas vezes por dia vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com indinavir 800 mg, duas vezes por dia.</p>	<p>Quando utilizado em coadministração com PREZISTA associado com uma dose baixa de ritonavir, em casos de intolerância, pode ser necessário um ajuste da dose de indinavir de 800 mg, duas vezes por dia, para 600 mg, duas vezes por dia.</p> <p>PREZISTA coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requeira um fármaco potenciador, através da coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5).</p>
Saquinavir 1.000 mg, duas vezes por dia	<p># darunavir AUC ↓ 26% # darunavir C_{min} ↓ 42% # darunavir C_{máx} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C_{min} ↓ 18% saquinavir C_{máx} ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: comparação de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg, duas vezes por dia vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com saquinavir 1.000 mg duas vezes por dia.</p>	<p>Não se recomenda a coadministração de PREZISTA, associado com uma dose baixa de ritonavir, com saquinavir.</p> <p>PREZISTA coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requeira um fármaco potenciador, através da coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5).</p>

<i>Inibidores da Protease (IPs) do VIH – com coadministração de uma dose baixa de ritonavir[†]</i>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{máx} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% [‡] darunavir C _{min} ↓ 51% [‡] darunavir C _{máx} ↓ 21% [‡]	Devido a uma diminuição de 40% na exposição de darunavir (AUC), não se estabeleceram doses de associação adequadas. Assim, está contraindicada a utilização concomitante de PREZISTA potenciado e o medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg, duas vezes por dia	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{máx} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{máx} ↓ 21% [‡] baseado nos valores de dose não normalizados	
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES CCR5		
Maraviroc 150 mg, duas vezes por dia	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{máx} ↑ 129% as concentrações de darunavir/ritonavir foram consistentes com os dados existentes.	A dose de maraviroc deve ser de 150 mg, duas vezes por dia quando coadministrado com PREZISTA potenciado.
ANTAGONISTAS DOS ADRENORECEPTORES- α1		
Alfuzosina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que PREZISTA aumente as concentrações plasmáticas de alfuzosina (inibição do CYP3A)	A coadministração de PREZISTA potenciado e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3).
ANESTÉSICOS		
Alfentanilo	Não foi estudado. O metabolismo do alfentanilo é mediado via CYP3A, e como tal pode ser inibido pelo PREZISTA potenciado.	O uso concomitante com PREZISTA potenciado pode requerer uma redução da dose de alfentanilo e monitorização para os riscos de depressão respiratória prolongada ou retardada.
ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Lidocaina (sistémica) Mexiletina Propafenona	Não foi estudado. É expectável que PREZISTA potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antiarrítmicos (inibição do CYP3A e/ou CYP2D6).	É recomendada precaução e monitorização da concentração terapêutica, se disponível, quando estes antiarrítmicos são administrados concomitantemente com PREZISTA potenciado.
Amiodarona Bepiridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina		A coadministração de PREZISTA potenciado e amiodarona, bepiridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ou ranolazina é contraindicado. (ver secção 4.3).
Digoxina 0.4 mg dose única	digoxina AUC ↑ 61% digoxina C _{min} ND digoxina C _{máx} ↑ 29% (↑ digoxina resultado da provável inibição da gp-P)	Como a digoxina tem uma margem terapêutica estreita, recomenda-se prescrever inicialmente a dose mais baixa no caso da digoxina ser administrada a doentes sob terapêutica com PREZISTA potenciado. A dose de digoxina deve ser cuidadosamente titulada, a fim de se obter o efeito clínico desejado, enquanto se avalia o estado clínico global do indivíduo.

ANTIBIÓTICOS		
Claritromicina 500 mg, duas vezes por dia	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C _{min} ↑ 174% claritromicina C _{máx} ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↑ 1% # darunavir C _{máx} ↓ 17% Não se detetaram concentrações do metabolito 14-OH-claritromicina, quando associado com PREZISTA/ritonavir. (↑ claritromicina resultado da inibição do CYP3A e possível inibição da gpP)	Deve ter-se precaução quando a claritromicina é associada com PREZISTA potenciado. Para recomendações de dose em doentes com compromisso renal, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento da claritromicina.
ANTICOAGULANTE/INIBIDOR DA AGREGAÇÃO PLAQUETAR		
Apixabano Rivaroxabano	Não foi estudado. A coadministração de PREZISTA potenciado, com estes anticoagulantes pode aumentar a concentração do anticoagulante. (CYP3A e/ou inibição da gp-P)	A administração de PREZISTA potenciado com um anticoagulante oral directo (ACOD) que seja metabolizado pelo CYP3A4 e transportado pela gp-P não é recomendada uma vez que pode levar a um risco aumentado de hemorragia.
Dabigatrano etexilato Edoxabano	dabigatrano etexilato (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dose única:</u> dabigatrano AUC ↑ 72% dabigatrano C _{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia:</u> dabigatrano AUC ↑ 18% dabigatrano C _{max} ↑ 22% <u>darunavir/cobicistate 800/150 mg dose única:</u> dabigatrano AUC ↑ 164% dabigatrano C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia:</u> dabigatrano AUC ↑ 88% dabigatrano C _{max} ↑ 99%	Darunavir/ritonavir: A monitorização clínica e/ou a redução de dose do ACOD deve ser considerada quando um ACOD transportado pela gp-P mas não metabolizado pelo CYP3A4, incluindo o dabigatrano etexilato e o edoxabano, é coadministrado com PREZISTA/ritonavir. Darunavir/cobicistate: São necessárias monitorização clínica e redução de dose quando um ACOD transportado pela gp-P mas não metabolizado pelo CYP3A4, incluindo o dabigatrano etexilato e o edoxabano, é coadministrado com PREZISTA/cobicistate.
Ticagrelor	Com base em considerações teóricas, a administração concomitante de PREZISTA potenciado com ticagrelor pode aumentar as concentrações de ticagrelor (CYP3A e/ou inibição da glicoproteína P).	A administração concomitante de PREZISTA potenciado com ticagrelor é contraindicada (ver secção 4.3).
Clopidogrel	Não foi estudado. É esperado que a administração concomitante de clopidogrel com PREZISTA potenciado diminua a concentração plasmática do metabolito ativo de clopidogrel, que pode reduzir a atividade antiplaquetária do clopidogrel.	A administração concomitante de clopidogrel com PREZISTA potenciado não é recomendada. Recomenda-se a utilização de outros antiplaquetários não afetados pela inibição ou indução do CYP (ex.: prasugrel).
Varfarina	Não foi estudado. As concentrações de varfarina poderão ser afetadas quando coadministrada com PREZISTA potenciado.	Recomenda-se monitorização do Quociente Internacional Normalizado (INR) quando a varfarina é associada ao PREZISTA potenciado.

ANTICONVULSIVANTES		
Fenobarbital Fenitoína	Não foi estudado. É esperado que o fenobarbital e a fenitoína diminuam as concentrações plasmáticas do darunavir e o seu fármaco potenciador. (indutores das enzimas CYP450)	PREZISTA, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado em associação com estes medicamentos. A utilização destes medicamentos com PREZISTA/cobicistate é contraindicada (ver secção 4.3).
Carbamazepina 200 mg, duas vezes por dia	carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina C _{min} ↑ 54% carbamazepina C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Não são necessários ajustes na dose de PREZISTA/ritonavir. Se houver necessidade de associar PREZISTA/ritonavir e carbamazepina, os doentes devem ser monitorizados para potenciais acontecimentos adversos relacionados com a carbamazepina. As concentrações de carbamazepina devem ser monitorizadas e a sua dose deve ser titulada para uma resposta adequada. Com base nestes resultados, pode ser necessário reduzir a dose de carbamazepina em 25% a 50%, na presença de PREZISTA/ritonavir. A utilização de carbamazepina com PREZISTA coadministrado com cobicistate é contraindicada (ver secção 4.3).
Clonazepam	Não foi estudado. A administração concomitante de clonazepam com PREZISTA potenciado pode aumentar as concentrações de clonazepam. (inibição do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente PREZISTA potenciado com clonazepam.
ANTIDEPRESSIVOS		
Paroxetina 20 mg uma vez por dia Sertralina 50 mg uma vez por dia	paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina C _{min} ↓ 37% paroxetina C _{max} ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↓ 6% # darunavir C _{max} ↔ Em contraste com os dados com PREZISTA/ritonavir, PREZISTA/cobicistate pode aumentar as concentrações plasmáticas destes antidepressivos (inibição CYP2D6 e/ou do CYP3A).	Se os antidepressivos são coadministrados com PREZISTA potenciado, a abordagem recomendada é uma titulação da dose do antidepressivo com base numa avaliação clínica da resposta antidepressiva. Além disso, os doentes a fazer uma dose estável destes antidepressivos, e que iniciaram tratamento com PREZISTA potenciado devem ser monitorizados para resposta antidepressiva.
Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	A utilização concomitante de PREZISTA potenciado, com estes antidepressivos pode aumentar as concentrações do antidepressivo. (inibição CYP2D6 e/ou da CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica e pode ser necessário ajuste de dose do antidepressivo caso estes antidepressivos sejam utilizados com PREZISTA potenciado.

ANTIDIABÉTICOS		
Metformina	Não foi estudado. Tendo por base considerações teóricas, é expectável que PREZISTA coadministrado com cobicistate aumente as concentrações plasmáticas de metformina. (inibição do MATE1)	Recomenda-se monitorização do doente e ajuste da dose de metformina em doentes que estão a tomar PREZISTA coadministrado com cobicistate. (não aplicável para PREZISTA coadministrado com ritonavir)
ANTIEMÉTICOS		
Domperidona	Não foi estudado.	A coadministração de domperidona com PREZISTA potenciado é contraindicada.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol	Não foi estudado. O ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas do voriconazol. (indutores das enzimas CYP450) As concentrações de voriconazol podem aumentar ou diminuir quando coadministrado com PREZISTA coadministrado com cobicistate. (inibição de enzimas do CYP450)	Voriconazol não deve ser coadministrado com PREZISTA potenciado, exceto se a avaliação da relação benefício/risco justificar a utilização de voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Não foi estudado. PREZISTA potenciado pode aumentar as concentrações plasmáticas de antifúngicos e o posaconazol, isavuconazol, itraconazol ou o fluconazol podem aumentar as concentrações de darunavir. (Inibição do CYP3A e/ou da gp-P)	Recomenda-se precaução e monitorização clínica. Quando é necessária administração concomitante, a dose diária de itraconazol não deve exceder os 200 mg.
Clotrimazol	Não foi estudado. A utilização sistémica concomitante de clotrimazol e PREZISTA potenciado pode aumentar as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou clotrimazol. darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (com base no modelo farmacocinético populacional)	
MEDICAMENTOS ANTIGOTA		
Colquicina	Não foi estudado. A utilização concomitante de colquicina e PREZISTA potenciado, pode aumentar a exposição à colquicina. (inibição do CYP3A e/ou da gp-P)	Recomenda-se uma redução da dose de colquicina ou a interrupção do tratamento com colquicina em doentes com função renal ou hepática normal, se necessitarem de tratamento com PREZISTA potenciado. Para doentes com compromisso renal ou hepático, a colquicina com PREZISTA potenciado é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.4).

ANTIMALÁRICOS		
Arteméter/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 doses em 0, 8, 24, 36, 48 e 60 horas	arteméter AUC ↓ 16% arteméter C _{min} ↔ arteméter C _{max} ↓ 18% dihidroartemisinina AUC ↓ 18% dihidroartemisinina C _{min} ↔ dihidroartemisinina C _{max} ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina C _{min} ↑ 126% lumefantrina C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	A combinação de PREZISTA potenciado e arteméter/lumefantrina pode ser usada sem ajustes de dose; contudo, devido ao aumento da exposição da lumefantrina, a combinação deve ser utilizada com precaução.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	Não foi estudado. A rifapentina e a rifampicina são indutores potentes do CYP3A e foi demonstrado que provoca uma diminuição acentuada nas concentrações de outros inibidores da protease, o que pode resultar em falência virológica e desenvolvimento de resistências. (indutor das enzimas do CYP450). Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reações hepáticas com rifampicina.	A combinação de rifapentina e PREZISTA potenciado não está recomendada. Está contraindicada a administração concomitante da associação terapêutica rifampicina e PREZISTA potenciado (ver secção 4.3).

<p>Rifabutina 150 mg, uma vez em dias alternados,</p>	<p>rifabutina AUC** ↑ 55% rifabutina C_{min}** ↑ ND rifabutina C_{máx}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{máx} ↑ 39%</p> <p>** Soma das moléculas ativas da rifabutina (metabolitos da família da substância ativa + metabolito 25-<i>O</i>-desacetilo)</p> <p>O ensaio de interação demonstrou uma exposição sistémica diária comparável, para a rifabutina, entre o tratamento com 300 mg, uma vez por dia, sozinho e com 150 mg, uma vez em dias alternados, em associação com PREZISTA/ritonavir (600 mg/100 mg, duas vezes por dia) com um aumento de cerca de 10 vezes na exposição diária do metabolito ativo 25-<i>O</i>-desacetilo-rifabutina. Para além disso, a AUC da soma de todas as moléculas ativas da rifabutina (metabolitos da família da substância ativa + metabolito 25-<i>O</i>-desacetilo) aumentou 1,6 vezes, enquanto que a C_{máx} permaneceu comparável.</p> <p>Faltam ainda dados da comparação com uma dose de referência de 150 mg uma vez por dia. (A rifabutina é um indutor e substrato do CYP3A). Quando PREZISTA coadministrado com 100 mg de ritonavir foi coadministrado com rifabutina (150 mg uma vez em dias alternados) foi observado um aumento na exposição sistémica de darunavir.</p>	<p>Uma redução da dose da rifabutina para 75% da dose habitual de 300 mg/dia (isto é, rifabutina a 150 mg uma vez em dias alternados) e o aumento da monitorização dos acontecimentos adversos relacionados com a rifabutina justifica-se em doentes em tratamento com a associação PREZISTA coadministrado com ritonavir. No caso de problemas de segurança, deve ser considerado um aumento adicional do intervalo entre as doses para a rifabutina e/ou monitorização dos níveis de rifabutina.</p> <p>No tratamento adequado da tuberculose em doentes infetados pelo VIH, deve ter-se em consideração as normas orientadoras oficiais.</p> <p>Com base no perfil de segurança de PREZISTA/ritonavir, este aumento de exposição ao darunavir na presença da rifabutina não implica um ajuste posológico para PREZISTA/ritonavir.</p> <p>Com base em modelos farmacocinéticos, esta redução da dose em 75% também é aplicável se os doentes receberem outras doses de rifabutina que não sejam a de 300 mg/dia.</p> <p>A coadministração de PREZISTA coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).</p>
ANTINEOPLÁSTICOS		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolimus Irinotecano</p>	<p>Não foi estudado. É expectável que PREZISTA potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antineoplásicos. (Inibição do CYP3A)</p>	<p>As concentrações destes medicamentos podem ser aumentadas quando administrados concomitantemente com PREZISTA potenciado, resultando num potencial aumento dos acontecimentos adversos habitualmente associados a estes medicamentos antineoplásicos.</p> <p>Recomenda-se precaução na associação de um destes agentes antineoplásicos com PREZISTA potenciado.</p> <p>A utilização concomitante de everolimus ou irinotecano e PREZISTA potenciado não está recomendada.</p>

ANTIPSIÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		
Quetiapina	Não foi estudado. É expectável que PREZISTA potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antipsicóticos. (Inibição do CYP3A)	A administração concomitante de PREZISTA potenciado e quetiapina está contraindicada pois pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina. As concentrações aumentadas de quetiapina podem levar ao coma (ver secção 4.3).
Perfenazina Risperidona Tioridazina Lurasidona Pimozida Sertindol	Não foi estudado. É expectável que PREZISTA potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antipsicóticos. (inibição do CYP3A, CYP2D6 e/ou da gp-P)	Pode ser necessária uma redução de dose destes medicamentos, quando coadministrado com PREZISTA potenciado. A administração concomitante de PREZISTA potenciado com lurasidona, pimozida ou sertindol é contraindicada (ver secção 4.3).
β-BLOQUEADORES		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Não foi estudado. É expectável que PREZISTA potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes β-bloqueadores. (inibição do CYP2D6)	Recomenda-se monitorização clínica quando PREZISTA potenciado é administrado concomitantemente com betabloqueadores. Deve ser considerada uma dose menor de betabloqueador.
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO		
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamilo	Não foi estudado. É expectável que PREZISTA potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes bloqueadores dos canais de cálcio. (inibição do CYP3A e/ou CYP2D6).	Recomenda-se monitorização dos efeitos terapêuticos e reações adversas quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com PREZISTA potenciado.
CORTICOSTEROIDES		
Corticosteroides principalmente metabolizados pelo CYP3A (incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona)	Fluticasona: Num ensaio clínico onde foi administrado a indivíduos saudáveis, ritonavir 100 mg cápsulas, duas vezes ao dia, com 50 µg de propionato de fluticasona intranasal, 4 vezes ao dia e durante 7 dias, as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto os níveis intrínsecos de cortisol diminuíram aproximadamente 86% (intervalo de confiança de 90%, 82-89%). Quando a fluticasona é inalada, é esperado o aumento dos seus efeitos. Efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo a síndrome de Cushing ou supressão suprarrenal, foram notificados em doentes a receber ritonavir e fluticasona inalada ou administrada por via intranasal. Não são ainda conhecidos os efeitos do aumento da exposição sistémica da fluticasona, nos níveis plasmáticos do ritonavir. Outros corticosteroides: Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos podem ser aumentadas com a coadministração de PREZISTA potenciado, resultando na redução das concentrações de cortisol sérico.	A utilização concomitante de PREZISTA potenciado e corticosteroides (todas as vias de administração) que são metabolizados pelo CYP3A podem aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistémicos dos corticosteroides incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal. A coadministração com corticosteroides metabolizados pelo CYP3A não é recomendada exceto se o potencial benefício para o doente for superior ao risco, neste caso os doentes deverão ser monitorizados relativamente aos efeitos sistémicos dos corticosteroides. Devem ser considerados corticosteroides alternativos menos dependentes do metabolismo do CYP3A ex. beclometasona, particularmente para utilização a longo prazo.

Dexametasona (sistémica)	Não foi estudado. A dexametasona pode reduzir a exposição ao darunavir. (indutor do CYP3A)	A dexametasona deve ser utilizada com precaução quando administrada em associação com PREZISTA potenciado.
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA		
Bosentano	Não foi estudado. A utilização concomitante de bosentano e PREZISTA potenciado pode aumentar a concentração plasmática de bosentano. É expectável que o bosentano diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou do seu fármaco potenciador. (indução do CYP3A)	Quando administrado concomitantemente com PREZISTA e doses baixas de ritonavir, a tolerabilidade dos doentes ao bosentano deve ser monitorizada. A coadministração de PREZISTA coadministrado com cobicistate e bosentano não está recomendada.
ANTIVÍRICOS DE AÇÃO DIRETA SOBRE O VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)		
<i>Inibidores da protease NS3-4^a</i>		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA potenciado pode aumentar a exposição ao grazoprevir. (inibição do CYP3A e OATP1B)	A utilização concomitante de PREZISTA potenciado e elbasvir/grazoprevir é contraindicada (ver secção 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Tendo por base considerações teóricas, PREZISTA potenciado pode aumentar a exposição a glecaprevir e pibrentasvir. (inibição da gp-P, BCRP e/ou OATP1B1/3)	Não é recomendado o uso concomitante de PREZISTA potenciado com glecaprevir/pibrentasvir.
PRODUTOS À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Não foi estudado. É de esperar que o hipericão diminua as concentrações plasmáticas de darunavir ou o seu fármaco potenciador. (indutor do CYP450)	PREZISTA potenciado não deve ser utilizado concomitantemente com produtos que contenham hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) (ver secção 4.3). Se um doente já estiver a tomar hipericão, interrompa a administração de hipericão e se possível, verifique a carga viral. A exposição ao darunavir (e também a exposição a ritonavir) pode aumentar ao interromper a administração do hipericão. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a interrupção do tratamento com o hipericão.
INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE		
Lovastatina Sinvastatina	Não foi estudado. É de esperar que a lovastatina e a sinvastatina apresentem aumentos marcados das concentrações plasmáticas quando coadministradas com PREZISTA potenciado. (inibição do CYP3A)	O aumento das concentrações plasmáticas de lovastatina ou sinvastatina poderá causar miopatia, incluindo rabdomiólise. É contraindicada a utilização concomitante de PREZISTA potenciado, com lovastatina e sinvastatina (ver secção 4.3).

Atorvastatina 10 mg, uma vez por dia	atorvastatina AUC ↑ 3-4 vezes atorvastatina C _{min} ↑ ≈5.5-10 vezes atorvastatina C _{máx} ↑ ≈2 vezes # darunavir/ritonavir atorvastatina AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatina C _{máx} ↑ 319% ^Ω atorvastatina C _{min} ND ^Ω ^Ω com darunavir/cobicistate 800/150 mg	Quando se pretende administrar atorvastatina com PREZISTA potenciado, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de atorvastatina de 10 mg, uma vez por dia. A dose de atorvastatina poderá ser gradualmente aumentada em função da resposta clínica.
Pravastatina 40 mg dose única	pravastatina AUC ↑ 81% [¶] pravastatina C _{min} ND pravastatina C _{máx} ↑ 63% [¶] um aumento até 5 vezes foi verificado num subgrupo limitado de indivíduos	Quando é necessário administrar pravastatina com PREZISTA potenciado recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de pravastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.
Rosuvastatina 10 mg uma vez por dia	rosuvastatina AUC ↑ 48% rosuvastatina C _{máx} ↑ 144% baseado em resultados publicados com darunavir/ritonavir rosuvastatina AUC ↑ 93% [§] rosuvastatina C _{máx} ↑ 277% [§] rosuvastatina C _{min} ND [§] [§] com darunavir/cobicistate 800/150 mg	Quando é necessário administrar rosuvastatina com PREZISTA potenciado recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de rosuvastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.
OUTROS AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS		
Lomitapida	Com base em considerações teóricas, é expectável que PREZISTA potenciado aumente a exposição da lomitapida quando coadministrado. (inibição do CYP3A)	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR- H₂		
Ranitidina 150 mg, duas vezes por dia	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{máx} ↔	PREZISTA potenciado, pode ser coadministrado com antagonistas do receptor-H ₂ sem necessidade de ajustes posológicos.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina Sirolímus Tacrolímus Everolímus	Não foi estudado. A exposição a estes imunossuppressores aumentará quando estes fármacos são coadministrados com PREZISTA potenciado. (inibição do CYP3A)	Deve proceder-se à monitorização dos níveis terapêuticos do fármaco imunossupressor quando ocorrer esta coadministração. A administração concomitante de everolímus e PREZISTA potenciado não está recomendada.
BETA AGONISTAS INALADOS		
Salmeterol	Não foi estudado. A utilização concomitante de salmeterol e darunavir potenciado pode aumentar a concentração plasmática de salmeterol.	Não é recomendado o uso concomitante de salmeterol e PREZISTA potenciado. A associação com salmeterol pode resultar no aumento do risco de acontecimentos adversos cardiovasculares, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA A OPIÁCEOS		
Metadona Dose individual com intervalo de 55 mg a 150 mg, uma vez por dia	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C _{min} ↓ 15% R(-) metadona C _{max} ↓ 24% Em contraste, PREZISTA/cobicistate pode aumentar as concentrações plasmáticas da metadona (ver RCM do cobicistate).	Não são necessários ajustes na dose de metadona, quando for iniciada a coadministração com PREZISTA potenciado. Contudo, poderá ser necessário ajustes de dose de metadona quando a administração concomitante tiver uma duração mais longa. Assim, recomenda-se monitorização clínica, uma vez que a terapêutica de manutenção poderá ter que ser ajustada, para alguns doentes.
Buprenorfina/naloxona 8/2 mg–16/4 mg, uma vez por dia	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% naloxona AUC ↔ naloxona C _{min} ND naloxona C _{max} ↔	Não foi estabelecida a relevância clínica do aumento dos parâmetros farmacocinéticos da norbuprenorfina. O ajuste posológico da buprenorfina poderá não ser necessário quando coadministrada com PREZISTA potenciado, mas é recomendada uma monitorização clínica cuidadosa dos sinais de toxicidade de opiáceos.
Fentanilo Oxicodona Tramadol	Com base em considerações teóricas, PREZISTA potenciado pode aumentar a concentração plasmática destes analgésicos. (inibição do CYP2D6 e/ou do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente PREZISTA potenciado com estes analgésicos.
CONTRACETIVOS HORMONAIS		
Drospirenona Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg uma vez por dia)	drospirenona AUC ↑ 58% ^ε drospirenona C _{min} ND ^ε drospirenona C _{max} ↑ 15% ^ε etinilestradiol AUC ↓ 30% ^ε etinilestradiol C _{min} ND ^ε etinilestradiol C _{max} ↓ 14% ^ε ^ε com darunavir/cobicistate	Recomenda-se monitorização clínica quando PREZISTA é administrado concomitantemente com um medicamento contendo drospirenona devido ao potencial para hipercaliemia. Devem utilizar-se medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando se coadministram contraceptivos contendo estrogénios com PREZISTA potenciado. Doentes a utilizar estrogénios como terapêutica hormonal de substituição devem ser monitorizados para deteção de sinais de deficiência de estrogénios.
Etinilestradiol Noretisterona 35 µg/1 mg, uma vez por dia	etinilestradiol AUC ↓ 44% ^β etinilestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etinilestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretisterona AUC ↓ 14% ^β noretisterona C _{min} ↓ 30% ^β noretisterona C _{max} ↔ ^β ^β com darunavir/ritonavir	
ANTAGONISTA OPIOIDE		
Naloxegol	Não foi estudado.	A coadministração de PREZISTA potenciado e naloxegol é contraindicada.

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE DE TIPO 5 (PDE-5)		
<p>Para o tratamento da disfunção erétil</p> <p>Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>Num ensaio de interação[#], observou-se uma exposição sistémica comparável ao sildenafil após a administração de uma dose única de 100 mg de sildenafil isoladamente e de uma dose única de 25 mg de sildenafil coadministrada com PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir.</p>	<p>A combinação de avanafil e PREZISTA potenciado está contraindicada (ver secção 4.3). Recomenda-se precaução ao utilizar outros inibidores da fosfodiesterase de tipo 5, para o tratamento da disfunção erétil, concomitantemente com PREZISTA potenciado. Caso esteja indicada a utilização concomitante de PREZISTA potenciado, com sildenafil, vardenafil ou tadalafil, recomenda-se a administração de sildenafil numa dose única máxima de 25 mg em 48 horas, vardenafil numa dose única máxima de 2,5 mg dose em 72 horas ou tadalafil numa dose única máxima de 10 mg em 72 horas.</p>
<p>Para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar</p> <p>Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Não foi estudado. A utilização de sildenafil ou tadalafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar concomitantemente com PREZISTA potenciado, pode aumentar a concentração plasmática de sildenafil ou tadalafil. (inibição do CYP3A)</p>	<p>Não foi estabelecida uma dose segura e eficaz de sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar administrado em associação com PREZISTA potenciado. Há um potencial para o aumento de acontecimentos adversos associados ao sildenafil (incluindo perturbações visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope). Portanto, é contraindicada a administração de PREZISTA potenciado e sildenafil, quando usado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3). Não é recomendada a administração de tadalafil, para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, em associação com PREZISTA potenciado.</p>
INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES		
<p>Omeprazol 20 mg, uma vez por dia</p>	<p>[#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{máx} ↔</p>	<p>PREZISTA potenciado, pode ser coadministrado com inibidores da bomba de protões sem necessidade de ajustes posológicos.</p>

PREZISTA, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial.

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir (ver secção 5.2), o que pode ser associado a um risco aumentado de falência terapêutica e a um risco aumentado de transmissão da infeção por VIH da mãe para o filho. A terapêutica com PREZISTA/cobicistate não deve ser iniciada durante a gravidez, e as mulheres que engravidem durante o tratamento com PREZISTA/cobicistate devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.2 e 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se darunavir é excretado no leite humano. Os estudos realizados no rato demonstraram que darunavir é excretado no leite e doses elevadas (1.000 mg/kg/dia) causaram toxicidade da descendência.

Devido ao potencial para reações adversas em lactentes amamentados, as mulheres deverão ser aconselhadas a não amamentar se estiverem a ser tratadas com PREZISTA.

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, é recomendado que mulheres que vivem com VIH não amamentem.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de darunavir na fertilidade. Não foi demonstrado qualquer efeito de darunavir sobre o acasalamento ou a fertilidade em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de PREZISTA em associação com cobicistate ou ritonavir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Foram, no entanto, referidos casos de tonturas em alguns doentes durante o tratamento com regimes contendo PREZISTA, administrado em associação com cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir, pelo que se deverá ter presente este facto ao avaliar a capacidade do doente conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

Durante o programa de desenvolvimento clínico (N=2.613 indivíduos previamente tratados que iniciaram a terapêutica com PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia), 51,3% dos indivíduos tiveram pelo menos uma reação adversa. O tempo de tratamento total médio foi de 95,3 semanas. As reações adversas mais frequentemente relatadas nos ensaios clínicos e como notificações espontâneas são diarreia, náuseas, erupção cutânea, cefaleia e vômitos. As reações adversas graves mais frequentes são falência renal aguda, enfarte do miocárdio, síndrome inflamatório de reativação imunológica, trombocitopenia, osteonecrose, diarreia, hepatite e pirexia.

Na análise às 96 semanas, o perfil de segurança de PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia em indivíduos não submetidos a tratamento prévio foi semelhante ao observado para PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia em indivíduos previamente tratados, exceto para os casos de náusea, que foram observados mais frequentemente em indivíduos não submetidos a tratamento prévio. Tal foi devido aos casos de náusea de intensidade ligeira. Não foram identificadas novas questões de segurança na análise às 192 semanas em indivíduos não submetidos a tratamento prévio, nos quais a duração média de tratamento de PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, foi de 162,5 semanas.

Durante o ensaio clínico de Fase III, GS-US-216-130, com darunavir/cobicistate (N = 313 indivíduos com e sem experiência terapêutica), 66,5% dos indivíduos experienciaram pelo menos uma reação adversa. A duração média do tratamento foi de 58,4 semanas. As reações adversas mais frequentemente reportadas foram diarreia (28%), náusea (23%) e erupção cutânea (16%). As reações

adversas graves são diabetes mellitus, hipersensibilidade (ao fármaco), síndrome inflamatória de reconstituição imune, erupção cutânea e vômitos.

Para informações sobre o cobicistate, consulte o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Tabela de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgão (CSO) e categoria de frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) e desconhecidos (a frequência não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis).

Reações adversas observadas com darunavir/ritonavir em ensaios clínicos e pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos Categorias de frequência	Reação adversa
<i>Infeções e infestações</i>	
Pouco frequentes	herpes simplex
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Pouco frequentes	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
Raros	aumento do número de eosinófilos
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Pouco frequentes	síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária, hipersensibilidade (ao fármaco)
<i>Doenças endócrinas</i>	
Pouco frequentes	hipotireoidismo, aumento dos níveis sanguíneos da hormona estimuladora da tireoide
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Frequentes	diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
Pouco frequentes	gota, anorexia, diminuição do apetite, perda de peso, aumento de peso, hiperglicemia, resistência à insulina, diminuição da lipoproteína de densidade elevada, aumento do apetite, polidipsia, aumento dos níveis sanguíneos da desidrogenase láctica
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	insónias
Pouco frequentes	depressão, desorientação, ansiedade, alterações do sono, sonhos anormais, pesadelos, diminuição da libido
Raros	estado confusional, alteração do humor, agitação
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	cefaleias, neuropatia periférica, tonturas
Pouco frequentes	letargia, parestesia, hipoestesia, disgeusia, perturbação da atenção, falta de memória, sonolência
Raros	síncope, convulsões, ageusia, perturbação do ritmo de sono
<i>Afeções oculares</i>	
Pouco frequentes	hiperemia conjuntival, olho seco
Raros	perturbação visual

<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>	
Pouco frequentes	vertigens
<i>Cardiopatias</i>	
Pouco frequentes	enfarte do miocárdio, angina de peito, prolongamento do intervalo QT, taquicardia
Raros	enfarte agudo do miocárdio, bradicardia sinusal, palpitações
<i>Vasculopatias</i>	
Pouco frequentes	hipertensão, rubor
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	
Pouco frequentes	dispneia, tosse, epistaxis, irritação na garganta
Raros	rinorreia
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	diarreia
Frequentes	vômitos, náuseas, dor abdominal, aumento da amilase sanguínea, dispepsia, distensão abdominal, flatulência
Pouco frequentes	pancreatite, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, estomatite aftosa, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto abdominal, obstipação, aumento da lipase, eructação, disestesia oral,
Raros	estomatite, hematemese, queilite, lábio seco, língua saburrosa
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Frequentes	aumento da alanina aminotransferase
Pouco frequentes	hepatite, hepatite citolítica, esteatose hepática, hepatomegalia, aumento das transaminases, aumento da aspartato aminotransferase, aumento dos níveis sanguíneos da bilirrubina, aumento dos níveis sanguíneos da fosfatase alcalina, aumento da gama-glutamiltransferase
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Frequentes	erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa e pruriginosa), prurido
Pouco frequentes	angioedema, erupção cutânea generalizada, dermatite alérgica, urticária, eczema, eritema, hiperhidrose, sudorese noturna, alopecia, acne, pele seca, pigmentação ungueal
Raros	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dermatite seborreica, lesão da pele, xeroderma
Desconhecidos	necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Pouco frequentes	mialgia, osteonecrose, espasmos musculares, fraqueza muscular, artralgia, dor nas extremidades, osteoporose, aumento da creatinafosfoquinase sanguínea
Raros	rigidez musculoesquelética, artrite, rigidez nas articulações
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Pouco frequentes	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, nefrolitíase, aumento da creatinina sanguínea, proteinúria, bilirrubinúria, disúria, noctúria, polaquiúria
Raros	diminuição da depuração renal da creatinina

Raros	nefropatia por cristais [§]
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	
Pouco frequentes	disfunção erétil, ginecomastia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	astenia, fadiga
Pouco frequentes	pirexia, dor no peito, edema periférico, mal-estar, sentir-se quente, irritabilidade, dor
Raros	arrepios, sensação anormal, xerose

[§] reação adversa identificada num cenário pós-comercialização. De acordo com a diretriz no Resumo das Características do Medicamento (Revisão 2, setembro de 2009), a frequência desta reação adversa num cenário pós-comercialização foi determinada utilizando a "Regra de 3".

Reações adversas observadas com darunavir/cobicistate em doentes adultos

Classes de Sistemas de Órgãos Categorias de frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Frequentes	hipersensibilidade (ao fármaco)
Pouco frequentes	síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Frequentes	anorexia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	sonhos anormais
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito frequentes	cefaleias
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	diarreia, náuseas
Frequentes	vômitos, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, flatulência, aumento das enzimas pancreáticas
Pouco frequentes	pancreatite aguda
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Frequentes	aumento das enzimas hepáticas
Pouco frequentes	hepatite*, hepatite citolítica*
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Muito frequentes	erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa, pruriginosa, generalizada e dermatite alérgica)
Frequentes	angioedema, prurido, urticária
Raros	reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos*, síndrome de Stevens-Johnson*
Desconhecidos	necrólise epidérmica tóxica*, pustulose exantematosa aguda generalizada*
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Frequentes	mialgia,

Pouco frequentes	osteonecrose*
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Raros	nefropatia por cristais*§
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	
Pouco frequentes	ginecomastia*
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	fadiga
Pouco frequentes	astenia
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Frequentes	aumento da creatinina sanguínea

* estas reações adversas não foram reportadas em ensaios clínicos com darunavir/cobicistate mas foram experienciadas durante o tratamento com darunavir/ritonavir e podem ser também esperadas com darunavir/cobicistate.

§ reação adversa identificada num cenário pós-comercialização. De acordo com a diretriz no Resumo das Características do Medicamento (Revisão 2, setembro de 2009), a frequência desta reação adversa num cenário pós-comercialização foi determinada utilizando a "Regra de 3".

Descrição das reações adversas selecionadas

Erupção cutânea

Em ensaios clínicos, os casos de erupção cutânea foram majoritariamente ligeiros a moderados, ocorrendo frequentemente ao longo das primeiras quatro semanas de tratamento e resolvendo-se com a continuação do tratamento. Nos casos de reações cutâneas graves ver a respetiva advertência na secção 4.4. Num estudo de braço único investigando darunavir 800 mg uma vez por dia, em combinação com cobicistate 150 mg uma vez por dia e outros antirretrovirais, 2,2% dos doentes interromperam o tratamento devido a erupção cutânea.

Durante o programa de desenvolvimento clínico de raltegravir no tratamento de doentes previamente submetidos a terapêutica, a erupção cutânea, independentemente da causalidade, foi mais frequentemente observada com regimes contendo PREZISTA/ritonavir + raltegravir comparativamente com aqueles que continham PREZISTA/ritonavir sem raltegravir ou raltegravir sem PREZISTA/ritonavir. A erupção cutânea considerada pelo investigador como estando relacionada com o medicamento ocorreu em taxas semelhantes. As taxas de erupção cutânea ajustadas pela exposição (todas as causalidades) foram de 10,9, 4,2 e 3,8 por 100 doentes-ano (DA), respetivamente; e para as erupções cutâneas relacionadas com o medicamento foram de 2,4, 1,1 e 2,3 por 100 doentes-ano, respetivamente. As erupções cutâneas observadas em ensaios clínicos foram ligeiras a moderadas, em termos de gravidade, e não resultaram na descontinuação da terapêutica (ver secção 4.4).

Parâmetros metabólicos

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

Alterações musculoesqueléticas

Têm sido referidos casos de aumento dos níveis de creatina-fosfoquinase (CPK), mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise durante a utilização de inibidores da protease, particularmente em associação com NRTIs.

Foram descritos casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco reconhecidos, doença por VIH em estágio avançado ou longa exposição à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). Desconhece-se a sua frequência (ver secção 4.4).

Síndrome inflamatória de reativação imunológica

Em doentes com infeção pelo VIH com défice imunológico grave na altura da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc) poder-se-á desenvolver uma reação inflamatória a infeções oportunistas residuais ou assintomáticas. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais

variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. (ver secção 4.4).

Sangramento em doentes hemofílicos

Têm sido notificados casos de aumento espontâneo de hemorragias, em doentes hemofílicos, que tomam inibidores da protease antirretrovirais (ver secção 4.4).

População pediátrica

A avaliação da segurança de PREZISTA com ritonavir em doentes pediátricos é baseada nos dados de segurança de uma análise de 48 semanas de três ensaios de Fase II. Foram avaliadas as seguintes populações de doentes (ver secção 5.1):

- 80 doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 previamente submetidos a TAR, com idades entre os 6 e os 17 anos e com, pelo menos, 20 kg de peso corporal, que receberam tratamento com PREZISTA comprimidos com uma baixa dose de ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais.
- 21 doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 previamente submetidos a TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com 10 Kg a < 20 Kg (16 participantes com 15 Kg a < 20 Kg), que receberam tratamento com PREZISTA suspensão oral com uma baixa dose de ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais.
- 12 doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 sem TAR prévia, com idades entre os 12 e os 17 anos e com, pelo menos, 40 Kg de peso corporal, que receberam tratamento com PREZISTA comprimidos com uma baixa dose de ritonavir, uma vez por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 5.1).

O perfil de segurança global nestes doentes pediátricos foi semelhante ao observado na população adulta.

A avaliação da segurança de PREZISTA com cobicistate em doentes pediátricos foi avaliada em adolescentes com idades entre os 12 anos e menos de 18 anos com, pelo menos, 40 kg de peso corporal, através do ensaio clínico GS-US-216-0128 (previamente submetidos a terapêutica, virologicamente suprimidos, N=7). As análises de segurança deste estudo em adolescentes não identificaram novas questões de segurança em comparação com o perfil de segurança conhecido de darunavir e cobicistate em adultos.

Outras populações especiais

Doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C

De entre 1.968 doentes previamente submetidos a terapêutica tratados com PREZISTA coadministrado com ritonavir, 600/100 mg, duas vezes ao dia, 236 estavam coinfectados com hepatite B ou C. Doentes coinfectados têm maior probabilidade de ter elevação das transaminases hepáticas, quer no início, quer durante o tratamento, do que os doentes sem hepatite viral crónica (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 mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

A experiência humana de sobredosagem aguda com PREZISTA, administrado em associação com cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir é limitada. Têm sido administradas a voluntários saudáveis, doses únicas até 3.200 mg da solução oral de darunavir isoladamente e até 1.600 mg da formulação em comprimidos de darunavir em associação com ritonavir, sem que se registassem reações sintomáticas adversas.

Não existe antídoto específico para a sobredosagem com PREZISTA. O tratamento da sobredosagem com PREZISTA consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Uma vez que o darunavir apresenta uma elevada ligação às proteínas, é improvável que a diálise seja benéfica na eliminação de uma quantidade considerável da substância ativa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para administração sistémica, inibidores da protease, código ATC: J05AE10.

Mecanismo de ação

O darunavir é um inibidor da dimerização e da atividade catalítica da protease do VIH-1 (K_D de $4.5 \times 10^{-12}M$). Inibe seletivamente a clivagem das poliproteínas do VIH, codificadas pela Gag e Pol, em células infetadas pelo vírus, prevenindo assim a formação de partículas víricas infecciosas maduras.

Atividade antiviral *in vitro*

O darunavir demonstra atividade contra estirpes laboratoriais e isolados clínicos de VIH-1 e estirpes laboratoriais de VIH-2 em linhas de linfócitos T com infeção aguda, células mononucleares de sangue periférico humano e monócitos/macrófagos humanos, apresentando valores medianos de CE_{50} entre 1,2 e 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). O darunavir demonstra atividade antiviral *in vitro* contra um amplo painel de isolados primários de VIH-1 do grupo M (A, B, C, D, E, F, G) e do grupo O, apresentando valores de CE_{50} compreendidos entre $< 0,1$ e 4,3 nM.

Estes valores de CE_{50} são muito inferiores a 50% dos limites da concentração de toxicidade celular de $87 \mu M$ a $> 100 \mu M$.

Resistência

A seleção *in vitro* de vírus resistentes ao darunavir, a partir de estirpes do tipo selvagem do VIH-1, foi prolongada (> 3 anos). Os vírus selecionados não conseguiram desenvolver-se em presença de concentrações de darunavir superiores a 400 nM. Os vírus selecionados nestas condições, que apresentavam menor suscetibilidade ao darunavir (limites: 23 – 50 vezes), continham 2 a 4 substituições de aminoácidos no gene da protease. A suscetibilidade diminuída ao darunavir dos vírus emergentes na experiência de seleção não pode ser explicada pelo aparecimento dessas mutações da protease.

Os dados de ensaios clínicos obtidos a partir de doentes previamente submetidos a TAR (ensaio *TITAN* e a análise agrupada dos ensaios *POWER* 1, 2, e 3 e *DUET* 1 e 2) revelaram que a resposta virológica a PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir estava diminuída, quando 3 ou mais mutações associadas a resistência ao darunavir (MARs) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V e L89V) estavam presentes no nível basal ou quando estas mutações se desenvolviam durante o tratamento.

O aumento dos valores da CE_{50} (FC) de darunavir no nível basal foi associado a uma diminuição da resposta virológica. Foram identificados limites clínicos inferiores e superiores de 10 e 40. Os isolados com valores iniciais de $FC \leq 10$ são suscetíveis; isolados com $FC > 10$ até 40 diminuíram a suscetibilidade; isolados com $FC > 40$ são resistentes (ver resultados clínicos).

Isolados virais de doentes a receber PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, que apresentaram falência virológica devido a recaída e que eram suscetíveis ao tipranavir no nível basal, permaneceram suscetíveis ao tipranavir após o tratamento na grande maioria dos casos.

As taxas mais reduzidas de desenvolvimento de resistência ao VIH são observadas em doentes sem tratamento prévio com TAR, tratados pela primeira vez com darunavir em associação com outras TARs.

A tabela seguinte mostra a evolução das mutações da protease do VIH-1 e a perda de suscetibilidade aos IPs, em situações de falência virológica no objetivo final, nos ensaios *ARTEMIS*, *ODIN* e *TITAN*.

	ARTEMIS Semana 192	ODIN Semana 48		TITAN Semana 48
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=343	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia N=296	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia N=298
Número total de falências virológicas ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Recaídas	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Indivíduos que nunca tiveram supressão	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Número de indivíduos com falência virológica e genótipos emparelhados no nível basal/ objetivo final desenvolvendo mutações ^b no objetivo final, n/N				
Mutações primárias (major) IP	0/43	1/60	0/42	6/28
RAMs IP	4/43	7/60	4/42	10/28
Número de indivíduos com falência virológica e fenótipos emparelhados no nível basal/ objetivo final, revelando perda de suscetibilidade aos IPs no objetivo final, comparativamente ao nível basal, n/N				
IP				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a Algoritmo TLOVR (tempo até à perda de resposta virológica). falência não virológica censurada baseado no ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml, exceto para *TITAN* (ARN do VIH-1 < 400 cópias/ml)

^b Listas IAS-USA

Foram observadas baixas taxas de desenvolvimento de resistência ao VIH em doentes sem tratamento antirretroviral prévio, que são tratados pela primeira vez com darunavir/cobicistate, uma vez por dia, em combinação com outro antirretroviral, e em doentes com tratamento antirretroviral prévio, sem RAMs ao darunavir, a receber darunavir/cobicistate em combinação com outro antirretroviral. A tabela seguinte mostra a evolução das mutações da protease do VIH-1 e a resistência aos IPs, em situações de falência virológica no objetivo final, nos ensaios GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Semana 48	
	Sem tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia N=295	Com tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia N=18
Número de indivíduos com falência virológica ^a e genótipos que desenvolveram mutações ^b no objetivo final, n/N		
Mutações primárias (major) IP	0/8	1/7
RAMs IP	2/8	1/7
Número de indivíduos com falência virológica ^a e fenótipos que mostraram resistência aos IPs no objetivo final ^c , n/N		
IP VIH		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7

atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

^a As falências virológicas foram definidas como: nunca suprimido: redução do ARN do VIH <1 log₁₀ confirmada desde o valor basal e ≥50 cópias/ml na semana 8; reativação: ARN do VIH <50 cópias / ml, seguido de ARN do VIH ≥ 400 cópias/ml confirmado ou aumento desde o valor mais baixo do ARN do VIH > 1 log₁₀ confirmado; descontinuações com ARN do VIH ≥ 400 cópias / ml na última visita

^b Listas IAS-USA

^c No GS-US216-130, o fenótipo basal não estava disponível.

Resistência cruzada

A FC do darunavir foi menor que 10 para 90% de 3.309 isolados clínicos resistentes ao amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/ou tipranavir, demonstrando que os vírus resistentes à maioria dos IPs continuam a ser sensíveis ao darunavir.

Nas falências virológicas do ensaio *ARTEMIS* não foram observadas resistências cruzadas com outros IPs. Nas falências virológicas do ensaio GS-US-216-130 não foram observadas resistências cruzadas com outros IPs do VIH.

Resultados clínicos

O efeito farmacocinético aumentado do cobicistate no darunavir foi avaliado num estudo de Fase I em indivíduos saudáveis em que lhes foi administrado 800 mg de darunavir com 150 mg de cobicistate ou 100 mg de ritonavir, uma vez por dia. Os parâmetros farmacocinéticos de darunavir no estado de equilíbrio foram comparáveis quando potenciado com cobicistate versus ritonavir. Para informações sobre o cobicistate, consultar o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Doentes adultos

A eficácia de PREZISTA 800 mg, uma vez por dia, administrado em associação com 150 mg de cobicistate, uma vez por dia, em doentes sem e com TAR prévia

O GS-US-216-130, é um ensaio clínico com um único braço, aberto, de fase III, que avalia a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia do darunavir com cobicistate em 313 doentes adultos infetados pelo VIH-1 (295 sem tratamento antirretroviral prévio e 18 com tratamento antirretroviral prévio). Estes doentes receberam darunavir 800 mg, uma vez por dia, em combinação com 150 mg de cobicistate, uma vez por dia, com um regime de base selecionado pelo investigador, que consiste em 2 NRTIs ativos.

Os doentes infetados pelo VIH-1 que eram elegíveis para este ensaio não apresentaram RAMs ao darunavir no rastreio genotípico e ARN do VIH plasmático ≥ 1.000 cópias/ml. A tabela seguinte mostra os dados de eficácia da análise de 48 semanas do ensaio GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
	Sem tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO N=295	Com tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO N=18	Todos os indivíduos darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO N=313
<i>Resultados à semana 48</i>			
ARN do VIH < 50 cópias/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Mediana do log do ARN do VIH em relação aos valores basais (log ₁₀ cópias/ml)	-3.01	-2.39	-2.97

Mediana da variação do número de células CD4+ em relação aos valores basais ^b	+174	+102	+170
--	------	------	------

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

^b Última observação feita no seguimento da imputação

A eficácia de PREZISTA 800 mg, uma vez por dia, administrado em associação com 100 mg de ritonavir, uma vez por dia, em doentes sem TAR prévia

A evidência da eficácia de PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em doentes infetados pelo VIH-1 sem tratamento antirretroviral prévio, fundamenta-se na análise às 192 semanas do ensaio de fase III ARTEMIS, aleatorizado, controlado, aberto, comparando PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, com lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia (administrado como um regime posológico de duas vezes por dia ou de uma vez por dia). Ambos os braços utilizaram um regime de base fixo constituído por 300 mg de fumarato de disoproxil tenofovir, uma vez por dia e 200 mg de emtricitabina, uma vez por dia.

O quadro seguinte apresenta os dados de eficácia da análise às 48 e às 96 semanas do ensaio ARTEMIS:

Resultados	ARTEMIS					
	Semana 48 ^a			Semana 96 ^b		
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg por dia N=346	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg por dia N=346	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml ^c Todos os doentes	83.7% (287)	78.3% (271)	5.3% (-0.5; 11.2) ^d	79.0% (271)	70.8% (245)	8.2% (1.7; 14.7) ^d
Valores basais ARN do VIH-1 < 100.000	85.8% (194/226)	84.5% (191/226)	1.3% (-5.2; 7.9) ^d	80.5% (182/226)	75.2% (170/226)	5.3% (-2.3; 13.0) ^d
Valores basais ARN do VIH-1 ≥ 100.000	79.5% (93/117)	66.7% (80/120)	12.8% (1.6; 24.1) ^d	76.1% (89/117)	62.5% (75/120)	13.6% (1.9; 25.3) ^d
Valores basais Número de células CD4+ < 200	79.4% (112/141)	70.3% (104/148)	9.2% (-0.8; 19.2) ^d	78.7% (111/141)	64.9% (96/148)	13.9% (3.5; 24.2) ^d
Valores basais Número de células CD4+ ≥ 200	86.6% (175/202)	84.3% (167/198)	2.3% (-4.6; 9.2) ^d	79.2% (160/202)	75.3% (149/198)	4.0% (-4.3; 12.2) ^d
Mediana da variação do número de células CD4+ em relação aos valores basais(x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

- ^a Dados baseados na análise às 48 semanas
^b Dados baseados na análise às 96 semanas
^c Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR (TLOVR - tempo até à perda de resposta virológica).
^d Baseada numa aproximação normal à diferença na % de resposta
^e Não-completo é imputado como falha: doentes que descontinuaram prematuramente são imputados com uma alteração igual a 0

Às 48 semanas, foi demonstrada não-inferioridade (na margem de não-inferioridade predefinida de 12%) na resposta virológica ao tratamento de PREZISTA/ritonavir, definida como a percentagem de doentes com níveis plasmáticos de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml, em ambas as populações IDT e EP. Estes resultados foram confirmados na análise às 96 semanas de tratamento do ensaio *ARTEMIS*. Estes resultados foram sustentados até às 192 semanas de tratamento no ensaio *ARTEMIS*.

A eficácia de PREZISTA 600 mg, duas vezes por dia, administrado em associação com 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia, em doentes previamente submetidos a TAR

A evidência da eficácia de PREZISTA administrado em associação com ritonavir (600/100 mg, duas vezes por dia), em doentes previamente submetidos a TAR fundamenta-se na análise às 96 semanas do ensaio de fase III *TITAN*, em doentes previamente submetidos a TAR, sem terapêutica prévia com lopinavir, na análise às 48 semanas do ensaio de fase III *ODIN* em doentes previamente submetidos a TAR, sem DRV-MARs, e na análise dos dados às 96 semanas dos ensaios de fase I Ib, *POWER 1 e 2*, em doentes previamente submetidos a TAR, com elevados níveis de resistências aos IPs.

O *TITAN* é um ensaio aleatorizado, controlado, aberto de fase III, que compara PREZISTA administrado em associação com ritonavir (600/100 mg duas vezes por dia) *versus* lopinavir/ritonavir (400/100 mg duas vezes por dia) em doentes adultos infetados pelo VIH-1 previamente submetidos a TAR, sem tratamento prévio com lopinavir. Ambos os braços utilizaram um regime de suporte otimizado (OBR), consistindo em pelo menos 2 medicamentos antirretrovirais (NRTIs com ou sem NNRTIs).

O quadro seguinte apresenta os dados de eficácia da análise às 48 semanas do ensaio *TITAN*.

TITAN			
Resultados	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia + OBR N=298	Lopinavir/ ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia + OBR N=297	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
Média da variação do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR (TLOVR - tempo para perda de resposta virológica).

^b Baseada numa aproximação normal da diferença na % de resposta

^c NC=F

Às 48 semanas, foi demonstrada não-inferioridade (na margem de não-inferioridade predefinida de 12%) na resposta virológica ao tratamento de PREZISTA/ritonavir, definida como a percentagem de doentes com níveis plasmáticos de ARN VIH-1 < 400 e < 50 cópias/ml, em ambas as populações IDT e EP. Estes resultados foram confirmados na análise às 96 semanas do ensaio *TITAN*, em que no braço de PREZISTA/ritonavir 60,4% dos doentes tiveram ARN VIH-1 < 50 cópias/ml às 96 semanas, em comparação com 55,2% no braço de lopinavir/ ritonavir [diferença: 5,2%, IC 95% (-2,8; 13,1)].

ODIN é um ensaio aleatorizado, aberto, de fase III, que compara PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, *versus* PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, em doentes infetados com VIH-1 previamente submetidos a TAR, em que o teste diagnóstico de resistência genotípica revela não existir MARs ao darunavir (por exemplo V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), e ARN do VIH-1 > 1.000 cópias/ml, no nível basal. A análise de eficácia é baseada nas 48 semanas de tratamento (ver tabela abaixo). Ambos os grupos utilizaram um regime de suporte otimizado (OBR) de ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Resultados	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia + OBR N=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia + OBR N=296	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Valores iniciais de ARN do VIH-1 (cópias/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Valores iniciais número de células CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Com subtipo VIH-1			
Tipo B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tipo AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Outros ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Média da variação do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

^b Baseada numa aproximação normal da diferença na % de resposta

^c Subtipos A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, e CRF06_CPX

^d Diferença das médias

^e Última observação feita no seguimento da imputação

Às 48 semanas, a resposta virológica, definida como a percentagem de doentes com níveis plasmáticos de ARN de VIH-1 < 50 cópias/ml, em tratamento com PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, demonstrou não-inferioridade (na margem de não-inferioridade predefinida de 12%), quando comparado com PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, em ambas as populações IDT e EP.

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em doentes previamente submetidos a TAR, não deve ser usado em doentes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) ou ARN de VIH-1 ≥ 100.000 cópias/ml ou número de células CD4+ < 100 células x 10⁶/l (ver secções 4.2 e 4.4). Dados limitados estão disponíveis para doentes com VIH de subtipo diferente de B.

O **POWER 1** e o **POWER 2** são ensaios aleatorizados, controlados, que comparam PREZISTA administrado em associação com ritonavir (600/100 mg, duas vezes por dia) com um grupo controlo a receber um regime de IP(s) selecionado pelo investigador em doentes infetados pelo VIH-1, que falharam previamente mais do que um regime contendo 1 IP. Um OBR consistindo em, pelo menos, 2 NRTIs com ou sem enfuvirtida (ENF) foi usado em ambos os ensaios.

O quadro a seguir apresenta os dados de eficácia das análises realizadas às 48 semanas e às 96 semanas, dos ensaios agrupados **POWER 1** e **POWER 2**.

Dados agrupados do POWER 1 e do POWER 2						
Resultados	Semana 48			Semana 96		
	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia n=131	Controlo n=124	Diferença entre tratamentos	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia n=131	Controlo n=124	Diferença entre tratamentos
ARN de VIH-1 < 50 cópias/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
Alteração média do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

^b Imputação a LOCF (considerada a última observação efetuada).

^c Intervalos de confiança de 95%.

A análise dos dados durante 96 semanas de tratamento nos ensaios *POWER* mostrou eficácia antirretroviral e benefício imunológico mantido.

Dos 59 doentes que responderam com supressão viral completa (< 50 cópias/ml) na semana 48, 47 doentes (80% dos que responderam na semana 48) continuavam com supressão virológica completa na semana 96.

Genótipo ou fenótipo iniciais e resultados virológicos

O genótipo e a FC do darunavir no nível basal (mudança na suscetibilidade relativa para referência) demonstraram ser fatores preditivos do resultado virológico.

Proporção (%) de doentes com resposta (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml à semana 24) a PREZISTA administrado em associação com ritonavir (600/100 mg, duas vezes por dia) segundo genótipo inicial^a e valores iniciais da FC do darunavir e pela utilização de enfuvirtida (ENF): Segundo a análise dos ensaios POWER e DUET.

Resposta (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml à semana 24) %, n/N	Número de mutações no nível basal ^a				FC DRV no nível basal ^b			
	Todos os intervalos	0-2	3	≥ 4	Todos os intervalos	≤ 10	10-40	> 40
Todos os doentes	45% 455/1,014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1,014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Doentes sem utilização de/com experiência prévia com ENF ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Doentes com utilização de e sem experiência prévia com ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Número de mutações da lista de mutações associadas com uma diminuição da resposta a PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V ou L89V)

^b variação da EC₅₀ (FC)

^c “Doentes sem utilização de/com experiência prévia com ENF”, são doentes que não utilizaram ENF ou que utilizaram ENF, mas não pela primeira vez

^d “Indivíduos com utilização de e sem experiência prévia com ENF”, são doentes que utilizaram ENF pela primeira vez

Doentes pediátricos

Eficácia de PREZISTA com ritonavir em doentes pediátricos

Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR com idades entre 6 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 20 Kg

O estudo DELPHI é um ensaio aberto de Fase II que avalia a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir, em 80 doentes pediátricos infetados por VIH-1 e sujeitos previamente a TAR com idades entre os 6 e os 17 anos e com, pelo menos, 20 kg de peso corporal. Estes doentes receberam tratamento com PREZISTA/ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 4.2 para recomendações de dose por peso corporal). A resposta virológica foi definida como uma diminuição da carga viral plasmática, ARN do VIH, de pelo menos 1,0 log₁₀ em relação aos valores no nível basal.

Neste estudo, os doentes que estiveram em risco de descontinuar o tratamento devido à intolerância da solução oral de ritonavir (por exemplo, aversão ao sabor) foram autorizados a trocar para a formulação das cápsulas. Dos 44 doentes que estavam a tomar a solução oral de ritonavir, 27 trocaram para a formulação de 100 mg cápsulas e ultrapassaram a dose de ritonavir com base no peso corporal sem alterações observadas na segurança.

DELPHI	
Resultados à semana 48	PREZISTA/ritonavir N=80
ARN do VIH < 50 cópias/ml ^a	47,5% (38)
Alteração média do número de linfócitos CD4+ em relação aos valores no nível basal ^b	147

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR.

^b Aos doentes que não completaram o tratamento é imputada falência: aos doentes que suspenderam prematuramente o tratamento é imputada uma alteração igual a 0.

De acordo com o algoritmo TLOVR falência não virológica censurada, 24 (30,0%) doentes tiveram falência virológica dos quais 17 (21,3%) doentes tiveram recaída virológica e 7 (8,8%) doentes foram não respondedores.

Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR com idades entre os 3 e < 6 anos

A farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de PREZISTA/ritonavir duas vezes por dia em combinação com outros agentes antirretrovirais em 21 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH-1, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 10 Kg a < 20 Kg de peso corporal, foi avaliada num ensaio aberto de Fase II, **ARIEL**. Os doentes receberam um regime de tratamento baseado no seu peso corporal, duas vezes por dia, os doentes com 10 Kg a < 15 Kg receberam darunavir/ ritonavir, 25/3 mg/kg, duas vezes por dia, e doentes com 15 Kg a < 20 Kg receberam darunavir/ ritonavir, 375/50 mg, duas vezes por dia. Na semana 48, a resposta virológica, definida como a percentagem de doentes com carga viral plasmática < 50 cópias/ml de ARN do VIH, foi avaliada em 16 doentes pediátricos, com 15 Kg a < 20 Kg e em 5 doentes pediátricos com 10 Kg a < 15 Kg, a receber PREZISTA/ ritonavir em combinação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 4.2 para recomendações de dose por peso corporal).

ARIEL		
Resultados à semana 48	PREZISTA/ritonavir	
	10 Kg a < 15 Kg N=5	15 Kg a < 20 Kg N=16
ARN do VIH < 50 cópias/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Alteração da percentagem de linfócitos CD4+ em relação aos valores do nível basal	4	4

Alteração média do número de linfócitos CD4+ em relação aos valores no nível basal ^b	16	241
---	----	-----

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR.

^b NC=F

Os dados de eficácia em doentes pediátricos com peso inferior a 15 Kg são limitados e não pode ser feita uma recomendação de dose.

Doentes pediátricos sem TAR prévia com idades entre os 12 e < 18 anos e peso corporal de, pelo menos, 40 Kg

DIONE é um ensaio aberto de Fase II, que avaliou a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir em 12 doentes pediátricos infetados por VIH-1 sem TAR prévia, com idades entre os 12 e menos de 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 Kg. Estes doentes receberam PREZISTA/rtv 800/100 mg, uma vez por dia, em combinação com outros agentes antirretrovirais. A resposta virológica foi definida como uma diminuição da carga viral plasmática, ARN do VIH-1, de pelo menos 1,0 log₁₀ em relação aos valores no nível basal.

DIONE	
<i>Resultados à semana 48</i>	PREZISTA/ritonavir N=12
ARN do VIH < 50 cópias/ml ^a	83,3% (10)
Alteração da percentagem de linfócitos CD4+ em relação aos valores do nível basal ^b	14
Alteração média do número de linfócitos CD4+ em relação aos valores no nível basal ^b	221
Diminuição ≥ 1,0 log ₁₀ em relação aos valores de carga viral plasmática no nível basal	100%

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR.

^b Aos doentes que não completaram o tratamento é imputada falência: aos doentes que suspenderam prematuramente o tratamento é imputada uma alteração igual a 0.

Eficácia de PREZISTA com cobicistate em doentes pediátricos

No ensaio aberto, de fase II/III GS-US-216-0128, a eficácia, segurança e farmacocinética de darunavir 800 mg e cobicistate 150 mg (administrados em comprimidos separados) e pelo menos 2 NRTIs foram avaliados em 7 adolescentes infetados pelo VIH-1, previamente submetidos a terapêutica, virológicamente suprimidos com peso corporal de, pelo menos, 40 kg. Os doentes estavam sob um regime antirretrovírico estável (durante pelo menos 3 meses), consistindo em darunavir administrado com ritonavir, combinado com 2 NRTIs. O tratamento destes foi alterado de ritonavir para cobicistate 150 mg uma vez por dia e continuaram darunavir (N=7) e 2 NRTIs.

Resultado Virológico em adolescentes previamente tratados com TAR, virológicamente suprimidos à semana 48	
GS-US-216-0128	
Resultados à semana 48	Darunavir/cobicistate + pelo menos 2 NRTIs (N=7)
ARN do VIH < 50 cópias/ml de acordo com a abordagem resumo da FDA	85,7% (6)
Alteração da percentagem mediana de linfócitos CD4+ em relação aos valores no nível basal ^a	-6,1%
Alteração mediana do número de linfócitos CD4+ em relação aos valores no nível basal ^a	-342 células/mm ³

^a Sem imputação (dados observados).

Gravidez e pós-parto

Darunavir/ritonavir (600/100 mg duas vezes por dia ou 800/100 mg uma vez por dia) em combinação com um regime de base foi avaliado num ensaio clínico com 36 mulheres grávidas (18 em cada braço) durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez, e pós-parto. A resposta virológica foi preservada ao longo do período do estudo em ambos os braços. Não ocorreram transmissões de mãe para filho nos recém nascidos dos 31 indivíduos que permaneceram com tratamento antirretrovírico durante o parto. Não foram identificados novos acontecimentos de segurança clinicamente relevantes em comparação com o perfil de segurança já conhecido de darunavir/ritonavir em adultos infetados pelo VIH-1 (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Avaliaram-se as propriedades farmacocinéticas do darunavir, coadministrado com cobicistate ou ritonavir, em voluntários saudáveis adultos e em doentes infetados por VIH-1. A exposição ao darunavir foi maior nos doentes infetados por VIH-1 do que em indivíduos saudáveis. O aumento da exposição ao darunavir em doentes infetados por VIH-1 comparativamente com indivíduos saudáveis poderá ser explicado pela presença de concentrações mais elevadas da α_1 glicoproteína ácida (AGPA) em doentes com infeção por VIH-1, resultando numa maior ligação do darunavir à AAG plasmática, e consequentemente, em maiores concentrações plasmáticas.

O darunavir é metabolizado principalmente pelo CYP3A. O cobicistate e o ritonavir inibem o CYP3A, aumentando, assim, consideravelmente, as concentrações plasmáticas do darunavir.

Para informações sobre as propriedades farmacocinéticas do cobicistate, consulte o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Absorção

O darunavir foi rapidamente absorvido após administração oral. A concentração plasmática máxima de darunavir, na presença de uma dose baixa de ritonavir, é geralmente atingida no período de 2,5-4,0 horas.

A biodisponibilidade oral absoluta de uma dose única de 600 mg de darunavir isoladamente foi de aproximadamente 37%, aumentando para cerca de 82% na presença de 100 mg, duas vezes por dia, de ritonavir. O efeito de potenciação global da farmacocinética pelo ritonavir traduziu-se por um aumento de cerca de 14 vezes na exposição sistémica ao darunavir quando se administrou por via oral uma dose única de 600 mg de darunavir, em associação com ritonavir numa dose de 100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.4).

Quando administrado sem alimentos, a biodisponibilidade relativa do darunavir em presença de cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir é inferior à registada quando o fármaco é administrado com alimentos. Consequentemente, PREZISTA comprimidos deve ser tomado com cobicistate ou ritonavir e com alimentos. O tipo de alimentos não afeta a exposição ao darunavir.

Distribuição

A ligação do darunavir às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%. O darunavir liga-se principalmente à α_1 glicoproteína ácida plasmática.

Após administração intravenosa, o volume de distribuição de darunavir isolado foi de $88,1 \pm 59,0$ l (média \pm DP) e aumentou para $131 \pm 49,9$ l (média \pm DP), na presença de 100 mg de ritonavir, administrado duas vezes ao dia.

Biotransformação

As experiências *in vitro* com microssomas hepáticos humanos (HLMs) indicam que o darunavir sofre principalmente um metabolismo oxidativo. O darunavir é amplamente metabolizado pelo sistema CYP hepático e quase exclusivamente pela isoenzima CYP3A4. Um ensaio realizado com ^{14}C -darunavir em voluntários saudáveis revelou que a maioria da radioatividade presente no plasma após uma dose única de 400/100 mg de darunavir com ritonavir foi devida ao fármaco original. Foram identificados pelo

menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir no homem; todos estes metabolitos revelaram uma atividade pelo menos 10 vezes inferior à atividade do darunavir contra o VIH de tipo selvagem.

Eliminação

Após a administração de uma dose de 400/100 mg de ¹⁴C-darunavir com ritonavir, foram recuperados nas fezes e urina, respetivamente, cerca de 79,5% e 13,9% da dose de ¹⁴C-darunavir administrada. O darunavir inalterado correspondeu a cerca de 41,2% e 7,7% da dose administrada, detetada nas fezes e na urina, respetivamente. A semivida de eliminação terminal do darunavir foi de aproximadamente 15 horas quando associado ao ritonavir.

A depuração intravenosa do darunavir isoladamente (150 mg) e em presença de uma dose baixa de ritonavir foi de 32,8 l/h e 5,9 l/h, respetivamente.

Populações especiais

População pediátrica

A farmacocinética de darunavir em associação com ritonavir administrado duas vezes por dia em 74 doentes pediátricos sujeitos previamente a TAR, com idades entre os 6 e os 17 anos e com pelo menos 20 kg de peso corporal demonstrou que as doses administradas de PREZISTA/ritonavir com base no peso corporal resultaram em exposições a darunavir comparáveis às observadas em adultos com as doses de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.2).

A farmacocinética de darunavir em combinação com ritonavir administrado duas vezes por dia em 14 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 15 Kg a < 20 Kg de peso corporal, mostrou que doses baseadas no peso corporal resultaram numa exposição de darunavir comparável à alcançada em adultos a receber PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes ao dia (ver secção 4.2).

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 12 doentes pediátricos sem TAR prévia, com idades entre os 12 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 Kg mostrou que PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, originou uma exposição de darunavir comparável à atingida nos adultos que receberam PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia. Assim, pode ser utilizada a mesma dose diária, de uma vez por dia, nos adolescentes previamente tratados com idades entre os 12 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 Kg sem mutações associadas a resistência ao darunavir (DRV-MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/l (ver secção 4.2).

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 10 doentes pediátricos com experiência prévia em TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com peso corporal de 14 a < 20 Kg, mostrou que doses em função do peso corporal, originaram uma exposição de darunavir comparável à atingida nos adultos que receberam PREZISTA/rtv 800/100 mg, uma vez por dia (ver secção 4.2). Além disso, a modelagem farmacocinética e a simulação de exposições a darunavir em doentes pediátricos, em idades compreendidas entre os 3 e < 18 anos, confirmaram as exposições a darunavir conforme observado nos estudos clínicos e, permitiram a identificação dos regimes posológicos de PREZISTA/ritonavir, uma vez por dia, em função do peso corporal, para doentes pediátricos com pelo menos 15 kg de peso corporal, quer sem experiência prévia em TAR ou com experiência prévia em TAR sem mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/L (ver secção 4.2).

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

A farmacocinética do darunavir 800 mg administrado em associação com cobicistate 150 mg em doentes pediátricos foi estudada em 7 adolescentes com idades entre os 12 anos e menos de 18 anos e com, pelo menos, 40 kg de peso corporal, no Estudo GS-US-216-0128. A exposição geométrica média em adolescentes (AUC_{tau}) foi semelhante para o darunavir e aumentada 19% para cobicistate em comparação com as exposições atingidas em adultos que receberam darunavir 800 mg administrado

em associação com cobicistate 150 mg no Estudo GS-US-216-0130. A diferença observada para cobicistate não foi considerada clinicamente relevante.

	Adultos no Estudo GS-US-216-0130, semana 24 (Referência)^a Média (%CV) GLSM	Adolescentes no Estudo GS-US-216-0128, dia 10 (Teste)^b Média (%CV) GLSM	Relação GLSM (90% IC) (Teste/Referência)
N	60 ^c	7	
Parâmetro PK DRV			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
C _{max} (ng/ml)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (ng/ml) ^d	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Parâmetro PK COBI			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
C _{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Dados de PK intensiva da semana 24 de indivíduos que receberam DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Dados de PK intensiva do dia 10 de indivíduos que receberam DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c N=59 para AUC_{tau} e C_{tau}.

^d A concentração na pré-dose (0 horas) foi utilizada como substituto para a concentração às 24 horas para efeitos de estimativa da AUC_{tau} e C_{tau} no Estudo GS-US-216-0128.

^e N=57 e N=5 para GLSM da C_{tau} no Estudo-US-216-0130 e no Estudo GS-US-216-0128, respetivamente.

Idosos

Uma análise farmacocinética da população em doentes infetados por VIH revelou que a farmacocinética de darunavir não apresenta diferenças consideráveis nos limites etários avaliados (18 a 75 anos) de doentes com infeção por VIH (n=12, idade ≥ 65) (ver secção 4.4). Contudo, apenas dados limitados estavam disponíveis em doentes com mais de 65 anos de idade.

Sexo

Uma análise farmacocinética da população revelou que a exposição ao darunavir é ligeiramente superior (16,8%) nas mulheres com infeção por VIH do que nos homens. Esta diferença não é clinicamente relevante.

Compromisso renal

Os resultados de um estudo de equilíbrio de massas realizado com ¹⁴C-darunavir com ritonavir revelaram que cerca de 7,7% da dose administrada de darunavir são excretados na urina sob a forma inalterada.

Embora o darunavir não tenha sido estudado em doentes com compromisso renal, uma análise farmacocinética da população revelou que a farmacocinética do darunavir não foi significativamente afetada nos doentes com compromisso renal moderado (CrCl entre 30-60 ml/min., n=20) infetados por VIH (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

O darunavir é essencialmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Num estudo de dose múltipla com PREZISTA, administrado em associação com ritonavir (600/100 mg) duas vezes ao dia, foi

demonstrado que as concentrações plasmáticas totais de darunavir, em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh, n=8) e moderado (Classe B de Child-Pugh, n=8), foram comparáveis com os parâmetros de indivíduos saudáveis. No entanto, as concentrações de darunavir não ligado foram aproximadamente 55% (Classe A de Child-Pugh) e 100% (Classe B de Child-Pugh) mais elevadas, respetivamente. Desconhece-se a importância clínica deste aumento, portanto, deve utilizar-se PREZISTA com cuidado em tais doentes. O efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética do darunavir não foi estudado (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Gravidez e pós-parto

A exposição a darunavir total e ritonavir após a toma de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia e darunavir 800/100 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico foi geralmente mais baixa durante a gravidez em comparação com o pós-parto. Contudo, para darunavir não ligado (i.e. livre), os parâmetros farmacocinéticos foram menos reduzidos durante a gravidez em comparação com o pós-parto, devido a um aumento da fração não ligada de darunavir durante a gravidez em comparação com o pós-parto.

Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto			
Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=12)^a	Terceiro trimestre de gravidez (n=12)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C_{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 para AUC_{12h}

Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto			
Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=17)	Terceiro trimestre de gravidez (n=15)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C_{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Em mulheres a receber darunavir/ritonavir 600/100 duas vezes por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intraindividuais de C_{max} , AUC_{12h} e C_{min} para darunavir total foram 28%, 26% e 26% inferiores, respetivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de C_{max} , AUC_{12h} e C_{min} para darunavir total foram 18%, 16% inferiores e 2% superiores, respetivamente, em comparação com pós-parto.

Em mulheres a receber darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intraindividuais de C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} para darunavir total foram 33%, 31% e 30% inferiores, respetivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} para darunavir total foram 29%, 32% e 50% inferiores, respetivamente, em comparação com pós-parto.

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir. Em mulheres que tomaram darunavir/cobicistate durante o segundo trimestre de gravidez, a média dos valores intra-individuais de darunavir total C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} foram 49%, 56% e 92% inferiores, respetivamente, quando comparado com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de darunavir total C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} foram 37%, 50% e 89% inferiores, respetivamente, quando comparados com o pós-parto. A fração não-ligada foi também substancialmente reduzida, incluindo aproximadamente 90% de redução nos níveis de C_{min} . A

principal causa desta baixa exposição é a marcada redução na exposição a cobicistate como consequência da indução da enzimática associada à gravidez (ver abaixo).

Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto			
Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=7)	Terceiro trimestre de gravidez (n=6)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

A exposição a cobicistate foi menor durante a gravidez, o que potencialmente leva a uma potenciação subótima de darunavir. Durante o segundo trimestre de gravidez, as C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} de cobicistate foram 50%, 63% e 83% inferiores, respectivamente, quando comparadas com o pós-parto. Durante o terceiro trimestre de gravidez, as C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} de cobicistate foram 27%, 49% e 83% inferiores, respectivamente, quando comparadas com o pós-parto.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram efetuados estudos de toxicologia animal, com níveis de exposição até aos níveis de exposição clínica, utilizando darunavir isoladamente, no ratinho, rato e cão, e em associação com ritonavir no rato e no cão.

Nos estudos de toxicologia de dose repetida realizados em ratinhos, ratos e cães, o tratamento com darunavir exerceu apenas efeitos limitados. Nos roedores, os órgãos alvo identificados foram o sistema hematopoiético, o sistema de coagulação sanguínea, o fígado e a tiroide. Foi observada uma redução variável, mas limitada, dos parâmetros relacionados com os eritrócitos, para além de aumento do tempo parcial da tromboplastina ativada.

Foram observadas alterações no fígado (hipertrofia dos hepatócitos, vacuolação, aumento das enzimas hepáticas) e na tiroide (hipertrofia folicular). No rato, a associação de darunavir com ritonavir conduziu a um pequeno aumento do efeito nos parâmetros da série eritroide, fígado e tiroide e aumento na incidência de fibrose dos ilhéus pancreáticos (apenas em ratos machos), quando comparado com o tratamento com darunavir isolado. No cão, não foram identificados achados de toxicidade major ou órgãos alvo até exposições equivalentes à exposição clínica correspondente à dose recomendada.

Num estudo efetuado no rato, o número de corpos luteínicos e implantações uterinas diminuíram, na presença de toxicidade materna. Por outro lado, não se observaram efeitos sobre o acasalamento ou fertilidade durante o tratamento com darunavir em doses máximas de 1.000 mg/kg/dia e com níveis de exposição inferiores ($AUC - 0,5$ vezes) aos registados no homem na dose clinicamente recomendada. Até aos mesmos níveis posológicos, não se detetou teratogenicidade no rato e no coelho tratados com darunavir isoladamente nem no ratinho tratado em associação com ritonavir. Os níveis de exposição foram inferiores aos registados no homem com a dose clínica recomendada. Uma avaliação do desenvolvimento pré- e pós-natal no rato revelou que o darunavir, com e sem ritonavir, provocou uma redução transitória do aumento de peso corporal das crias pré-desmame e houve um pequeno atraso na abertura dos olhos e ouvidos. O darunavir em associação com ritonavir provocou uma redução do número de cachorros que demonstraram resposta ao 15º dia de aleitamento e reduziu a sobrevivência dos cachorros, no período de aleitamento. Estes efeitos podem ser indesejáveis à exposição dos cachorros ao fármaco, via leite e/ou toxicidade materna. A administração do darunavir isoladamente ou em associação com ritonavir não afetou as funções após desmame. Foi observado um aumento da mortalidade, e convulsões em alguns ratos juvenis que receberam darunavir até aos 23 a 26 dias de idade. As exposições no plasma, fígado e cérebro foram consideravelmente maiores do que em ratos adultos após doses comparáveis em mg/kg entre os 5 e 11 dias de idade. Após o dia 23 de idade, a

exposição foi comparável à dos ratos adultos. O aumento de exposição foi pelo menos em parte provavelmente devido à imaturidade do sistema enzimático metabolizante de fármacos em ratos juvenis. Nenhuma mortalidade relacionada com o tratamento se observou em ratos juvenis que receberam doses de 1.000 mg/kg de darunavir (dose única) no dia 26 de idade ou com a dose de 500 mg/kg (dose repetida) do dia 23 ao dia 50 de idade e as exposições e perfis de toxicidade foram comparáveis aos observados em ratos adultos.

PREZISTA com dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado em doentes pediátricos com menos de 3 anos de idade, devido a incertezas nos graus de desenvolvimento da barreira hematoencefálica e das enzimas hepáticas no ser humano.

O potencial de carcinogenicidade do darunavir foi avaliado através da administração por intubação em ratinhos e ratos até 104 semanas. Foram administradas doses diárias de 150, 450 e 1.000 mg/kg aos ratinhos e de 50, 150 e 500 mg/kg aos ratos. Foram observados aumentos, relacionados com a dose, das incidências de adenomas e carcinomas hepatocelulares em machos e fêmeas de ambas as espécies. Verificou-se a ocorrência de adenomas das células foliculares da tiroide nos ratos machos. A administração de darunavir não provocou um aumento estatisticamente significativo na incidência de qualquer outra neoplasia benigna ou maligna em ratinhos ou ratos. Os tumores hepatocelulares e da tiroide observados em roedores são considerados de pouca relevância para o Homem. A administração repetida de darunavir em ratos causou indução das enzimas hepáticas microsossomais e aumentou a eliminação da hormona da tiroide, o que predispõe os ratos, mas não o Homem, a neoplasias da tiroide. Nas doses testadas mais elevadas, as exposições sistêmicas ao darunavir (baseadas na AUC) foram entre 0,4 e 0,7 vezes (ratinhos) e 0,7 e 1 vez (ratos) em relação às observadas no Homem, nas doses terapêuticas recomendadas.

Foram observadas alterações renais nos ratinhos (nefrose) e ratos (nefropatia crónica progressiva), após 2 anos de administração de darunavir a exposições iguais ou inferiores à do Homem.

O darunavir não foi mutagénico ou genotóxico na bateria de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo o ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames), aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste do micronúcleo *in vivo* no ratinho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidroxipropilcelulose
Celulose microcristalina
Carmelose sódica
Ácido cítrico monohidratado
Sucralose
Aroma de morango
Corretor de sabor
Para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Não refrigerar ou congelar. Evitar a exposição excessiva ao calor.
Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro de cor âmbar multidose para 200 ml de suspensão, com fecho de polipropileno e vedante de LDPE e, com uma pipeta doseadora de 6 ml, graduada em 0,2 ml. A parte superior do frasco é preenchida por uma inserção de polietileno de baixa densidade (LDPE), que acomoda a pipeta doseadora.

PREZISTA suspensão oral está disponível em embalagens de um frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Agite vigorosamente o frasco antes de cada utilização. A pipeta doseadora fornecida não deve ser utilizada noutros medicamentos.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

EU/1/06/380/006

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

Data da primeira autorização: 12 de fevereiro de 2007
Data da última renovação: 19 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

PREZISTA 75 mg comprimidos revestidos por película.
PREZISTA 150 mg comprimidos revestidos por película.
PREZISTA 600 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PREZISTA 75 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de darunavir (sob a forma de etanolato).

PREZISTA 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de darunavir (sob a forma de etanolato).

PREZISTA 600 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de darunavir (sob a forma de etanolato).
Excipientes com efeito conhecido: cada comprimido contém no máximo 2750 mg de corante amarelo *sunset* FCF (E110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

PREZISTA 75 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película.

Comprimido branco em forma de cápsula, com 9,2 mm, com a inscrição “75” numa das faces e “TMC” na face oposta.

PREZISTA 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película.

Comprimido branco oval, com 13,7 mm, com a inscrição “150” numa das faces e “TMC” na face oposta.

PREZISTA 600 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película.

Comprimido cor de laranja oval, com 21,1 mm, com a inscrição “600MG” numa das faces e “TMC” na face oposta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

PREZISTA coadministrado com dose baixa de ritonavir é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento de doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1) (ver secção 4.2).

PREZISTA 75 mg, 150 mg e 600 mg comprimidos pode ser usado para obter regimes de dose adequados (ver secção 4.2):

- Para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes adultos previamente submetidos a terapêutica antirretroviral (TAR), incluindo aqueles com experiência terapêutica extensa.
- Para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes pediátricos a partir dos 3 anos de idade e com pelo menos 15 kg de peso corporal.

Quando se opta por iniciar o tratamento com PREZISTA, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, deve prestar-se particular atenção à história terapêutica de cada doente e aos padrões de mutações associados aos diferentes fármacos. Os testes genotípicos ou fenotípicos (quando disponíveis) e a história terapêutica devem orientar a utilização de PREZISTA (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um prestador de cuidados de saúde com experiência no tratamento da infeção pelo VIH. Após o início da terapêutica com PREZISTA, os doentes devem ser aconselhados a não alterar a dose, a forma de apresentação ou descontinuar o tratamento, sem consultar o seu prestador de cuidados de saúde.

Posologia

PREZISTA deve ser sempre administrado oralmente com uma dose baixa de ritonavir, como potenciador farmacocinético, e em associação com outros medicamentos antirretrovirais. Dever-se-á, conseqüentemente, consultar o Resumo das Características do Medicamento de ritonavir antes de instituir uma terapêutica com PREZISTA.

PREZISTA está também disponível em suspensão oral para doentes incapazes de engolir PREZISTA comprimidos (por favor, consultar o Resumo das Características do Medicamento de PREZISTA suspensão oral).

Doentes adultos previamente submetidos a TAR

A dose recomendada de PREZISTA é de 600 mg, duas vezes por dia, administrada com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia, com alimentos. PREZISTA 75 mg, 150 mg e 600 mg comprimidos pode ser utilizado para obter regimes de dose de 600 mg, duas vezes por dia.

A utilização de comprimidos de 75 mg e de 150 mg para atingir a dose recomendada é apropriada quando existe possibilidade de hipersensibilidade a corantes específicos, ou dificuldade em engolir os comprimidos de 600 mg.

Doentes adultos sem TAR prévia

Para recomendação de doses em doentes sem TAR prévia consultar o Resumo das Características do Medicamento de Prezista 400 mg e 800 mg comprimidos.

Doentes pediátricos sem TAR prévia (idade dos 3 aos 17 anos e com pelo menos 15 quilogramas de peso corporal)

A dose recomendada de PREZISTA e ritonavir em doentes pediátricos, em função do peso corporal, é fornecida na tabela abaixo.

Dose recomendada de PREZISTA comprimidos e ritonavir para o tratamento de doentes pediátricos (dos 3 aos 17 anos) sem TAR prévia^a	
Peso corporal (kg)	Dose
≥ 15 kg - < 30 kg	600 mg de PREZISTA/100 mg de ritonavir, uma vez por dia
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg de PREZISTA/100 mg de ritonavir, uma vez por dia
≥ 40 kg	800 mg de PREZISTA/100 mg, de ritonavir uma vez por dia

^a solução oral de ritonavir: 80 mg/ml

Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR (idade dos 3 aos 17 anos e com pelo menos 15 kg de peso corporal)

PREZISTA, duas vezes por dia, administrado com ritonavir e com alimentos é usualmente recomendado.

Um regime de dose diária de PREZISTA com ritonavir, tomado com alimentos, pode ser utilizado em doentes previamente expostos a medicamentos antirretrovirais, mas sem mutações associadas à

resistência ao darunavir (DRV MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH <100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células x10⁶/l.

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

A dose recomendada de PREZISTA e ritonavir em doentes pediátricos, em função do peso corporal, é fornecida na tabela abaixo. A dose recomendada de PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir não deve ser superior à dose recomendada no adulto (600 /100 mg, duas vezes por dia ou 800/100 mg, uma vez por dia).

Dose recomendada para o tratamento em doentes pediátricos submetidos previamente a TAR (3 a 17 anos) com PREZISTA comprimidos e ritonavir^a		
Peso corporal (kg)	Dose (uma vez por dia com alimentos)	Dose (duas vezes por dia com alimentos)
≥ 15 kg - < 30 kg	600 mg de PREZISTA/100 mg de ritonavir uma vez por dia	375 mg de PREZISTA/50 mg de ritonavir duas vezes por dia
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg de PREZISTA/100 mg de ritonavir uma vez por dia	450 mg de PREZISTA/60 mg de ritonavir duas vezes por dia
≥ 40 kg	800 mg de PREZISTA/100 mg de ritonavir uma vez por dia	600 mg de PREZISTA/100 mg de ritonavir duas vezes por dia

^a solução oral de ritonavir: 80 mg/ml

Nos doentes pediátricos com experiência prévia de TAR, é recomendada a realização de um teste genotípico. No entanto, quando a realização do teste genotípico do VIH não é possível, é recomendado um regime posológico de PREZISTA/ritonavir, uma vez por dia, para os doentes pediátricos sem experiência com inibidores da protease do VIH, e é recomendado um regime posológico de duas vezes por dia, para os doentes pediátricos com experiência prévia com inibidores da protease do VIH.

A utilização apenas de comprimidos a 75 mg e 150 mg ou de suspensão oral a 100 mg/ml para atingir a dose recomendada de PREZISTA pode ser adequada quando existe a possibilidade de hipersensibilidade a corantes específicos.

Aconselhamento relativo à omissão de doses

No caso de uma dose de PREZISTA e/ou ritonavir ser omitida durante 6 horas após a hora em que habitualmente é tomada, deve recomendar-se ao doente que tome a dose prescrita de PREZISTA e ritonavir, com alimentos, assim que for possível. Caso se verifique que o doente não tomou a dose habitual após 6 horas sobre a hora recomendada da toma, o doente não deve tomar a dose omissa, e deve prosseguir com o esquema posológico inicial.

Esta recomendação baseia-se na semivida de 15 horas de darunavir na presença de ritonavir e no intervalo de administração recomendado de aproximadamente 12 horas.

Se um doente vomitar dentro de 4 horas após a toma do medicamento, deve ser administrada outra dose de PREZISTA com ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se um doente vomitar mais de 4 horas após a toma do medicamento, o doente não necessita de tomar outra dose de PREZISTA com ritonavir até à próxima dose programada.

Populações especiais

Idosos

A informação disponível nesta população é limitada e, portanto, PREZISTA deve ser utilizado com precaução neste grupo etário (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

O darunavir é metabolizado pelo sistema hepático. Não é necessário efetuar ajuste na posologia em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh), no entanto PREZISTA deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Não existem dados de farmacocinética disponíveis em doentes com compromisso hepático grave. O compromisso

hepático grave pode provocar um aumento da exposição ao darunavir e um agravamento do seu perfil de segurança. Assim, PREZISTA não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário efetuar ajustes posológicos em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

PREZISTA/ritonavir não deve ser utilizado em crianças com peso corporal inferior a 15 Kg, dado que a dose para esta população não foi estabelecida num número suficiente de doentes (ver secção 5.1). PREZISTA/ritonavir não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 anos, devido a questões de segurança (ver secções 4.4 e 5.3).

O regime posológico baseado no peso para PREZISTA e ritonavir é apresentado nas tabelas acima.

Gravidez e pós-parto

Não é necessário ajuste de dose de darunavir/ritonavir durante a gravidez e pós-parto. PREZISTA/ritonavir deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial (ver secções 4.4, 4.6 e 5.2).

Modo de administração

Os doentes devem ser instruídos a tomar PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir até 30 minutos após terem terminado a refeição. O tipo de alimentos não afeta a exposição a darunavir (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

A administração concomitante da associação terapêutica de indutores fortes do CYP3A tais como a rifampicina e PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.5).

A coadministração com o medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.5).

A coadministração com produtos à base de plantas, contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) (ver secção 4.5).

A coadministração de PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir, com substâncias ativas cuja depuração está altamente dependente do CYP3A e para as quais as elevadas concentrações plasmáticas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais. Estas substâncias ativas incluem por exemplo:

- alfuzosina
- amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina
- astemizol, terfenadina
- colquicina, quando utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal (ver secção 4.5)
- alcaloides da ergotamina (nomeadamente, di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprida
- dapoxetina
- domperidona
- naloxegol
- lurasidona, pimozida, quetiapina, sertindol (ver secção 4.5)

- triazolam, midazolam administrado por via oral (para midazolam administrado por via parentérica, ver precaução na secção 4.5)
- sildenafil - quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, avanafil
- sinvastatina, lovastatina e lomitapida (ver secção 4.5)
- ticagrelor (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Aconselha-se a avaliação regular da resposta virológica. No caso de falta ou perda da resposta virológica, devem ser realizados testes de resistência.

PREZISTA deve ser sempre administrado por via oral com uma dose baixa de ritonavir como potenciador da farmacocinética e em combinação com outros medicamentos antiretrovirais (ver secção 5.2). O Resumo das Características do Medicamento de ritonavir deve ser consultado antes de iniciar a terapêutica com PREZISTA.

O aumento da dose de ritonavir em relação ao que é recomendado na secção 4.2, não afetou significativamente as concentrações de darunavir. Não é recomendado alterar a dose de ritonavir.

Darunavir liga-se predominantemente à α_1 glicoproteína ácida. Esta ligação à proteína é dependente da concentração e indicativa da saturação da ligação. Portanto, o deslocamento da proteína de medicamentos altamente ligados à α_1 glicoproteína ácida não pode ser excluído (ver secção 4.5).

Doentes previamente tratados com TAR – dose única diária

PREZISTA/rtv, utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir, uma vez por dia, utilizado em doentes previamente tratados com TAR não deve ser usado em doentes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) ou ARN VIH-1 ≥ 100.000 cópias/ml ou número de células CD4+ < 100 células $\times 10^6/l$ (ver secção 4.2). Associações com regimes de base otimizados (OBRs) diferentes de ≥ 2 NRTIs não foram estudadas nesta população. Os dados disponíveis para doentes com VIH-1 de outros subtipos que não o B são limitados (ver secção 5.1).

População pediátrica

Não é recomendada a utilização de PREZISTA em doentes pediátricos com menos de 3 anos de idade ou com menos de 15 kg de peso corporal (ver secções 4.2 e 5.3).

Gravidez

PREZISTA/ritonavir deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial. Aconselha-se precaução em mulheres grávidas com tratamento concomitante que possa diminuir ainda mais a exposição a darunavir (ver secção 4.5 e 5.2).

Idosos

Dada a informação limitada disponível sobre a utilização de PREZISTA em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, recomenda-se precaução na administração de PREZISTA em doentes idosos, considerando a maior frequência de casos de redução da função hepática e de doenças e outras terapêuticas concomitantes (ver secções 4.2 e 5.2).

Reações cutâneas graves

Durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir (N=3,063), têm sido relatadas reações cutâneas graves, que podem ser acompanhadas de febre e/ou elevação das transaminases, em 0,4% dos doentes. Têm sido notificados casos raros ($< 0,1\%$) de DRESS (Erupção Cutânea com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos) e síndrome de Steven-Johnson e, durante a experiência pós-comercialização, casos de necrose epidérmica tóxica e pustulose exantematosa aguda generalizada. PREZISTA deve ser imediatamente descontinuado se se desenvolverem sinais ou sintomas de reações cutâneas graves. Estes podem incluir mas não estão limitados a erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou das articulações, vesículas, lesões orais, conjuntivite, hepatite e/ou eosinofilia.

Em doentes já previamente submetidos a terapêutica, a erupção cutânea ocorreu mais frequentemente em doentes tratados com regimes contendo PREZISTA/ritonavir + raltegravir comparativamente aos doentes que foram tratados com PREZISTA/ritonavir sem raltegravir ou com raltegravir sem PREZISTA (ver secção 4.8).

O darunavir contém um grupo sulfonamida. PREZISTA deve ser utilizado com precaução em doentes com alergia à sulfonamida.

Hepatotoxicidade

Têm sido relatados casos de hepatite induzida por fármacos (p. ex. hepatite aguda, hepatite citolítica) com PREZISTA. Durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir (N=3,063), foram notificados casos de hepatite em 0,5% dos doentes a receber terapêutica antirretroviral combinada com PREZISTA/ritonavir. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica B ou C ativa, têm um risco aumentado para alterações da função hepática, incluindo reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, por favor, consulte a informação do produto relevante para estes medicamentos.

Devem ser realizadas análises laboratoriais apropriadas antes do início da terapêutica com PREZISTA/ritonavir e os doentes devem ser monitorizados durante o tratamento. Deve ser considerada a monitorização do aumento de AST/ALT nos doentes com hepatite crónica subjacente, cirrose, ou em doentes que apresentem valores elevados das transaminases antes do tratamento, especialmente durante os primeiros meses de tratamento com PREZISTA/ritonavir.

Se houver evidência de aparecimento ou agravamento de disfunção hepática (incluindo elevação clinicamente significativa das enzimas hepáticas e/ou sintomas, tais como fadiga, anorexia, náusea, icterícia, urina escura, sensibilidade do fígado, hepatomegalia) em doentes a tomar PREZISTA/ritonavir, a interrupção ou suspensão do tratamento deve ser imediatamente considerada.

Doentes com condições clínicas coexistentes

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de PREZISTA não foram estabelecidas em doentes com alterações hepáticas graves, pelo que PREZISTA está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave. Devido a um aumento das concentrações plasmáticas de darunavir não ligado, PREZISTA deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromisso renal

Não são necessárias precauções especiais nem ajustes de dose de darunavir/ritonavir em doentes com compromisso renal. Uma vez que o darunavir e o ritonavir apresentam uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, é improvável que sejam significativamente eliminados por hemodiálise ou por diálise peritoneal. Portanto, não são necessárias, nestes doentes, precauções especiais nem ajustes de dose (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes hemofílicos

Tem sido referido aumento dos casos de hemorragia, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose, em doentes com hemofilia tipo A e B tratados com Inibidores da Protease (IPs). Em alguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos notificados, o tratamento com IPs foi mantido ou reinstituído quando houve suspensão da terapêutica. Tem sido sugerida a existência de uma relação causal, mas o mecanismo de ação não se encontra esclarecido. Os doentes hemofílicos deverão, portanto, estar informados sobre a possibilidade de se verificar aumento dos casos de hemorragia.

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.

Osteonecrose

Embora a etiologia seja considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave, índice de massa corporal elevado), foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença avançada pelo VIH e/ou longa exposição à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). Os doentes devem ser aconselhados a procurar conselho médico se tiverem dores nas articulações, rigidez nas articulações ou dificuldade nos movimentos.

Síndrome inflamatória de reconstituição imune

Em doentes com infeção pelo VIH com imunodepressão grave aquando do início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), poder-se-á desenvolver uma reação inflamatória a agentes patogénicos oportunistas em fase assintomática ou residual provocando situações clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações têm sido observadas nas primeiras semanas ou meses após a instituição da terapêutica antirretroviral combinada. São exemplos relevantes a retinite a citomegalovírus, as infeções sistémicas ou localizadas a micobactérias e a pneumonia causada pelo *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conhecido como *Pneumocystis carinii*). Deve proceder-se à avaliação de quaisquer sintomas inflamatórios e à instituição de terapêutica, quando necessário. Adicionalmente, foi observada a reativação de herpes simplex e herpes zoster, em ensaios clínicos com PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.8).

Interações medicamentosas

Vários estudos de interação foram realizados com darunavir em doses inferiores às recomendadas. Os efeitos da coadministração de medicamentos podem estar subestimados e a monitorização clínica da segurança pode estar indicada. Consultar a secção 4.5, para informação completa sobre interações com outros medicamentos.

A associação de efavirenz com PREZISTA potenciado, uma vez por dia, pode resultar numa C_{min} subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com PREZISTA, deve ser usado um regime de PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.5).

Interações medicamentosas fatais ou potencialmente fatais têm sido notificadas em doentes tratados com colquicina e fortes inibidores do CYP3A e da glicoproteína-P (gp-P; ver secções 4.3 e 4.5).

PREZISTA 600 mg comprimidos contêm o corante amarelo *sunset* FCF (E110) que pode provocar reações alérgicas.

PREZISTA 75 mg, 150 mg e 600 mg comprimidos contêm menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) 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.

Medicamentos que podem ser afetados por darunavir potenciado com ritonavir

O darunavir e o ritonavir são inibidores do CYP3A, do CYP2D6 e da gp-P. A coadministração de darunavir/ritonavir com fármacos que são principalmente metabolizados pelo CYP3A e/ou CYP2D6 ou transportados pela gp-P poderá induzir o aumento da exposição sistêmica aos referidos fármacos, o que poderá potenciar ou prolongar os respectivos efeitos terapêuticos e reações adversas.

A administração concomitante de darunavir/ritonavir com medicamentos que têm metabolitos ativos formados pelo CYP3A pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas desses metabolitos ativos, conduzindo a uma perda potencial do seu efeito terapêutico (consultar a tabela de interações abaixo).

PREZISTA, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não deve ser associado com medicamentos cuja depuração seja altamente dependente do CYP3A e para os quais a elevação das concentrações plasmáticas está associada a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais (margem terapêutica estreita) (ver secção 4.3).

O efeito global no aumento da farmacocinética pelo ritonavir foi de aproximadamente 14 vezes na exposição sistêmica de darunavir quando foi administrada, por via oral, uma dose única de 600 mg de darunavir em associação com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia. Portanto, PREZISTA só pode ser administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir como potenciador farmacocinético (ver secções 4.4 e 5.2).

Um estudo clínico que utilizou uma grande quantidade de medicamentos metabolizados pelos citocromos CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 demonstrou um aumento na atividade dos CYP2C9 e CYP2C19 e inibição da atividade do CYP2D6 na presença de darunavir/ritonavir, o que pode ser atribuído à presença de dose baixa de ritonavir. A administração concomitante de darunavir e ritonavir com medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP2D6 (tais como flecainida, propafenona, metoprolol), pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, que pode aumentar ou prolongar os seus efeitos terapêuticos e reações adversas. A administração concomitante de darunavir e ritonavir com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C9 (como a varfarina) e CYP2C19 (como a metadona), pode resultar numa diminuição da exposição sistêmica a esses medicamentos, que pode diminuir ou encurtar os seus efeitos terapêuticos.

Embora o efeito no CYP2C8 tenha sido apenas estudado *in vitro*, a administração concomitante de darunavir e ritonavir e medicamentos principalmente metabolizados pelo CYP2C8 (tais como, paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida), pode resultar numa diminuição na exposição sistêmica a tais medicamentos, o que pode diminuir ou encurtar os seus efeitos terapêuticos.

O ritonavir inibe os transportadores glicoproteína-P, OATP1B1 e OATP1B3 e a coadministração com substratos destes transportadores pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes compostos (ex.: dabigatrano etexilato, digoxina, estatinas e bosentano; consulte a tabela de interações abaixo).

Medicamentos que afetam a exposição darunavir/ritonavir

Darunavir e ritonavir são metabolizados pelo CYP3A. É de esperar que os medicamentos que induzem a atividade do CYP3A aumentem a depuração do darunavir e ritonavir, resultando na diminuição das concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir (ex.: rifampicina, hipericão, lopinavir). A associação de darunavir e ritonavir com outros medicamentos que inibem o CYP3A, pode diminuir a depuração de darunavir e ritonavir, o que pode resultar no aumento nas concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir (ex.: indinavir, antifúngicos azóis tais como o clotrimazol). Estas interações estão descritas na tabela de interações abaixo.

Tabela de interações

Interações entre PREZISTA/ritonavir e medicamentos antirretrovirais e não-antirretrovirais estão descritos no quadro abaixo. A direção da seta para cada parâmetro farmacocinético é baseada num

intervalo de confiança de 90% da relação geométrica média, sendo dentro (\leftrightarrow), abaixo (\downarrow) e acima (\uparrow) do intervalo de 80-125% (não determinado como “ND”).

Vários estudos de interação (indicados com # no quadro abaixo) foram realizados com doses mais baixas de darunavir do que as recomendadas ou com um diferente regime posológico (ver secção 4.2 Posologia). Os efeitos nos medicamentos coadministrados podem, assim, estar subestimados, podendo estar indicada a monitorização clínica de segurança.

A lista abaixo de exemplos de interações fármaco-fármaco não é exaustiva e, como tal, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento de cada fármaco que é coadministrado com PREZISTA relativamente a via de metabolismo, vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem tomadas no que se refere à coadministração.

INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS		
Exemplos de medicamento por área terapêutica	Interação Alteração geométrica média (%)	Recomendações para coadministração
ANTIRRETROVIRAIS PARA O VIH		
<i>Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22% dolutegravir C_{24h} \downarrow 38% dolutegravir C_{max} \downarrow 11% darunavir \leftrightarrow * * Utilizando comparações de estudo cruzadas para dados farmacocinéticos históricos	PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir e dolutegravir pode ser utilizado sem ajuste de dose.
Raltegravir	Alguns ensaios clínicos sugerem que raltegravir pode provocar uma redução moderada das concentrações plasmáticas de darunavir.	Atualmente, o efeito de raltegravir nas concentrações plasmáticas de darunavir não parece ser clinicamente relevante. PREZISTA coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e raltegravir pode ser utilizado sem ajustes de dose.
<i>Análogos nucleo(s)tídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)</i>		
Didanosina 400 mg, uma vez por dia	didanosina AUC \downarrow 9% didanosina C_{min} ND didanosina C_{max} \downarrow 16% darunavir AUC \leftrightarrow darunavir C_{min} \leftrightarrow darunavir C_{max} \leftrightarrow	PREZISTA coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e didanosina pode ser utilizada, sem ajustes posológicos. A didanosina é para ser administrada com o estômago vazio, por isso deve ser administrada 1 hora antes ou 2 horas depois da administração de PREZISTA/ritonavir com alimentos.
Tenofovir disoproxil 245 mg, uma vez por dia	tenofovir AUC \uparrow 22% tenofovir C_{min} \uparrow 37% tenofovir C_{max} \uparrow 24% # darunavir AUC \uparrow 21% # darunavir C_{min} \uparrow 24% # darunavir C_{max} \uparrow 16% (\uparrow tenofovir resultado do efeito no transporte MDR-1 nos túbulos renais)	A monitorização da função renal pode estar indicada quando PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, é coadministrado com tenofovir disoproxil, particularmente em doentes com doença renal ou sistémica, ou em doentes medicados com agentes nefrotóxicos.
Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida \leftrightarrow Tenofovir \uparrow	A dose recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida é 200/10 mg, uma vez por dia, quando utilizada com PREZISTA com dose baixa de ritonavir.

Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	Não foi estudado. Com base nas diferentes vias de eliminação dos outros NRTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, que são essencialmente excretados por via renal, e abacavir para os quais o metabolismo não é mediado pelo CYP450, não é previsível a ocorrência de interações medicamentosas entre estes fármacos e PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir.	PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir pode ser utilizado sem ajuste posológico.
Análogos não nucleo(s)tídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg, uma vez por dia	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{máx} ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↓ 31% # darunavir C _{máx} ↓ 15% (↑ efavirenz resultado da inibição do CYP3A) (↓ darunavir resultado da indução de CYP3A)	Está indicada a monitorização clínica para a toxicidade do sistema nervoso central, associada com o aumento na exposição ao efavirenz quando PREZISTA associado com uma dose baixa de ritonavir é coadministrado com efavirenz. A associação de efavirenz com PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, pode resultar numa C _{min} subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com PREZISTA/ritonavir, deve ser usado um regime de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.4).
Etravirina 100 mg, duas vezes por dia	etravirina AUC ↓ 37% etravirina C _{min} ↓ 49% etravirina C _{máx} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{máx} ↔	A associação de PREZISTA coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e 200 mg de etravirina, duas vezes por dia, pode ser utilizada sem ajustes posológicos.
Nevirapina 200 mg, duas vezes por dia	nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C _{min} ↑ 47% nevirapina C _{máx} ↑ 18% # darunavir: as concentrações foram consistentes com os dados existentes (↑ nevirapina resultado da inibição do CYP3A)	A associação de PREZISTA, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e nevirapina pode ser utilizada sem ajustes posológicos.
Rilpivirina 150 mg, uma vez por dia	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C _{min} ↑ 178% rilpivirina C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	A coadministração de PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir e rilpivirina pode ser utilizada sem ajustes posológicos.

<i>Inibidores da Protease (IPs) do VIH – sem coadministração adicional de uma dose baixa de ritonavir[†]</i>		
Atazanavir 300 mg, uma vez por dia	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{máx} ↓ 11% # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{máx} ↔</p> <p>Atazanavir: comparação de atazanavir/ritonavir 300/100 mg, uma vez por dia vs. atazanavir 300 mg, uma vez por dia em associação com darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia. em associação com atazanavir 300 mg, uma vez por dia.</p>	A associação de PREZISTA, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e atazanavir pode ser utilizada sem ajustes posológicos.
Indinavir 800 mg, duas vezes por dia	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{máx} ↔ # darunavir AUC ↑ 24% # darunavir C_{min} ↑ 44% # darunavir C_{máx} ↑ 11%</p> <p>Indinavir: comparação de indinavir/ritonavir 800/100 mg, duas vezes por dia vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com indinavir 800 mg, duas vezes por dia.</p>	Quando utilizado em coadministração com PREZISTA associado com uma dose baixa de ritonavir, em casos de intolerância, pode ser necessário um ajuste da dose de indinavir de 800 mg, duas vezes por dia, para 600 mg, duas vezes por dia.
Saquinavir 1.000 mg, duas vezes por dia	<p># darunavir AUC ↓ 26% # darunavir C_{min} ↓ 42% # darunavir C_{máx} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C_{min} ↓ 18% saquinavir C_{máx} ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: comparação de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg, duas vezes por dia vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com saquinavir 1.000 mg duas vezes por dia.</p>	Não se recomenda a coadministração de PREZISTA, associado com uma dose baixa de ritonavir, com saquinavir.

Inibidores da Protease (IPs) do VIH – com coadministração de uma dose baixa de ritonavir[‡]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{máx} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% [‡] darunavir C _{min} ↓ 51% [‡] darunavir C _{máx} ↓ 21% [‡]	Devido a uma diminuição de 40% na exposição de darunavir (AUC), não se estabeleceram doses de associação adequadas. Assim, está contraindicada a utilização concomitante de PREZISTA coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e o medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg, duas vezes por dia	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{máx} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{máx} ↓ 21% [‡] baseado nos valores de dose não normalizados	
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES CCR5		
Maraviroc 150 mg, duas vezes por dia	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{máx} ↑ 129% as concentrações de darunavir/ritonavir foram consistentes com os dados existentes.	A dose de maraviroc deve ser de 150 mg, duas vezes por dia quando coadministrado com PREZISTA coadministrado com uma dose baixa de ritonavir.
ANTAGONISTAS DOS ADRENORECEPTORES- α1		
Alfuzosina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que PREZISTA aumente as concentrações plasmáticas de alfuzosina (inibição do CYP3A)	A coadministração de PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3).
ANESTÉSICOS		
Alfentanilo	Não foi estudado. O metabolismo do alfentanilo é mediado via CYP3A, e como tal pode ser inibido pelo PREZISTA coadministrado com uma baixa dose de ritonavir.	O uso concomitante com PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir pode requerer uma redução da dose de alfentanilo e monitorização para os riscos de depressão respiratória prolongada ou retardada.
ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Lidocaina (sistémica) Mexiletina Propafenona	Não foi estudado. É expectável que PREZISTA aumente as concentrações plasmáticas destes antiarrítmicos (inibição do CYP3A e/ou CYP2D6).	É recomendada precaução e monitorização da concentração terapêutica, se disponível, quando estes antiarrítmicos são administrados concomitantemente com PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir.
Amiodarona Bepiridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina		PREZISTA coadministrado com uma baixa dose de ritonavir e amiodarona, bepiridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ou ranolazina é contraindicado. (ver secção 4.3).
Digoxina 0.4 mg dose única	digoxina AUC ↑ 61% digoxina C _{min} ND digoxina C _{máx} ↑ 29% (↑ digoxina resultado da provável inibição da gp-P)	Como a digoxina tem uma margem terapêutica estreita, recomenda-se prescrever inicialmente a dose mais baixa no caso da digoxina ser administrada a doentes sob terapêutica com darunavir/ritonavir. A dose de digoxina deve ser cuidadosamente titulada, a fim de se obter o efeito clínico desejado, enquanto se avalia o estado clínico global do indivíduo.

ANTIBIÓTICOS		
Claritromicina 500 mg, duas vezes por dia	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C _{min} ↑ 174% claritromicina C _{máx} ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↑ 1% # darunavir C _{máx} ↓ 17% Não se detetaram concentrações do metabolito 14-OH-claritromicina, quando associado com PREZISTA/ritonavir. (↑ claritromicina resultado da inibição do CYP3A e possível inibição da gp-P)	Deve ter-se precaução quando a claritromicina é associada com PREZISTA coadministrado com uma dose baixa de ritonavir. Para doentes com compromisso renal, a dose recomendada deve ser consultada no Resumo das Características do Medicamento da claritromicina.
ANTICOAGULANTE/INIBIDOR DA AGREGAÇÃO PLAQUETAR		
Apixabano Rivaroxabano	Não foi estudado. A coadministração de PREZISTA potenciado com uma baixa dose de ritonavir e estes anticoagulantes pode aumentar a concentração do anticoagulante. (inibição CYP3A e/ou da gp-P)	A administração de PREZISTA potenciado com um anticoagulante oral directo (ACOD) que seja metabolizado pelo CYP3A4 e transportado pela gp-P não é recomendada uma vez que pode levar a um risco aumentado de hemorragia.
Dabigatran etexilato Edoxabano	dabigatran etexilato (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dose única:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C _{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C _{max} ↑ 22%	Darunavir/ritonavir: A monitorização clínica e/ou a redução de dose do ACOD deve ser considerada quando um ACOD transportado pela gp-P mas não metabolizado pelo CYP3A4, incluindo o dabigatran etexilato e o edoxabano, é coadministrado com PREZISTA/ritonavir.
Ticagrelor	Com base em considerações teóricas, a administração concomitante de PREZISTA potenciado com ticagrelor pode aumentar as concentrações de ticagrelor (CYP3A e/ou inibição da glicoproteína P).	A administração concomitante de PREZISTA potenciado com ticagrelor é contraindicada (ver secção 4.3).
Clopidogrel	Não foi estudado. É esperado que a administração concomitante de clopidogrel com PREZISTA potenciado diminua a concentração plasmática do metabolito ativo de clopidogrel, que pode reduzir a atividade antiplaquetária do clopidogrel.	A administração concomitante de clopidogrel com PREZISTA potenciado não é recomendada. Recomenda-se a utilização de outros antiplaquetários não afetados pela inibição ou indução do CYP (ex.: prasugrel).
Varfarina	Não foi estudado. As concentrações de varfarina poderão ser afetadas quando coadministrada com darunavir com uma dose baixa de ritonavir.	Recomenda-se monitorização do Quociente Internacional Normalizado (INR) quando a varfarina é associada ao PREZISTA, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir.
ANTICONVULSIVANTES		
Fenobarbital Fenitoína	Não foi estudado. É esperado que o fenobarbital e a fenitoína diminuam as concentrações plasmáticas do darunavir e do seu fármaco-potenciador. (indutores das enzimas CYP450)	PREZISTA, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado em associação com estes medicamentos.

Carbamazepina 200 mg, duas vezes por dia	carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina C _{min} ↑ 54% carbamazepina C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Não são necessários ajustes na dose de PREZISTA/ritonavir. Se houver necessidade de associar PREZISTA/ritonavir e carbamazepina, os doentes devem ser monitorizados para potenciais acontecimentos adversos relacionados com a carbamazepina. As concentrações de carbamazepina devem ser monitorizadas e a sua dose deve ser titulada para uma resposta adequada. Com base nestes resultados, pode ser necessário reduzir a dose de carbamazepina em 25% a 50%, na presença de PREZISTA/ritonavir.
Clonazepam	Não foi estudado. A administração concomitante de clonazepam com PREZISTA potenciado pode aumentar as concentrações de clonazepam. (inibição do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente PREZISTA potenciado com clonazepam.
ANTIDEPRESSIVOS		
Paroxetina 20 mg uma vez por dia Sertralina 50 mg uma vez por dia Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina C _{min} ↓ 37% paroxetina C _{max} ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↓ 6% # darunavir C _{max} ↔ A utilização concomitante de PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir e estes antidepressivos pode aumentar as concentrações do antidepressivo. (inibição CYP2D6 e/ou da CYP3A)	Se os antidepressivos são coadministrados com PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir, a abordagem recomendada é uma titulação da dose do antidepressivo com base numa avaliação clínica da resposta antidepressiva. Além disso, os doentes a fazer uma dose estável destes antidepressivos, e que iniciaram tratamento com PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir devem ser monitorizados para resposta antidepressiva. Recomenda-se monitorização clínica e pode ser necessário ajuste de dose do antidepressivo caso estes antidepressivos sejam utilizados com PREZISTA coadministrado com uma baixa dose de ritonavir.
ANTIEMÉTICOS		
Domperidona	Não foi estudado.	É contraindicada a coadministração de PREZISTA potenciado com domperidona.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol	Não foi estudado. O ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas do voriconazol. (indutores das enzimas CYP450)	Voriconazol não deve ser coadministrado com PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, exceto se a avaliação da relação benefício/risco justificar a utilização de voriconazol.

Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Não foi estudado. PREZISTA pode aumentar as concentrações plasmáticas de antifúngicos e o posaconazol, isavuconazol, itraconazol ou fluconazol pode aumentar as concentrações de darunavir. (Inibição do CYP3A e da gp-P)	Recomenda-se precaução e monitorização clínica. Quando é necessária coadministração, a dose diária de itraconazol não deve exceder os 200 mg.
Clotrimazol	Não foi estudado. A utilização sistémica concomitante de clotrimazol e darunavir coadministrado em associação com uma dose baixa de ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou clotrimazol. darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (com base no modelo farmacocinético populacional)	
MEDICAMENTOS ANTIGOTA		
Colquicina	Não foi estudado. A utilização concomitante de colquicina e darunavir, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, pode aumentar a exposição à colquicina. (inibição do CYP3A e/ou da gp-P)	Recomenda-se uma redução da dose de colquicina ou a interrupção do tratamento com colquicina em doentes com função renal ou hepática normal, se necessitarem de tratamento com PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir. Em doentes com compromisso renal ou hepático, a colquicina com PREZISTA em associação com uma dose baixa de ritonavir está contraindicada (ver secções 4.3 e 4.4).
ANTIMALÁRICOS		
Arteméter/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 doses em 0, 8, 24, 36, 48 e 60 horas	arteméter AUC ↓ 16% arteméter C _{min} ↔ arteméter C _{max} ↓ 18% dihidroartemisinina AUC ↓ 18% dihidroartemisinina C _{min} ↔ dihidroartemisinina C _{max} ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina C _{min} ↑ 126% lumefantrina C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	A combinação de PREZISTA e arteméter/lumefantrina pode ser usada sem ajustes de dose; contudo, devido ao aumento da exposição da lumefantrina, a combinação deve ser utilizada com precaução.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	Não foi estudado. A rifapentina e a rifampicina são indutores potentes do CYP3A e foi demonstrado que provoca uma diminuição acentuada nas concentrações de outros inibidores da protease, o que pode resultar em falência virológica e desenvolvimento de resistências. (indutor das enzimas do CYP450). Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reações hepáticas com rifampicina.	A combinação de rifapentina e PREZISTA administrado concomitantemente com uma baixa dose de ritonavir não está recomendada. Está contraindicada a administração concomitante da associação terapêutica rifampicina e PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.3).

<p>Rifabutina 150 mg, uma vez em dias alternados</p>	<p>rifabutina AUC^{**} ↑ 55% rifabutina C_{min}^{**} ↑ ND rifabutina C_{máx}^{**} ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{máx} ↑ 39% ^{**} Soma das moléculas ativas da rifabutina (metabolitos da família da substância ativa + metabolito 25-<i>O</i>-desacetilo)</p> <p>O ensaio de interação demonstrou uma exposição sistémica diária comparável, para a rifabutina, entre o tratamento com 300 mg, uma vez por dia, sozinho e com 150 mg, uma vez em dias alternados, em associação com PREZISTA/ritonavir (600 mg/100 mg, duas vezes por dia) com um aumento de cerca de 10 vezes na exposição diária do metabolito ativo 25-<i>O</i>-desacetilo-rifabutina. Para além disso, a AUC da soma de todas as moléculas ativas da rifabutina (metabolitos da família da substância ativa + metabolito 25-<i>O</i>-desacetilo) aumentou 1,6 vezes, enquanto que a C_{máx} permaneceu comparável. Faltam ainda dados da comparação com uma dose de referência de 150 mg uma vez por dia. (A rifabutina é um indutor e substrato do CYP3A). Quando PREZISTA coadministrado com 100 mg de ritonavir foi coadministrado com rifabutina (150 mg uma vez em dias alternados) foi observado um aumento na exposição sistémica de darunavir.</p>	<p>Uma redução da dose da rifabutina para 75% da dose habitual de 300 mg/dia (isto é, rifabutina a 150 mg uma vez em dias alternados) e o aumento da monitorização dos acontecimentos adversos relacionados com a rifabutina justifica-se em doentes em tratamento com a associação com PREZISTA coadministrado com ritonavir. No caso de problemas de segurança, deve ser considerado um aumento adicional do intervalo entre as doses para a rifabutina e/ou monitorização dos níveis de rifabutina. No tratamento adequado da tuberculose em doentes infetados pelo VIH, deve ter-se em consideração as normas orientadoras oficiais. Com base no perfil de segurança de PREZISTA/ritonavir, este aumento de exposição ao darunavir na presença da rifabutina não implica um ajuste posológico para PREZISTA/ritonavir. Com base em modelos farmacocinéticos, esta redução da dose em 75% também é aplicável se os doentes receberem outras doses de rifabutina que não sejam a de 300 mg/dia.</p>
ANTINEOPLÁSTICOS		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolimus Irinotecano</p>	<p>Não foi estudado. É expectável que PREZISTA aumente as concentrações plasmáticas destes antineoplásicos. (Inibição do CYP3A)</p>	<p>As concentrações destes medicamentos podem ser aumentadas quando administrados concomitantemente com PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir, resultando num potencial aumento dos acontecimentos adversos habitualmente associados a estes medicamentos antineoplásicos. Recomenda-se precaução na associação de um destes agentes antineoplásicos com PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir.</p> <p>A utilização concomitante de everolimus ou irinotecano e PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir não está recomendada.</p>

ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		
Quetiapina	Não foi estudado. É expectável que PREZISTA aumente as concentrações plasmáticas destes antipsicóticos. (inibição do CYP3A)	A administração concomitante de PREZISTA/com uma baixa dose de ritonavir e quetiapina está contraindicada pois pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina. As concentrações aumentadas de quetiapina podem levar ao coma (ver secção 4.3).
Perfenazina Risperidona Tioridazina	Não foi estudado. É expectável que PREZISTA aumente as concentrações plasmáticas destes antipsicóticos. (inibição do CYP3A, CYP2D6 e/ou da gp-P)	Pode ser necessária uma redução de dose destes medicamentos, quando coadministrado com PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir.
Lurasidona Pimozida Sertindol		A administração concomitante de PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir e lurasidona, pimozida ou sertindol é contraindicada (ver secção 4.3).
β-BLOQUEADORES		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Não foi estudado. É expectável que PREZISTA aumente as concentrações plasmáticas destes β-bloqueadores. (inibição do CYP2D6)	Recomenda-se monitorização clínica quando PREZISTA é administrado concomitantemente com betabloqueadores. Deve ser considerada uma dose menor de betabloqueador.
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO		
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamilo	Não foi estudado. PREZISTA coadministrado com uma dose baixa de ritonavir é de esperar um aumento nas concentrações plasmáticas dos bloqueadores da entrada de cálcio (inibição do CYP3A e/ou CYP2D6).	Recomenda-se monitorização dos efeitos terapêuticos e reações adversas quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com PREZISTA, associado com uma dose baixa de ritonavir.

CORTICOSTEROIDES		
Corticosteroides principalmente metabolizados pelo CYP3A (incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona)	<p>Fluticasona: Num ensaio clínico onde foi administrado a indivíduos saudáveis, ritonavir 100 mg cápsulas, duas vezes ao dia, com 50 µg de propionato de fluticasona intranasal, 4 vezes ao dia e durante 7 dias, as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto os níveis intrínsecos de cortisol diminuíram aproximadamente 86% (intervalo de confiança de 90%, 82-89%). Quando a fluticasona é inalada, é esperado o aumento dos seus efeitos. Efeitos sistêmicos dos corticosteroides, incluindo a síndrome de Cushing ou supressão suprarrenal, foram notificados em doentes a receber ritonavir e fluticasona inalada ou administrada por via intranasal; Não são ainda conhecidos os efeitos do aumento da exposição sistémica da fluticasona, nos níveis plasmáticos do ritonavir.</p> <p>Outros corticosteroides: Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos podem ser aumentadas com a coadministração de PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir, resultando na redução das concentrações de cortisol sérico.</p>	<p>A utilização concomitante de PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir e corticosteroides (todas as vias de administração) que são metabolizados pelo CYP3A podem aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistêmicos dos corticosteroides incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal.</p> <p>A coadministração com corticosteroides metabolizados pelo CYP3A não é recomendada exceto se o potencial benefício para o doente for superior ao risco, neste caso os doentes deverão ser monitorizados relativamente aos efeitos sistêmicos dos corticosteroides.</p> <p>Devem ser considerados corticosteroides alternativos menos dependentes do metabolismo do CYP3A ex. beclometasona, particularmente para utilização a longo prazo.</p>
Dexametasona (sistémica)	Não foi estudado. A dexametasona pode reduzir a exposição ao darunavir. (indutor do CYP3A)	A dexametasona deve ser utilizada com precaução quando administrada em associação com PREZISTA coadministrada com uma dose baixa de ritonavir.
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA		
Bosentano	Não foi estudado. A utilização concomitante de bosentano e PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir pode aumentar a concentração plasmática de bosentano. É expectável que o bosentano diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou do seu fármaco-potenciador. (indução do CYP3A)	Quando administrado concomitantemente com PREZISTA e doses baixas de ritonavir, a tolerabilidade dos doentes ao bosentano deve ser monitorizada.
ANTIVÍRICOS DE AÇÃO DIRETA SOBRE O VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)		
<i>Inibidores da protease NS3-4^a</i>		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir pode aumentar a exposição ao grazoprevir. (inibição do CYP3A e OATP1B)	A utilização concomitante de PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir e elbasvir/grazoprevir é contraindicada (ver secção 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Tendo por base considerações teóricas, PREZISTA potenciado pode aumentar a exposição a glecaprevir e pibrentasvir. (inibição da gp-P, BCRP e/ou OATP1B1/3)	Não é recomendado o uso concomitante de PREZISTA potenciado com glecaprevir/pibrentasvir.

PRODUTOS À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Não foi estudado. É de esperar que o hipericão diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir. (indutor do CYP450)	PREZISTA, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado concomitantemente com produtos que contenham hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) (ver secção 4.3). Se um doente já estiver a tomar hipericão, interrompa a administração de hipericão e se possível, verifique a carga viral. A exposição ao darunavir (e também a exposição a ritonavir) pode aumentar ao interromper a administração do hipericão. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a interrupção do tratamento com o hipericão.
INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE		
Lovastatina Sinvastatina	Não foi estudado. É de esperar que a lovastatina e a sinvastatina apresentem aumentos marcados das concentrações plasmáticas quando coadministradas com PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir. (inibição do CYP3A)	O aumento das concentrações plasmáticas de lovastatina ou sinvastatina poderá causar miopatia, incluindo rabdomiólise. É contraindicada a utilização concomitante de PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, com lovastatina e sinvastatina (ver secção 4.3).
Atorvastatina 10 mg, uma vez por dia	atorvastatina AUC ↑ 3-4 vezes atorvastatina C _{min} ↑ ≈5.5-10 vezes atorvastatina C _{máx} ↑ ≈2 vezes # darunavir/ritonavir	Quando se pretende administrar atorvastatina com PREZISTA, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de atorvastatina de 10 mg, uma vez por dia. A dose de atorvastatina poderá ser gradualmente aumentada em função da resposta clínica.
Pravastatina 40 mg dose única	pravastatina AUC ↑ 81% [¶] pravastatina C _{min} ND pravastatina C _{máx} ↑ 63% [¶] um aumento até 5 vezes foi verificado num subgrupo limitado de indivíduos	Quando é necessário administrar pravastatina com PREZISTA em associação com uma dose baixa de ritonavir recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de pravastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.
Rosuvastatina 10 mg uma vez por dia	rosuvastatina AUC ↑ 48% rosuvastatina C _{máx} ↑ 144% baseado em resultados publicados com darunavir/ritonavir	Quando é necessário administrar rosuvastatina com PREZISTA em associação com uma dose baixa de ritonavir, recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de rosuvastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.
OUTROS AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS		
Lomitapida	Com base em considerações teóricas, é expectável que PREZISTA potenciado aumente a exposição da lomitapida quando coadministrado. (inibição do CYP3A)	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR- H₂		
Ranitidina 150 mg, duas vezes por dia	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{máx} ↔	PREZISTA coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, pode ser coadministrado com antagonistas do receptor-H ₂ sem necessidade de ajustes posológicos.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina Sirolímus Tacrolímus Everolímus	Não foi estudado. A exposição a estes imunossuppressores aumentará quando estes fármacos são coadministrados com PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir. (inibição do CYP3A)	Deve proceder-se à monitorização dos níveis terapêuticos do fármaco imunossupressor quando ocorrer esta coadministração. A administração concomitante de everolímus e PREZISTA coadministrado com uma baixa dose de ritonavir não está recomendada.
BETA AGONISTAS INALADOS		
Salmeterol	Não foi estudado. A utilização concomitante de salmeterol e darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, pode aumentar a concentração plasmática de salmeterol.	Não é recomendado o uso concomitante de salmeterol e PREZISTA administrado em associação com doses baixas de ritonavir. A associação com salmeterol pode resultar no aumento do risco de acontecimentos adversos cardiovasculares, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA A OPIÁCEOS		
Metadona Dose individual com intervalo de 55 mg a 150 mg, uma vez por dia	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C _{min} ↓ 15% R(-) metadona C _{máx} ↓ 24%	Não são necessários ajustes na dose de metadona, quando for iniciada a coadministração com PREZISTA /ritonavir. Contudo, poderá ser necessário aumentar a dose de metadona quando a administração concomitante tiver uma duração mais longa, devido à indução do metabolismo pelo ritonavir. Assim, recomenda-se monitorização clínica, uma vez que a terapêutica de manutenção poderá ter que ser ajustada, para alguns doentes.
Buprenorfina/naloxona 8/2 mg–16/4 mg, uma vez por dia	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{máx} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{máx} ↑ 36% naloxona AUC ↔ naloxona C _{min} ND naloxona C _{máx} ↔	Não foi estabelecida a relevância clínica do aumento dos parâmetros farmacocinéticos da norbuprenorfina. O ajuste posológico da buprenorfina poderá não ser necessário quando coadministrada com PREZISTA /ritonavir, mas é recomendada uma monitorização clínica cuidadosa dos sinais de toxicidade de opiáceos.

Fentanilo Oxicodona Tramadol	Com base em considerações teóricas, PREZISTA potenciado pode aumentar a concentração plasmática destes analgésicos (inibição do CYP2D6 e/ou do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente PREZISTA potenciado com estes analgésicos.
CONTRACETIVOS HORMONAIS		
Drospirenona Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg uma vez por dia)	Não foi estudado com darunavir/ritonavir.	Recomenda-se monitorização clínica quando PREZISTA é coadministrado com um medicamento contendo drospirenona devido ao potencial para hipercaliémia.
Etinilestradiol Noretisterona 35 µg/1 mg, uma vez por dia	etinilestradiol AUC ↓ 44% ^β etinilestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etinilestradiol C _{máx} ↓ 32% ^β noretisterona AUC ↓ 14% ^β noretisterona C _{min} ↓ 30% ^β noretisterona C _{máx} ↔ ^β ^β com darunavir/ritonavir	Devem utilizar-se medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando se coadministram contraceptivos contendo estrogénios com PREZISTA e uma dose baixa de ritonavir. Doentes a utilizar estrogénios como terapêutica hormonal de substituição devem ser monitorizados para deteção de sinais de deficiência de estrogénios.
ANTAGONISTA OPIOIDE		
Naloxegol	Não foi estudado.	A coadministração PREZISTA potenciado e naloxegol é contraindicada.
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE DE TIPO 5 (PDE-5)		
Para o tratamento da disfunção erétil Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Num ensaio de interação [#] , observou-se uma exposição sistémica comparável ao sildenafil após a administração de uma dose única de 100 mg de sildenafil isoladamente e de uma dose única de 25 mg de sildenafil coadministrada com PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir.	A combinação de avanafil e PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir está contraindicada (ver secção 4.3). Recomenda-se precaução ao utilizar outros inibidores da fosfodiesterase de tipo 5, para o tratamento da disfunção erétil, concomitantemente com PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir. Caso esteja indicada a utilização concomitante de PREZISTA, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, com sildenafil, vardenafil ou tadalafil, recomenda-se a administração de sildenafil numa dose única máxima de 25 mg em 48 horas, vardenafil numa dose única máxima de 2,5 mg dose em 72 horas ou tadalafil numa dose única máxima de 10 mg em 72 horas.

TRATAMENTO PARA A EJACULAÇÃO PRECOCE		
Dapoxetina	Não foi estudado.	A coadministração de PREZISTA potenciado com dapoxetina é contraindicada.
MEDICAMENTOS UROLÓGICOS		
Fesoterodina Solifenacina	Não foi estudado.	Utilizar com precaução. Monitorizar as reações adversas a fesoterodina ou solifenacina, pode ser necessária a redução de dose de fesoterodina ou de solifenacina.

Os estudos foram realizados com doses de darunavir mais baixas do que as recomendadas ou com dosagens diferentes (ver secção 4.2 Posologia)

† Não foi estabelecida a eficácia e segurança da utilização de PREZISTA com 100 mg de ritonavir e qualquer outro IP do VIH (por ex.: fosamprenavir e tipranavir) em doentes com VIH. De acordo com as atuais normas orientadoras de tratamento, não é geralmente recomendado o duplo tratamento com inibidores da protease.

‡ O estudo foi realizado com tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Regra geral, quando decidir utilizar um agente antirretroviral para o tratamento de uma infeção pelo VIH em mulheres grávidas e conseqüentemente, para reduzir o risco de transmissão vertical do VIH para o recém-nascido, os dados em animais, bem como a experiência clínica em mulheres grávidas devem ser tidos em consideração.

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre a evolução da gravidez com darunavir na mulher grávida. Os estudos realizados em animais não indicam efeitos nefastos diretos no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

PREZISTA, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial.

Amamentação

Desconhece-se se darunavir é excretado no leite humano. Os estudos realizados no rato demonstraram que darunavir é excretado no leite e doses elevadas (1.000 mg/kg/dia) causaram toxicidade da descendência.

Devido ao potencial para reações adversas em lactentes amamentados, as mulheres deverão ser aconselhadas a não amamentar se estiverem a ser tratadas com PREZISTA.

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, é recomendado que mulheres que vivem com VIH não amamentem.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de darunavir na fertilidade. Não foi demonstrado qualquer efeito de darunavir sobre o acasalamento ou a fertilidade em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de PREZISTA em associação com ritonavir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Foram, no entanto, referidos casos de tonturas em alguns doentes durante o tratamento com regimes contendo PREZISTA, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, pelo que se deverá ter presente este facto ao avaliar a capacidade do doente conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

Durante o programa de desenvolvimento clínico (N=2.613 indivíduos previamente tratados que iniciaram a terapêutica com PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia), 51,3% dos indivíduos tiveram pelo menos uma reação adversa. O tempo de tratamento total médio foi de 95,3 semanas. As reações adversas mais frequentemente relatadas nos ensaios clínicos e como notificações espontâneas são diarreia, náuseas, erupção cutânea, cefaleia e vômitos. As reações adversas graves mais frequentes são falência renal aguda, enfarte do miocárdio, síndrome inflamatória de reativação imunológica, trombocitopenia, osteonecrose, diarreia, hepatite e pirexia.

Na análise às 96 semanas, o perfil de segurança de PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia em indivíduos não submetidos a tratamento prévio foi semelhante ao observado para PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia em indivíduos previamente tratados, exceto para os casos de náusea, que foram observados mais frequentemente em indivíduos não submetidos a tratamento prévio. Tal foi devido aos casos de náusea de intensidade ligeira. Não foram identificadas novas questões de segurança na análise às 192 semanas em indivíduos não submetidos a tratamento prévio, nos quais a duração média de tratamento de PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, foi de 162,5 semanas.

Tabela de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgão (CSO) e categoria de frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e desconhecidos (a frequência não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis).

Reações adversas observadas com darunavir/ritonavir em ensaios clínicos e pós-comercialização

Classes de Sistemas de órgãos Categorias de frequência	Reação adversa
<i>Infeções e infestações</i>	
Pouco frequentes	herpes simplex
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Pouco frequentes	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
Raros	aumento do número de eosinófilos
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Pouco frequentes	síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária, hipersensibilidade (ao fármaco)
<i>Doenças endócrinas</i>	
Pouco frequentes	hipotireoidismo, aumento dos níveis sanguíneos da hormona estimuladora da tireoide
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Frequentes	diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
Pouco frequentes	gota, anorexia, diminuição do apetite, perda de peso, aumento de peso, hiperglicemia, resistência à insulina, diminuição da lipoproteína de densidade elevada, aumento do apetite, polidipsia, aumento dos níveis sanguíneos da desidrogenase láctica
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	Insónias

Pouco frequentes	depressão, desorientação, ansiedade, alterações do sono, sonhos anormais, pesadelos, diminuição da libido
Raros	estado confusional, alteração do humor, agitação
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	cefaleias, neuropatia periférica, tonturas
Pouco frequentes	letargia, parestesia, hipoestesia, disgeusia, perturbação da atenção, falta de memória, sonolência
Raros	síncope, convulsões, ageusia, perturbação do ritmo de sono
<i>Afeções oculares</i>	
Pouco frequentes	hiperemia conjuntival, olho seco
Raros	perturbação visual
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>	
Pouco frequentes	vertigens
<i>Cardiopatias</i>	
Pouco frequentes	enfarte do miocárdio, angina de peito, prolongamento do intervalo QT, taquicardia
Raros	enfarte agudo do miocárdio, bradicardia sinusal, palpitações
<i>Vasculopatias</i>	
Pouco frequentes	hipertensão, rubor
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	
Pouco frequentes	dispneia, tosse, epistaxis, irritação na garganta
Raros	rinorreia
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	diarreia
Frequentes	vômitos, náuseas, dor abdominal, aumento da amilase sanguínea, dispepsia, distensão abdominal, flatulência
Pouco frequentes	pancreatite, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, estomatite aftosa, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto abdominal, obstipação, aumento da lipase, eructação, disestesia oral,
Raros	estomatite, hematemese, queilite, lábio seco, língua saburrosa
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Frequentes	aumento da alanina aminotransferase
Pouco frequentes	hepatite, hepatite citolítica, esteatose hepática, hepatomegalia, aumento das transaminases, aumento da aspartato aminotransferase, aumento dos níveis sanguíneos da bilirrubina, aumento dos níveis sanguíneos da fosfatase alcalina, aumento da gama-glutamyltransferase
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Frequentes	erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa e pruriginosa), prurido
Pouco frequentes	angioedema, erupção cutânea generalizada, dermatite alérgica, urticária, eczema, eritema, hiperhidrose, sudorese noturna, alopecia, acne, pele seca, pigmentação ungueal

Raros	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dermatite seborreica, lesão da pele, xeroderma
Desconhecidos	necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Pouco frequentes	mialgia, osteonecrose, espasmos musculares, fraqueza muscular, artralgia, dor nas extremidades, osteoporose, aumento da creatinafosfoquinase sanguínea
Raros	rigidez musculoesquelética, artrite, rigidez nas articulações
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Pouco frequentes	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, nefrolitíase, aumento da creatinina sanguínea, proteinúria, bilirrubinúria, disúria, noctúria, polaquiúria
Raros	diminuição da depuração renal da creatinina
Raros	nefropatia por cristais [§]
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	
Pouco frequentes	disfunção erétil, ginecomastia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	astenia, fadiga
Pouco frequentes	pirexia, dor no peito, edema periférico, mal-estar, sentir-se quente, irritabilidade, dor
Raros	arrepios, sensação anormal, xerose

[§] reação adversa identificada num cenário pós-comercialização. De acordo com a diretriz no Resumo das Características do Medicamento (Revisão 2, setembro de 2009), a frequência desta reação adversa num cenário pós-comercialização foi determinada utilizando a "Regra de 3".

Descrição das reações adversas selecionadas

Erupção cutânea

Em ensaios clínicos, os casos de erupção cutânea foram majoritariamente ligeiros a moderados, ocorrendo frequentemente ao longo das primeiras quatro semanas de tratamento e resolvendo-se com a continuação do tratamento. Nos casos de reações cutâneas graves ver a respetiva advertência na secção 4.4.

Durante o programa de desenvolvimento clínico de raltegravir no tratamento de doentes previamente submetidos a terapêutica, a erupção cutânea, independentemente da causalidade, foi mais frequentemente observada com regimes contendo PREZISTA/ritonavir + raltegravir comparativamente com aqueles que continham PREZISTA/ritonavir sem raltegravir ou raltegravir sem PREZISTA/ritonavir. A erupção cutânea considerada pelo investigador como estando relacionada com o medicamento ocorreu em taxas semelhantes. As taxas de erupção cutânea ajustadas pela exposição (todas as causalidades) foram de 10,9, 4,2 e 3,8 por 100 doentes-ano (DA), respetivamente; e para as erupções cutâneas relacionadas com o medicamento foram de 2,4, 1,1 e 2,3 por 100 doentes-ano, respetivamente. As erupções cutâneas observadas em ensaios clínicos foram ligeiras a moderadas, em termos de gravidade, e não resultaram na descontinuação da terapêutica (ver secção 4.4).

Parâmetros metabólicos

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

Alterações musculoesqueléticas

Têm sido referidos casos de aumento dos níveis de creatina-fosfoquinase (CPK), mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise durante a utilização de inibidores da protease, particularmente em associação com NRTIs.

Foram descritos casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco reconhecidos, SIDA em estágio avançado ou longa exposição à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). Desconhece-se a sua frequência (ver secção 4.4).

Síndrome inflamatória de reativação imunológica

Em doentes com infeção pelo VIH com défice imunológico grave na altura da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc) poder-se-á desenvolver uma reação inflamatória a infeções oportunistas residuais ou assintomáticas. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Sangramento em doentes hemofílicos

Têm sido notificados casos de aumento espontâneo de hemorragias, em doentes hemofílicos, que tomam antirretrovirais, inibidores da protease (ver secção 4.4).

População pediátrica

A avaliação da segurança em doentes pediátricos é baseada nos dados de segurança de uma análise de 48 semanas de três ensaios de Fase II. Foram avaliadas as seguintes populações de doentes (ver secção 5.1):

- 80 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH-1, com idades entre os 6 e os 17 anos e com, pelo menos, 20 kg de peso corporal, que receberam tratamento com PREZISTA comprimidos com uma baixa dose de ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais.
- 21 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH-1, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 10 Kg a < 20 Kg (16 participantes com 15 Kg a < 20 Kg), que receberam tratamento com PREZISTA suspensão oral com uma baixa dose de ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais.
- 12 doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 sem TAR prévia, com idades entre os 12 e os 17 anos e com, pelo menos, 40 Kg de peso corporal, que receberam tratamento com PREZISTA comprimidos com uma baixa dose de ritonavir, uma vez por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 5.1).

O perfil de segurança global nestes doentes pediátricos foi semelhante ao observado na população adulta.

Outras populações especiais

Doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C

De entre 1.968 doentes previamente submetidos a terapêutica tratados com PREZISTA coadministrado com ritonavir, 600/100 mg, duas vezes ao dia, 236 estavam coinfectados com hepatite B ou C. Doentes coinfectados têm maior probabilidade de ter elevação das transaminases hepáticas, quer no início, quer durante o tratamento, do que os doentes sem hepatite viral crónica (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 mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

A experiência humana de sobredosagem aguda com PREZISTA, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir é limitada. Têm sido administradas a voluntários saudáveis, doses únicas até 3.200 mg da solução oral de darunavir isoladamente e até 1.600 mg da formulação em comprimidos de darunavir em associação com ritonavir, sem que se registassem reações sintomáticas adversas.

Não existe antídoto específico para a sobredosagem com PREZISTA. O tratamento da sobredosagem com PREZISTA consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Uma vez que o darunavir apresenta uma elevada ligação às proteínas, é improvável que a diálise seja benéfica na eliminação de uma quantidade considerável da substância ativa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para administração sistémica, inibidores da protease, código ATC: J05AE10.

Mecanismo de ação

O darunavir é um inibidor da dimerização e da atividade catalítica da protease do VIH-1 (K_D de $4.5 \times 10^{-12}M$). Inibe seletivamente a clivagem das poliproteínas do VIH, codificadas pelas poliproteínas Gag e Pol, em células infetadas pelo vírus, prevenindo assim a formação de partículas víricas infecciosas maduras.

Atividade antiviral *in vitro*

O darunavir demonstra atividade contra estirpes laboratoriais e isolados clínicos de VIH-1 e estirpes laboratoriais de VIH-2 em linhas de linfócitos T com infeção aguda, células mononucleares de sangue periférico humano e monócitos/macrófagos humanos, apresentando valores medianos de CE_{50} entre 1,2 e 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). O darunavir demonstra atividade antiviral *in vitro* contra um amplo painel de isolados primários de VIH-1 do grupo M (A, B, C, D, E, F, G) e do grupo O, apresentando valores de CE_{50} compreendidos entre $< 0,1$ e 4,3 nM.

Estes valores de CE_{50} são muito inferiores a 50% dos limites da concentração de toxicidade celular de 87 μM a $> 100 \mu M$.

Resistência

A seleção *in vitro* de vírus resistentes ao darunavir, a partir de estirpes do tipo selvagem do VIH-1, foi prolongada (> 3 anos). Os vírus selecionados não conseguiram desenvolver-se em presença de concentrações de darunavir superiores a 400 nM. Os vírus selecionados nestas condições, que apresentavam menor suscetibilidade ao darunavir (limites: 23 – 50 vezes), continham 2 a 4 substituições de aminoácidos no gene da protease. A suscetibilidade diminuída ao darunavir dos vírus emergentes na experiência de seleção não pode ser explicada pelo aparecimento dessas mutações da protease.

Os dados de ensaios clínicos obtidos a partir de doentes previamente submetidos a TAR (ensaio TITAN e a análise agrupada dos ensaios POWER 1, 2, e 3 e DUET 1 e 2) revelaram que a resposta virológica a PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir estava diminuída, quando 3 ou mais mutações associadas a resistência ao darunavir (MARs) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V e L89V) estavam presentes no nível basal ou quando estas mutações se desenvolviam durante o tratamento.

O aumento dos valores da CE_{50} (FC) de darunavir no nível basal foi associado a uma diminuição da resposta virológica. Foram identificados limites clínicos inferiores e superiores de 10 e 40. Os isolados

com valores iniciais de FC ≤ 10 são suscetíveis; isolados com FC > 10 até 40 diminuíram a suscetibilidade; isolados com FC > 40 são resistentes (ver resultados clínicos).

Isolados virais de doentes a receber PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, que apresentaram falência virológica devido a recaída e que eram suscetíveis ao tipranavir no nível basal, permaneceram suscetíveis ao tipranavir após o tratamento na grande maioria dos casos.

As taxas mais reduzidas de desenvolvimento de resistência ao VIH são observadas em doentes sem tratamento prévio com TAR, tratados pela primeira vez com darunavir em associação com outras TARs.

A tabela seguinte mostra a evolução das mutações da protease do VIH-1 e perda de suscetibilidade aos IPs, em situações de falência virológica no objetivo final, nos ensaios *ARTEMIS*, *ODIN* e *TITAN*.

	ARTEMIS Semana 192	ODIN Semana 48		TITAN Semana 48
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=343	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia N=296	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia N=298
Número total de falências virológicas ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Recaídas	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Indivíduos que nunca sofreram supressão	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Número de indivíduos com falência virológica e genótipos emparelhados no nível basal/ objetivo final desenvolvendo mutações ^b no objetivo final, n/N				
Mutações primárias (major) IP	0/43	1/60	0/42	6/28
RAMs IP	4/43	7/60	4/42	10/28
Número de indivíduos com falência virológica e fenótipos emparelhados no nível basal/ objetivo final, revelando perda de suscetibilidade aos IPs no objetivo final, comparativamente ao nível basal, n/N				
IP				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a Algoritmo TLOVR (tempo até à perda de resposta virológica). falência não virológica censurada baseado no ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml, exceto para *TITAN* (ARN do VIH-1 < 400 cópias/ml)

^b Listas IAS-USA

Resistência cruzada

A FC do darunavir foi menor que 10 para 90% de 3.309 isolados clínicos resistentes ao amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/ou tipranavir, demonstrando que os vírus resistentes à maioria dos IPs continuam a ser sensíveis ao darunavir.

Nas falências virológicas do ensaio *ARTEMIS* não foram observadas resistências cruzadas com outros IPs.

Resultados clínicos

Doentes adultos

Para resultados de ensaios clínicos em doentes sem tratamento prévio com TAR, consultar o Resumo das Características do Medicamento de PREZISTA 400 mg e 800 mg comprimidos ou 100 mg/ml suspensão oral.

A eficácia de PREZISTA 600 mg, duas vezes por dia, administrado em associação com 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia, em doentes previamente submetidos a TAR

A evidência da eficácia de PREZISTA administrado em associação com ritonavir (600/100 mg, duas vezes por dia), em doentes previamente submetidos a TAR fundamenta-se na análise às 96 semanas do ensaio de fase III *TITAN*, em doentes previamente submetidos a TAR, sem terapêutica prévia com lopinavir, na análise às 48 semanas do ensaio de fase III *ODIN* em doentes previamente submetidos a TAR, sem DRV-MARs, e na análise dos dados às 96 semanas dos ensaios de fase IIb, *POWER 1* e *2*, em doentes previamente submetidos a TAR, com elevados níveis de resistências aos IPs.

O *TITAN* é um ensaio aleatorizado, controlado, aberto de fase III, que compara PREZISTA administrado em associação com ritonavir (600/100 mg duas vezes por dia) *versus* lopinavir/ritonavir (400/100 mg duas vezes por dia) em doentes adultos infetados pelo VIH-1 previamente submetidos a TAR, sem tratamento prévio com lopinavir. Ambos os braços utilizaram um regime de suporte otimizado (OBR), consistindo em pelo menos 2 medicamentos antirretrovirais (NRTIs com ou sem NNRTIs).

O quadro seguinte apresenta os dados de eficácia da análise às 48 semanas do ensaio *TITAN*.

TITAN			
Resultados	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia + OBR N=297	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
Média da variação do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR (TLOVR - tempo para perda de resposta virológica).

^b Baseada numa aproximação normal da diferença na % de resposta

^c NC=F

Às 48 semanas, foi demonstrada não-inferioridade (na margem de não-inferioridade predefinida de 12%) na resposta virológica ao tratamento de PREZISTA/ritonavir, definida como a percentagem de doentes com níveis plasmáticos de ARN VIH-1 < 400 e < 50 cópias/ml, em ambas as populações IDT e EP. Estes resultados foram confirmados na análise às 96 semanas do ensaio *TITAN*, em que no braço de PREZISTA/ritonavir 60,4% dos doentes tiveram ARN VIH-1 < 50 cópias/ml às 96 semanas, em comparação com 55,2% no braço de lopinavir/rtv [diferença: 5,2%, IC 95% (-2,8; 13,1)].

ODIN é um ensaio aleatorizado, aberto, de fase III, que compara PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, *versus* PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, em doentes infetados com VIH-1 previamente submetidos a TAR, em que o teste diagnóstico de resistência genotípica revela não existir MARs ao darunavir (por exemplo V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), e ARN do VIH-1 > 1.000 cópias/ml, no nível basal. A análise de eficácia é baseada nas 48 semanas de tratamento (ver tabela abaixo). Ambos os grupos utilizaram um regime de suporte otimizado (OBR) de ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Resultados	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia + OBR N=296	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Valores iniciais de ARN do VIH-1 (cópias/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Valores iniciais número de células CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Com subtipo VIH-1			
Tipo B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tipo AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Outros ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Média da variação do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

^b Baseada numa aproximação normal da diferença na % de resposta

^c Subtipos A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, e CRF06_CPX

^d Diferença das médias

^e Última observação feita no seguimento da imputação

Às 48 semanas, a resposta virológica, definida como a percentagem de doentes com níveis plasmáticos de ARN de VIH-1 < 50 cópias/ml, em tratamento com PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, demonstrou não-inferioridade (na margem de não-inferioridade predefinida de 12%), quando comparado com PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, em ambas as populações IDT e EP.

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em doentes previamente submetidos a TAR, não deve ser usado em doentes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) ou ARN de VIH-1 ≥ 100.000 cópias/ml ou número de células CD4+ < 100 células x 10⁶/l (ver secções 4.2 e 4.4). Dados limitados estão disponíveis para doentes com VIH de subtipo diferente de B.

O **POWER 1** e o **POWER 2** são ensaios aleatorizados, controlados, que comparam PREZISTA administrado em associação com ritonavir (600/100 mg, duas vezes por dia) com um grupo controlo a receber um regime de IP(s) selecionado pelo investigador em doentes infetados pelo VIH-1, que falharam previamente mais do que um regime contendo 1 IP. Um OBR consistindo em, pelo menos, 2 NRTIs com ou sem enfuvirtida (ENF) foi usado em ambos os ensaios.

O quadro a seguir apresenta os dados de eficácia das análises realizadas às 48 semanas e às 96 semanas, dos ensaios agrupados **POWER 1** e **POWER 2**.

Dados agrupados do POWER 1 e do POWER 2						
Resultados	Semana 48			Semana 96		
	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia n=131	Controlo n=124	Diferença entre tratamentos	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia n=131	Controlo n=124	Diferença entre tratamentos
ARN de VIH-1 < 50 cópias/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
Alteração média do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

^b Imputação a LOCF (considerada a última observação efetuada).

^c Intervalos de confiança de 95%.

A análise dos dados durante 96 semanas de tratamento nos ensaios *POWER* mostrou eficácia antirretroviral e benefício imunológico mantido.

Dos 59 doentes que responderam com supressão viral completa (< 50 cópias/ml) na semana 48, 47 doentes (80% dos que responderam na semana 48) continuavam com supressão virológica completa na semana 96.

Genótipo ou fenótipo iniciais e resultados virológicos

O genótipo e a FC do darunavir no nível basal (mudança na suscetibilidade relativa para referência) demonstraram ser fatores preditivos do resultado virológico.

Proporção (%) de doentes com resposta (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml à semana 24) a PREZISTA administrado em associação com ritonavir (600/100 mg, duas vezes por dia) segundo genótipo inicial^a e valores iniciais da FC do darunavir e pela utilização de enfuvirtida (ENF): Segundo a análise dos ensaios POWER e DUET.

Resposta (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml à semana 24) %, n/N	Número de mutações no nível basal ^a				FC DRV no nível basal ^b			
	Todos os intervalos	0-2	3	≥ 4	Todos os intervalos	≤ 10	10-40	> 40
Todos os doentes	45% 455/1,014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1,014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Doentes sem utilização de/com experiência prévia com ENF ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Doentes com utilização de e sem experiência prévia com ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Número de mutações da lista de mutações associadas com uma diminuição da resposta a PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V ou L89V)

^b variação da EC₅₀ (FC)

^c “Doentes sem utilização de/com experiência prévia com ENF”, são doentes que não utilizaram ENF ou que utilizaram ENF, mas não pela primeira vez

^d “Indivíduos com utilização de e sem experiência prévia com ENF”, são doentes que utilizaram ENF pela primeira vez

Doentes pediátricos

Para obter os resultados dos ensaios clínicos realizados em doentes pediátricos sem TAR prévia com idades entre os 12 e 17 anos, ver o Resumo das Características do Medicamento de PREZISTA 400 mg e 800 mg comprimidos ou PREZISTA 100 mg/ml suspensão oral.

Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR com idades entre 6 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 20 Kg

O estudo DELPHI é um ensaio aberto de Fase II que avalia a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir, em 80 doentes pediátricos com idades entre os 6 e os 17 anos e com, pelo menos, 20 kg de peso corporal, infetados por VIH-1 e sujeitos previamente a TAR. Estes doentes receberam tratamento com PREZISTA/ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 4.2 para recomendações de dose por peso corporal). A resposta virológica foi definida como uma diminuição da carga viral plasmática, ARN do VIH, de pelo menos 1,0 log₁₀ em relação aos valores no nível basal.

Neste estudo, os doentes que estiveram em risco de descontinuar o tratamento devido à intolerância da solução oral de ritonavir (por exemplo, aversão ao sabor) foram autorizados a trocar para a formulação das cápsulas. Dos 44 doentes que estavam a tomar a solução oral de ritonavir, 27 trocaram para a formulação de 100 mg cápsulas e ultrapassaram a dose de ritonavir com base no peso corporal sem alterações observadas na segurança.

DELPHI	
Resultados à semana 48	PREZISTA/ritonavir N=80
ARN do VIH < 50 cópias/ml ^a	47,5% (38)
Alteração média do número de células CD4+ em relação aos valores no nível basal ^b	147

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR.

^b Aos doentes que não completaram o tratamento é imputada falência: aos doentes que suspenderam prematuramente o tratamento é imputada uma alteração igual a 0.

De acordo com o algoritmo TLOVR falência não virológica censurada, 24 (30,0%) doentes tiveram falência virológica dos quais 17 (21,3%) doentes tiveram recaída virológica e 7 (8,8%) doentes foram não respondedores.

Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR com idades entre os 3 e < 6 anos

A farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de PREZISTA/ritonavir duas vezes por dia em combinação com outros agentes antirretrovirais em 21 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH-1, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 10 Kg a < 20 Kg de peso corporal, foi avaliada num ensaio aberto de Fase II, **ARIEL**. Os doentes receberam um regime de tratamento baseado no seu peso corporal, duas vezes por dia, os doentes com 10 Kg a < 15 Kg receberam darunavir/rtv, 25/3 mg/kg, duas vezes por dia, e doentes com 15 Kg a < 20 Kg receberam darunavir/rtv, 375/50 mg, duas vezes por dia. Na semana 48, a resposta virológica, definida como a percentagem de doentes com carga viral plasmática < 50 cópias/ml de ARN do VIH, foi avaliada em 16 doentes pediátricos, com 15 Kg a < 20 Kg e em 5 doentes pediátricos com 10 Kg a < 15 Kg, a receber PREZISTA/ritonavir em combinação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 4.2 para recomendações de dose por peso corporal).

ARIEL		
Resultados à semana 48	PREZISTA/ritonavir	
	10 Kg a < 15 Kg N=5	15 Kg a < 20 Kg N=16
ARN do VIH < 50 cópias/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Alteração da percentagem de células CD4+ em relação aos valores do nível basal	4	4

Alteração média do número de células CD4+ em relação aos valores no nível basal ^b	16	241
--	----	-----

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR.

^b NC=F

Os dados de eficácia em doentes pediátricos com peso inferior a 15 Kg são limitados e não pode ser feita uma recomendação de dose.

Gravidez e pós-parto

Darunavir/ritonavir (600/100 mg duas vezes por dia ou 800/100 mg uma vez por dia) em combinação com um regime de base foi avaliado num ensaio clínico com 36 mulheres grávidas (18 em cada braço) durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez, e pós-parto. A resposta virológica foi preservada ao longo do período do estudo em ambos os braços. Não ocorreram transmissões de mãe para filho nos recém nascidos dos 31 indivíduos que permaneceram com tratamento antirretrovírico durante o parto. Não foram identificados novos acontecimentos de segurança clinicamente relevantes em comparação com o perfil de segurança já conhecido de darunavir/ritonavir em adultos infetados pelo VIH-1 (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Avaliaram-se as propriedades farmacocinéticas do darunavir, coadministrado com ritonavir, em voluntários saudáveis adultos e em doentes infetados por VIH-1. A exposição ao darunavir foi maior nos doentes infetados por VIH-1 do que em indivíduos saudáveis. O aumento da exposição ao darunavir em doentes infetados por VIH-1 comparativamente com indivíduos saudáveis poderá ser explicado pela presença de concentrações mais elevadas da α_1 glicoproteína ácida (AGPA) em doentes com infeção por VIH-1, resultando numa maior ligação do darunavir à AAG plasmática, e consequentemente, em maiores concentrações plasmáticas.

O darunavir é metabolizado principalmente pelo CYP3A. O ritonavir inibe o CYP3A, aumentando, assim, consideravelmente as concentrações plasmáticas do darunavir.

Absorção

O darunavir foi rapidamente absorvido após administração oral. A concentração plasmática máxima de darunavir, na presença de uma dose baixa de ritonavir, é geralmente atingida no período de 2,5-4,0 horas.

A biodisponibilidade oral absoluta de uma dose única de 600 mg de darunavir em monoterapia foi de aproximadamente 37%, aumentando para cerca de 82% na presença de 100 mg, duas vezes por dia, de ritonavir. O efeito de potenciação global da farmacocinética pelo ritonavir traduziu-se por um aumento de cerca de 14 vezes na exposição sistémica ao darunavir quando se administrou por via oral uma dose única de 600 mg de darunavir, em associação com ritonavir numa dose de 100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.4).

Quando administrado sem alimentos, a biodisponibilidade relativa do darunavir em presença de uma dose baixa de ritonavir é 30% inferior à registada quando o fármaco é administrado com alimentos. Consequentemente, PREZISTA comprimidos deve ser tomado com ritonavir e com alimentos. O tipo de alimentos não afeta a exposição ao darunavir.

Distribuição

A ligação do darunavir às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%. O darunavir liga-se principalmente à α_1 glicoproteína ácida plasmática.

Após administração intravenosa, o volume de distribuição de darunavir isolado foi de $88,1 \pm 59,0$ l (média \pm DP) e aumentou para $131 \pm 49,9$ l (média \pm DP), na presença de 100 mg de ritonavir, administrado duas vezes ao dia.

Biotransformação

As experiências *in vitro* com microssomas hepáticos humanos (HLMs) indicam que o darunavir sofre principalmente um metabolismo oxidativo. O darunavir é amplamente metabolizado pelo sistema CYP hepático e quase exclusivamente pela isoenzima CYP3A4. Um ensaio realizado com ¹⁴C-darunavir em voluntários saudáveis revelou que a maioria da radioatividade presente no plasma após uma dose única de 400/100 mg de darunavir com ritonavir foi devida ao fármaco original. Foram identificados pelo menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir no homem; todos estes metabolitos revelaram uma atividade pelo menos 10 vezes inferior à atividade do darunavir contra o VIH de tipo selvagem.

Eliminação

Após a administração de uma dose de 400/100 mg de ¹⁴C-darunavir com ritonavir, foram recuperados nas fezes e urina, respetivamente, cerca de 79,5% e 13,9% da dose de ¹⁴C-darunavir administrada. O darunavir inalterado correspondeu a cerca de 41,2% e 7,7% da dose administrada, detetada nas fezes e na urina, respetivamente. A semivida de eliminação terminal do darunavir foi de aproximadamente 15 horas quando associado ao ritonavir.

A depuração intravenosa do darunavir em monoterapia (150 mg) e em presença de uma dose baixa de ritonavir foi de 32,8 l/h e 5,9 l/h, respetivamente.

Populações especiais

População pediátrica

A farmacocinética de darunavir em associação com ritonavir administrado duas vezes por dia em 74 doentes pediátricos sujeitos previamente a TAR, com idades entre os 6 e os 17 anos e com pelo menos 20 kg de peso corporal demonstrou que as doses administradas de PREZISTA/ritonavir com base no peso corporal resultaram em exposições a darunavir comparáveis às observadas em adultos com as doses de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.2).

A farmacocinética de darunavir em combinação com ritonavir administrado duas vezes por dia em 14 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 15 Kg a < 20 Kg de peso corporal, mostrou que doses baseadas no peso corporal resultaram numa exposição de darunavir comparável à alcançada em adultos a receber PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes ao dia (ver secção 4.2).

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 12 doentes pediátricos sem TAR prévia, com idades entre os 12 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 Kg mostrou que PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, originou uma exposição de darunavir comparável à atingida nos adultos que receberam PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia. Assim, pode ser utilizada a mesma dose diária, de uma vez por dia, nos adolescentes previamente tratados com idades entre os 12 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 Kg sem mutações associadas a resistência ao darunavir (DRV-MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/l (ver secção 4.2).

* DRV-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 10 doentes pediátricos com experiência prévia em TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com peso corporal de 14 a < 20 Kg, mostrou que doses em função do peso corporal, originaram uma exposição de darunavir comparável à atingida nos adultos que receberam PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia (ver secção 4.2). Além disso, a modelagem farmacocinética e a simulação de exposições a darunavir em doentes pediátricos, em idades compreendidas entre os 3 e < 18 anos, confirmaram as exposições a darunavir conforme observado nos estudos clínicos e, permitiram a identificação dos regimes posológicos de PREZISTA/ritonavir, uma vez por dia, em função do peso corporal, para doentes pediátricos com pelo menos 15 kg de peso corporal, quer sem experiência prévia em TAR ou com experiência prévia em TAR sem mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/l (ver secção 4.2).

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

Idosos

Uma análise farmacocinética da população em doentes infetados por VIH revelou que a farmacocinética de darunavir não apresenta diferenças consideráveis nos limites etários avaliados (18 a 75 anos) de doentes com infeção por VIH (n=12, idade ≥ 65) (ver secção 4.4). Contudo, apenas dados limitados estavam disponíveis em doentes com mais de 65 anos de idade.

Sexo

Uma análise farmacocinética da população revelou que a exposição ao darunavir é ligeiramente superior (16,8%) nas mulheres com infeção por VIH do que nos homens. Esta diferença não é clinicamente relevante.

Compromisso renal

Os resultados de um estudo de equilíbrio de massas realizado com ¹⁴C-darunavir com ritonavir revelaram que cerca de 7,7% da dose administrada de darunavir são excretados na urina sob a forma inalterada.

Embora o darunavir não tenha sido estudado em doentes com compromisso renal, uma análise farmacocinética da população revelou que a farmacocinética do darunavir não foi significativamente afetada nos doentes com compromisso renal moderado (CrCl entre 30-60 ml/min., n=20) infetados por VIH (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

O darunavir é essencialmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Num estudo de dose múltipla com PREZISTA, administrado em associação com ritonavir (600/100 mg) duas vezes ao dia, foi demonstrado que as concentrações plasmáticas totais de darunavir, em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh, n=8) e moderado (Classe B de Child-Pugh, n=8), foram comparáveis com os parâmetros de indivíduos saudáveis. No entanto, as concentrações de darunavir não ligado foram aproximadamente 55% (Classe A de Child-Pugh) e 100% (Classe B de Child-Pugh) mais elevadas, respetivamente. Desconhece-se a importância clínica deste aumento, portanto, deve utilizar-se PREZISTA com cuidado em tais doentes. O efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética do darunavir não foi estudado (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Gravidez e pós-parto

A exposição a darunavir total e ritonavir após a toma de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia e darunavir 800/100 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico foi geralmente mais baixa durante a gravidez em comparação com o pós-parto. Contudo, para darunavir não ligado (i.e. livre), os parâmetros farmacocinéticos foram menos reduzidos durante a gravidez em comparação com o pós-parto, devido a um aumento da fração não ligada de darunavir durante a gravidez em comparação com o pós-parto.

Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto			
Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=12)^a	Terceiro trimestre de gravidez (n=12)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C_{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 para AUC_{12h}

Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto			
Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=17)	Terceiro trimestre de gravidez (n=15)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C_{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Em mulheres a receber darunavir/ritonavir 600/100 duas vezes por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intraindividuais de C_{max} , AUC_{12h} e C_{min} para darunavir total foram 28%, 26% e 26% inferiores, respectivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de C_{max} , AUC_{12h} e C_{min} para darunavir total foram 18%, 16% inferiores e 2% superiores, respectivamente, em comparação com pós-parto.

Em mulheres a receber darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intraindividuais de C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} para darunavir total foram 33%, 31% e 30% inferiores, respectivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} para darunavir total foram 29%, 32% e 50% inferior, respectivamente, em comparação com pós-parto.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram efetuados estudos de toxicologia animal, com níveis de exposição até aos níveis de exposição dos ensaios, utilizando darunavir em monoterapia, no ratinho, rato e cão, e em associação com ritonavir no rato e no cão.

Nos estudos de toxicologia de dose repetida realizados em ratinhos, ratos e cães, o tratamento com darunavir exerceu apenas efeitos limitados. Nos roedores, os órgãos alvo identificados foram o sistema hematopoiético, o sistema de coagulação sanguínea, o fígado e a tiroide. Foi observada uma redução variável, mas limitada, dos parâmetros relacionados com os eritrócitos, para além de aumento do tempo parcial da tromboplastina ativada.

Foram observadas alterações no fígado (hipertrofia dos hepatócitos, vacuolação, aumento das enzimas hepáticas) e na tiroide (hipertrofia folicular). No rato, a associação de darunavir com ritonavir conduziu a um pequeno aumento do efeito nos parâmetros da série eritroide, fígado e tiroide e aumento na incidência de fibrose dos ilhéus pancreáticos (apenas em ratos machos), quando comparado com o tratamento com darunavir isolado. No cão, não foram identificados achados de toxicidade major ou órgãos alvo até exposições equivalentes à exposição clínica correspondente à dose recomendada.

Num estudo efetuado no rato, o número de corpos luteínicos e implantações uterinas diminuíram, na presença de toxicidade materna. Contudo, não se observaram efeitos sobre o acasalamento ou fertilidade durante o tratamento com darunavir em doses máximas de 1.000 mg/kg/dia e com níveis de exposição inferiores (AUC – 0,5 vezes) aos registados no homem na dose clinicamente recomendada. Até aos mesmos níveis posológicos, não se detetou teratogenicidade no rato e no coelho tratados com darunavir em monoterapia nem no ratinho tratado em associação com ritonavir. Os níveis de exposição foram inferiores aos registados no homem com a dose clínica recomendada. Uma avaliação do desenvolvimento pré- e pós-natal no rato revelou que o darunavir, com e sem ritonavir, provocou uma redução transitória do aumento de peso corporal das crias pré-desmame e houve um pequeno atraso na abertura dos olhos e ouvidos. O darunavir em associação com ritonavir provocou uma redução do número de cachorros que demonstraram resposta ao 15º dia de aleitamento e reduziu a sobrevivência dos cachorros, no período de aleitamento. Estes efeitos podem ser indesejáveis à exposição dos cachorros ao fármaco, via leite e/ou toxicidade materna. A administração do darunavir em monoterapia ou em associação com ritonavir não afetou as funções após desmame. Foi observado um aumento da mortalidade e convulsões, em alguns ratos juvenis que receberam darunavir até aos 23

a 26 dias de idade. As exposições no plasma, fígado e cérebro foram consideravelmente maiores do que em ratos adultos após doses comparáveis em mg/kg entre os 5 e 11 dias de idade. Após o dia 23 de idade, a exposição foi comparável à dos ratos adultos. O aumento de exposição foi provável pelo menos em parte devida à imaturidade do sistema enzimático metabolizante de fármacos em ratos juvenis. Nenhuma mortalidade relacionada com o tratamento se observou em ratos juvenis que receberam doses de 1.000 mg/kg de darunavir (dose única) no dia 26 de idade ou com a dose de 500 mg/kg (dose repetida) do dia 23 ao dia 50 de idade e as exposições e perfis de toxicidade foram comparáveis aos observados em ratos adultos.

PREZISTA com dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado em doentes pediátricos com menos de 3 anos de idade, devido a incertezas nos graus de desenvolvimento da barreira hematoencefálica e das enzimas hepáticas no ser humano.

O potencial de carcinogenicidade do darunavir foi avaliado através da administração por intubação oral em ratinhos e ratos até 104 semanas. Foram administradas doses diárias de 150, 450 e 1.000 mg/kg aos ratinhos e de 50, 150 e 500 mg/kg aos ratos. Foram observados aumentos, relacionados com a dose, das incidências de adenomas e carcinomas hepatocelulares em machos e fêmeas de ambas as espécies. Verificou-se a ocorrência de adenomas das células foliculares da tiroide nos ratos machos. A administração de darunavir não provocou um aumento estatisticamente significativo na incidência de qualquer outro neoplasma benigno ou maligno em ratinhos ou ratos. Os tumores hepatocelulares e da tiroide observados em roedores são considerados de pouca relevância para o Homem. A administração repetida de darunavir em ratos causou indução das enzimas hepáticas microsossomais e aumentou a eliminação da hormona da tiroide, o que predispõe os ratos, mas não o Homem, a neoplasmas da tiroide. Nas doses testadas mais elevadas, as exposições sistémicas ao darunavir (baseadas na AUC) foram entre 0,4 e 0,7 vezes (ratinhos) e 0,7 e 1 vez (ratos) em relação às observadas no Homem, nas doses terapêuticas recomendadas.

Foram observadas alterações renais nos ratinhos (nefrose) e ratos (nefropatia crónica progressiva), após 2 anos de administração de darunavir a exposições iguais ou inferiores à do Homem.

O darunavir não foi mutagénico ou genotóxico na bateria de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo o ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames), aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste do micronúcleo *in vivo* no ratinho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

PREZISTA 75 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Sílica coloidal anidra

Crospovidona

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico – parcialmente hidrolisado

Macrogol 3350

Dióxido de titânio (E171)

Talco

PREZISTA 150 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Sílica coloidal anidra

Crospovidona

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico – parcialmente hidrolisado

Macrogol 3350

Dióxido de titânio (E171)

Talco

PREZISTA 600 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Sílica coloidal anidra

Crospovidona

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico – parcialmente hidrolisado

Macrogol 3350

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Amarelo *sunset* FCF (E110)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

PREZISTA 75 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de plástico de 160 ml, branco e opaco, de polietileno de alta densidade (HDPE) contendo 480 comprimidos com fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças.

Embalagem de um frasco.

PREZISTA 150 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de plástico de 160 ml, branco e opaco, de polietileno de alta densidade (HDPE) contendo 240 comprimidos com fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças.

Embalagem de um frasco.

PREZISTA 600 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de plástico de 160 ml, branco e opaco, de polietileno de alta densidade (HDPE) contendo 60 comprimidos com fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças.

Embalagem de um frasco.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

PREZISTA 75 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/06/380/002

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

Data da primeira autorização: 12 de fevereiro de 2007
Data da última renovação: 19 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

PREZISTA 400 mg comprimidos revestidos por película.
PREZISTA 800 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PREZISTA 400 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de darunavir (sob a forma de etanolato).

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido contém 0,834 mg do corante amarelo *sunset* FCF (E110).

PREZISTA 800 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir (sob a forma de etanolato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

PREZISTA 400 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película.

Comprimido de forma oval, cor de laranja claro, com 19,1 mm, com a inscrição “400MG” numa das faces e “TMC” na face oposta.

PREZISTA 800 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película.

Comprimido de forma oval, vermelho escuro, com 20,0 mm, com a inscrição “800” numa das faces e “T” na face oposta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

PREZISTA coadministrado com uma dose baixa de ritonavir é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento de doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1).

PREZISTA coadministrado com cobicistate é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana 1 (VIH-1) em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos, e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg) (ver secção 4.2).

PREZISTA 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser usado para obter regimes de dose adequados para o tratamento da infeção por VIH-1 em adultos e doentes pediátricos com idades a partir dos 3 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 Kg que:

- não tenham recebido terapêutica antirretroviral (TAR) prévia (ver secção 4.2).
- tenham sido previamente submetidos a TAR, que não tenham desenvolvido mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células $\times 10^6/l$. Quando se decide iniciar o tratamento com PREZISTA nos doentes previamente submetidos a TAR, o teste de genotipagem deve orientar a utilização de PREZISTA (ver secções 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um prestador de cuidados de saúde com experiência no tratamento da infeção pelo VIH. Após o início da terapêutica com PREZISTA, os doentes devem ser aconselhados a não alterar a dose, a forma de apresentação ou descontinuar o tratamento sem indicação do prestador de cuidados de saúde.

O perfil de interação do darunavir depende se o ritonavir ou o cobicistate são utilizados como potenciadores farmacocinéticos. O darunavir pode, portanto, ter diferentes contraindicações e recomendações para medicamentos concomitantes, dependendo se o composto é potenciado com ritonavir ou cobicistate (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Posologia

PREZISTA deve ser sempre administrado oralmente com cobicistate ou com uma dose baixa de ritonavir, como potenciador farmacocinético, e em associação com outros medicamentos antirretrovirais. Dever-se-á, conseqüentemente, consultar o Resumo das Características do Medicamento de cobicistate ou ritonavir, conforme apropriado, antes de instituir uma terapêutica com PREZISTA. O cobicistate não está indicado em regimes de duas vezes por dia ou na população pediátrica com menos de 12 anos, e com peso corporal menos de 40 kg.

PREZISTA está também disponível em suspensão oral para doentes incapazes de engolir PREZISTA comprimidos (por favor, consultar o Resumo das Características do Medicamento de PREZISTA suspensão oral).

Doentes adultos sem TAR prévia

O regime de dose recomendado é de 800 mg, uma vez por dia, administrada com cobicistate 150 mg, uma vez por dia, ou com ritonavir 100 mg, uma vez por dia, tomado com alimentos. PREZISTA 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser utilizado para obter um regime de 800 mg, uma vez por dia.

Doentes adultos previamente submetidos a TAR

Os regimes de dose recomendados são os seguintes:

- Nos doentes previamente submetidos a TAR, que não tenham desenvolvido mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células $\times 10^6/l$ (ver secção 4.1), pode ser utilizado um regime de dose de 800 mg, uma vez por dia, administrado com cobicistate 150 mg, uma vez por dia, ou ritonavir 100 mg, uma vez por dia e com alimentos. PREZISTA 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser utilizado para obter um regime de 800 mg, uma vez por dia.
- Em todos os outros doentes previamente submetidos a TAR ou no caso do teste de genotipagem do VIH-1 não estar disponível, o regime de dose recomendado é 600 mg, duas vezes por dia, tomado com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia e com alimentos. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de PREZISTA 100 mg/ml suspensão oral, 75 mg, 150 mg ou 600 mg comprimidos.

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

Doentes pediátricos sem TAR prévia (idades entre os 3 e 17 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 Kg):

O regime de dose recomendado é de 800 mg, uma vez por dia, com ritonavir 100 mg, uma vez por dia, e com alimentos ou 800 mg, uma vez por dia com cobicistate 150 mg, uma vez por dia, com alimentos (em doentes adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos). PREZISTA 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser utilizado para obter um regime de 800 mg, uma vez por dia. Ainda não foi estabelecida a dose de cobicistate a utilizar com PREZISTA, em crianças com menos de 12 anos de idade.

Doentes pediátricos submetidos previamente a TAR (idades entre os 3 e 17 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 Kg):

Ainda não foi estabelecida a dose de cobicistate a utilizar com PREZISTA, em crianças com menos de 12 anos de idade.

Os regimes de dose recomendados são os seguintes:

- Nos doentes previamente submetidos a TAR, sem DRV-MARs* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células x $10^6/l$ (ver secção 4.1), pode ser utilizada uma dose de 800 mg, uma vez por dia, administrado com ritonavir 100 mg, uma vez por dia e com alimentos ou 800 mg, uma vez por dia, com cobicistate 150 mg, uma vez por dia, com alimentos (em doentes adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos). PREZISTA 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser utilizado para obter um regime de 800 mg, uma vez por dia. Não foi estabelecida a dose de cobicistate a utilizar com PREZISTA, em crianças com menos de 12 anos de idade.
- Para todos os outros doentes previamente submetidos a TAR ou no caso de o teste de genotipagem do VIH-1 não estar disponível, o regime de dose recomendado consta do Resumo das Características do Medicamento de PREZISTA 100 mg/ml suspensão oral, 75 mg, 150 mg e 600 mg comprimidos.

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

Aconselhamento relativo à omissão de doses

Se uma dose diária de PREZISTA e/ou cobicistate ou ritonavir é omitida durante 12 horas após a hora em que habitualmente é tomado, deve recomendar-se ao doente que tome a dose prescrita de PREZISTA e cobicistate ou ritonavir, com alimentos, assim que for possível. Se é verificado que o doente não tomou a dose habitual passadas mais do que 12 horas sobre a hora recomendada da toma, o doente não deve tomar a dose omissa, e deve prosseguir com o esquema posológico inicial.

Esta recomendação baseia-se na semivida de darunavir na presença de cobicistate ou ritonavir e no intervalo de administração recomendado de aproximadamente 24 horas.

Se um doente vomitar dentro de 4 horas após a toma do medicamento, deve ser administrada outra dose de PREZISTA com cobicistate ou ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se um doente vomitar mais de 4 horas após a toma do medicamento, o doente não necessita de tomar outra dose de PREZISTA com cobicistate ou ritonavir até à próxima dose programada.

Populações especiais

Idosos

A informação disponível nesta população é limitada e, portanto, PREZISTA deve ser utilizado com precaução neste grupo etário (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

O darunavir é metabolizado pelo sistema hepático. Não é necessário efetuar ajuste na posologia em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh), no entanto PREZISTA deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Não existem dados de farmacocinética disponíveis em doentes com compromisso hepático grave. O compromisso hepático grave pode provocar um aumento da exposição ao darunavir e um agravamento do seu perfil de segurança. Assim, PREZISTA não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário efetuar ajustes posológicos para darunavir/ritonavir em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2). O cobicistate não foi estudado em doentes a receber diálise, pelo que não podem ser efetuadas recomendações para o uso de darunavir/cobicistate nestes doentes.

O cobicistate inibe a secreção tubular de creatinina e pode provocar aumentos ligeiros na creatinina sérica e diminuições ligeiras na depuração de creatinina. Assim, a utilização da depuração de creatinina como uma estimativa da capacidade de eliminação renal pode ser enganosa. O cobicistate, como potenciador farmacocinético de darunavir não deve, portanto, ser iniciado em doentes com depuração de creatinina inferior a 70 ml/min, se qualquer dos agentes coadministrados requerer ajuste de dose com base na depuração de creatinina: i.e. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato, fosfato ou succinato) ou adefovir dipovoxil.

Para mais informação sobre o cobicistate, consulte o Resumo das Características do Medicamento de cobicistate.

População pediátrica

PREZISTA não deve ser utilizado em crianças:

- com idade inferior a 3 anos, devido a questões de segurança (ver secções 4.4 e 5.3), ou
- com peso corporal inferior a 15 kg, visto que a dose para esta população não foi estabelecida com base num número suficiente de doentes (ver secção 5.1).

PREZISTA com cobicistate não deve ser utilizado em crianças com idades entre os 3 e os 11 anos com peso corporal < 40 kg, uma vez que a dose de cobicistate a ser utilizada não foi estabelecida para estas crianças (ver secções 4.4 e 5.3).

PREZISTA comprimidos de 400 e 800 mg não são adequados para esta população de doentes. Estão disponíveis outras formulações, ver o Resumo das Características do Medicamento de PREZISTA comprimidos de 75 mg, 150 mg, 600 mg e suspensão oral de 100 mg/ml.

Gravidez e pós-parto

Não é necessário ajuste de dose de darunavir/ritonavir durante a gravidez e pós-parto.

PREZISTA/ritonavir deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial (ver secções 4.4, 4.6 e 5.2).

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir (ver secções 4.4 e 5.2). Portanto, a terapêutica com PREZISTA/ cobicistate não deve ser iniciada durante a gravidez, e as mulheres que engravidem durante o tratamento com PREZISTA/cobicistate devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.4 e 4.6). PREZISTA/ritonavir pode ser considerado como alternativa.

Modo de administração

Os doentes devem ser instruídos a tomar PREZISTA com cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir até 30 minutos após terem terminado a refeição. O tipo de alimentos não afeta a exposição a darunavir (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

Tratamento concomitante com qualquer um dos seguintes medicamentos devido à redução prevista das concentrações plasmáticas de darunavir, ritonavir e cobicistate e, à potencial perda de efeito terapêutico (ver secções 4.4 e 4.5).

Aplicável ao darunavir potenciado com ritonavir ou cobicistate:

- O medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.5).
- Fortes indutores do CYP3A tais como a rifampicina e preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*). É expectável que a administração concomitante reduza as concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir e cobicistate, o que poderia levar à perda de efeito terapêutico e ao possível desenvolvimento de resistência (ver secções 4.4 e 4.5).

Aplicável ao darunavir potenciado com cobicistate, e não potenciado com ritonavir:

- O darunavir potenciado com cobicistate é mais sensível para a indução do CYP3A, do que darunavir potenciado com ritonavir. O uso concomitante com indutores fortes do CYP3A é contraindicado, uma vez que estes podem reduzir a exposição a cobicistate e a darunavir levando à perda de efeito terapêutico. Os indutores fortes do CYP3A incluem, por exemplo, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína (ver secções

O darunavir potenciado com ritonavir ou cobicistate inibe a eliminação das substâncias ativas cuja depuração está altamente dependente do CYP3A, resultando num aumento da exposição ao medicamento coadministrado. Portanto, o tratamento concomitante com esses medicamentos, para os quais as elevadas concentrações plasmáticas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais, está contraindicado (aplica-se a darunavir potenciado com ritonavir ou cobicistate). Estas substâncias ativas incluem por exemplo:

- alfuzosina
- amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina
- astemizol, terfenadina
- colquicina, quando utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal (ver secção 4.5)
- alcaloides da ergotamina (nomeadamente, di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprida
- dapoxetina
- domperidona
- naloxegol
- lurasidona, pimozida, quetiapina, sertindol (ver secção 4.5)
- triazolam, midazolam administrado por via oral (para midazolam administrado por via parentérica, ver precaução na secção 4.5)
- sildenafil - quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, avanafil
- sinvastatina, lovastatina e lomitapida (ver secção 4.5)
- ticagrelor (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Aconselha-se a avaliação regular da resposta virológica. No caso de falta ou perda da resposta virológica, devem ser realizados testes de resistência.

PREZISTA 400 mg ou 800 mg deve ser sempre administrado por via oral com cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir, como potenciador farmacocinético e em combinação com outros medicamentos antirretrovirais (ver secção 5.2). Antes de iniciar a terapêutica com PREZISTA, deve consultar o Resumo das Características do Medicamento de cobicistate ou ritonavir, conforme apropriado.

O aumento da dose de ritonavir em relação ao que é recomendado na secção 4.2, não afetou significativamente as concentrações de darunavir. Não é recomendada a alteração da dose de cobicistate ou ritonavir.

Darunavir liga-se predominantemente à $\alpha 1$ glicoproteína ácida. Esta ligação à proteína é dependente da concentração e indicativa da saturação da ligação. Portanto, o deslocamento da proteína de medicamentos altamente ligados à $\alpha 1$ glicoproteína ácida não pode ser excluído (ver secção 4.5).

Doentes previamente tratados com TAR – dose única diária

PREZISTA utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir, uma vez por dia, utilizado em doentes previamente tratados com TAR não deve ser usado em doentes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) ou ARN VIH-1 ≥ 100.000 cópias/ml ou número de células CD4+ < 100 células $\times 10^6/l$ (ver secção 4.2). Associações com regimes de base otimizados (OBRs) diferentes de ≥ 2 NRTIs não foram estudadas nesta população. Os

dados disponíveis para doentes com VIH-1 de outros subtipos que não o B são limitados (ver secção 5.1).

População pediátrica

Não é recomendada a utilização de PREZISTA em doentes pediátricos com menos de 3 anos de idade ou com menos de 15 Kg de peso corporal (ver secções 4.2 e 5.3).

Gravidez

PREZISTA/ritonavir deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial. Aconselha-se precaução em mulheres grávidas com tratamento concomitante que possa diminuir ainda mais a exposição a darunavir (ver secção 4.5 e 5.2).

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia durante o segundo e terceiro trimestres demonstrou resultar numa baixa exposição a darunavir com uma redução de aproximadamente 90% dos níveis de C_{min} (ver secção 5.2). Os níveis de cobicistate diminuem e podem não fornecer uma potenciação suficiente. A redução substancial da exposição a darunavir pode resultar numa falha virológica e num risco aumentado de transmissão da infeção por VIH da mãe para o filho. Portanto, a terapêutica com PREZISTA/cobicistate não deve ser iniciada durante a gravidez, e as mulheres que engravidem durante o tratamento com PREZISTA/cobicistate devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.2 e 4.6). PREZISTA administrado com baixas doses de ritonavir pode ser considerado como alternativa.

Idosos

Dada a informação limitada disponível sobre a utilização de PREZISTA em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, recomenda-se precaução na administração de PREZISTA em doentes idosos, considerando a maior frequência de casos de redução da função hepática e de doenças e outras terapêuticas concomitantes (ver secções 4.2 e 5.2).

Reações cutâneas graves

Durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir (N=3,063), têm sido relatadas reações cutâneas graves, que podem ser acompanhadas de febre e/ou elevação das transaminases, em 0,4% dos doentes. Têm sido notificados casos raros (< 0,1%) de DRESS (Erupção Cutânea com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos) e de síndrome de Steven-Johnson e, durante a experiência pós-comercialização, casos de necrose epidérmica tóxica e pustulose exantematosa aguda generalizada. PREZISTA/ritonavir deve ser imediatamente descontinuado se se desenvolverem sinais ou sintomas de reações cutâneas graves. Estes podem incluir mas não estão limitados a erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou das articulações, vesículas, lesões orais, conjuntivite, hepatite e/ou eosinofilia.

Em doentes já previamente submetidos a terapêutica, a erupção cutânea ocorreu mais frequentemente em doentes tratados com regimes contendo PREZISTA + raltegravir comparativamente aos doentes que foram tratados com PREZISTA sem raltegravir ou com raltegravir sem PREZISTA (ver secção 4.8).

O darunavir contém um grupo sulfonamida. PREZISTA deve ser utilizado com precaução em doentes com alergia à sulfonamida.

Hepatotoxicidade

Têm sido relatados casos de hepatite induzida por fármacos (p. ex. hepatite aguda, hepatite citolítica) com PREZISTA/ritonavir. Durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir (N=3,063), foram notificados casos de hepatite em 0,5% dos doentes a receber terapêutica antirretroviral combinada com PREZISTA/ritonavir. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica B ou C ativa, têm um risco aumentado para alterações da função hepática, incluindo reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, por favor, consulte a informação do produto relevante para estes medicamentos.

Devem ser realizadas análises laboratoriais apropriadas antes do início da terapêutica com PREZISTA utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir e os doentes devem ser monitorizados durante o tratamento. Deve ser considerada a monitorização do aumento de AST/ALT nos doentes com hepatite crónica subjacente, cirrose, ou em doentes que apresentem valores elevados das transaminases antes do tratamento, especialmente durante os primeiros meses de tratamento com PREZISTA utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir.

Se houver evidência de aparecimento ou agravamento de disfunção hepática (incluindo elevação clinicamente significativa das enzimas hepáticas e/ou sintomas, tais como fadiga, anorexia, náusea, icterícia, urina escura, sensibilidade do fígado, hepatomegalia) em doentes a tomar PREZISTA utilizado em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir, a interrupção ou suspensão do tratamento deve ser imediatamente considerada.

Doentes com condições clínicas coexistentes

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de PREZISTA não foram estabelecidas em doentes com alterações hepáticas graves, pelo que PREZISTA está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave. Devido a um aumento das concentrações plasmáticas de darunavir não ligado, PREZISTA deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromisso renal

Não são necessárias precauções especiais nem ajustes de dose de darunavir/ritonavir, em doentes com compromisso renal. Uma vez que o darunavir e o ritonavir apresentam uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, é improvável que sejam significativamente eliminados por hemodiálise ou por diálise peritoneal. Portanto, não são necessárias, nestes doentes, precauções especiais nem ajustes de dose (ver secções 4.2 e 5.2). O cobicistate não foi estudado em doentes a receber diálise, pelo que não podem ser efetuadas recomendações sobre a utilização de darunavir/cobicistate nestes doentes (ver secção 4.2).

O cobicistate demonstrou diminuir a depuração estimada da creatinina devido a inibição da secreção tubular de creatinina. Este deve ser tido em consideração se darunavir com cobicistate for administrado a doentes nos quais a depuração estimada da creatinina é utilizada para ajustes de doses de medicamentos administrados concomitantemente (ver secção 4.2 e o Resumo das Características do Medicamento de cobicistate).

Atualmente os dados disponíveis são insuficientes para determinar se a administração concomitante de disoproxil tenofovir e cobicistate está associada a um risco mais elevado de reações adversas renais, em comparação com regimes que incluam disoproxil tenofovir sem cobicistate.

Doentes hemofílicos

Tem sido referido aumento dos casos de hemorragia, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose, em doentes com hemofilia tipo A e B tratados com Inibidores da Protease (IPs). Em alguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos notificados, o tratamento com IPs foi mantido ou reinstituído quando houve suspensão da terapêutica. Tem sido sugerida a existência de uma relação causal, mas o mecanismo de ação não se encontra esclarecido. Os doentes hemofílicos deverão, portanto, estar informados sobre a possibilidade de se verificar aumento dos casos de hemorragia.

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.

Osteonecrose

Embora a etiologia seja considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave, índice de massa corporal elevado), foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença avançada pelo VIH e/ou longa exposição à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). Os doentes devem ser aconselhados a procurar conselho médico se tiverem dores nas articulações, rigidez nas articulações ou dificuldade nos movimentos.

Síndrome inflamatória de reconstituição imune

Em doentes com infeção pelo VIH com imunodepressão grave aquando do início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), poder-se-á desenvolver uma reação inflamatória a agentes patogénicos oportunistas em fase assintomática ou residual provocando situações clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações têm sido observadas nas primeiras semanas ou meses após a instituição da terapêutica antirretroviral combinada. São exemplos relevantes a retinite a citomegalovírus, as infeções sistémicas ou localizadas a micobactérias e a pneumonia causada pelo *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conhecido como *Pneumocystis carinii*). Deve proceder-se à avaliação de quaisquer sintomas inflamatórios e à instituição de terapêutica, quando necessário. Adicionalmente, foi observada a reativação de herpes simplex e herpes zoster, em ensaios clínicos com PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.8).

Interações medicamentosas

Dos estudos de interação, vários foram realizados com darunavir em doses mais baixas do que as recomendadas. Os efeitos nos medicamentos coadministrados podem desta forma estar subestimados e poderá ser necessário uma monitorização clínica da segurança. Para informação mais completa sobre interações com outros medicamentos, ver secção 4.5.

Potenciador farmacocinético e medicamentos concomitantes

O darunavir tem diferentes perfis de interação, dependendo se o composto é potenciado com ritonavir ou cobicistate:

- O darunavir potenciado com cobicistate é mais sensível para a indução do CYP3A: a utilização concomitante de darunavir/cobicistate e indutores fortes do CYP3A está por isso contraindicada (ver secção 4.3), e não é recomendada a utilização concomitante com indutores fracos a moderados do CYP3A (ver secção 4.5). A utilização concomitante de darunavir/ritonavir e darunavir/cobicistate com indutores fortes do CYP3A tais como lopinavir/ritonavir, rifampicina e produtos à base de plantas que contenham hipericão, *Hypericum perforatum*, é contraindicada (ver secção 4.5).
- Ao contrário de ritonavir, o cobicistate não tem efeito indutor sobre as enzimas ou as proteínas de transporte (ver secção 4.5). Se substituir o fármaco potenciador de ritonavir para cobicistate, é necessária precaução durante as duas primeiras semanas de tratamento com darunavir/cobicistate, especialmente se doses de quaisquer medicamentos administrados concomitantemente foram tituladas ou ajustadas durante a utilização de ritonavir como fármaco potenciador. Nestes casos, poderá ser necessária uma redução da dose do medicamento coadministrado.

A associação de efavirenz com PREZISTA potenciado pode resultar numa C_{min} subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com PREZISTA, deve ser usado um regime de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de PREZISTA 75 mg, 150 mg e 600 mg comprimidos (ver secção 4.5).

Interações medicamentosas fatais ou potencialmente fatais têm sido notificadas em doentes tratados com coliquina e fortes inibidores do CYP3A e da glicoproteína-P (gp-P; ver secções 4.3 e 4.5).

PREZISTA 400 mg comprimidos contém o corante amarelo *sunset* FCF (E110) que pode causar reações alérgicas.

PREZISTA 400 mg e 800 mg comprimidos contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O perfil de interação do darunavir pode variar dependendo se é utilizado o ritonavir ou o cobicistate como fármacos indutores. As recomendações dadas para a utilização concomitante de darunavir e outros medicamentos podem por isso variar dependendo se darunavir é potenciado com ritonavir ou com cobicistate (ver secções 4.3 e 4.4), e é também necessária precaução durante o primeiro tempo de tratamento, se se substituir o fármaco potenciador de ritonavir para cobicistate (ver secção 4.4).

Medicamentos que afetam a exposição darunavir (ritonavir como fármaco potenciador)

O darunavir e o ritonavir são metabolizados pelo CYP3A. É expectável que os medicamentos que induzem a atividade do CYP3A aumentem a depuração do darunavir e do ritonavir, o que resulta na diminuição das concentrações plasmáticas destes compostos, e consequentemente de darunavir, levando à perda de efeito terapêutico e ao desenvolvimento de possíveis resistências (ver secções 4.3 e 4.4). Entre os indutores do CYP3A que estão contraindicados incluem-se a rifampicina, o hipericão e o lopinavir.

A administração concomitante de darunavir e ritonavir com outros medicamentos que inibem o CYP3A pode diminuir a depuração de darunavir e de ritonavir, o que pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir. A administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A não é recomendada e é necessária precaução para as interações descritas na tabela de interação que se encontra abaixo (ex.: indinavir, antifúngicos azóis, tais como o clotrimazol).

Medicamentos que afetam a exposição a darunavir (cobicistate como fármaco potenciador)

O darunavir e o cobicistate são metabolizados pelo CYP3A, e a administração concomitante com indutores do CYP3A pode resultar em exposições plasmáticas subterapêuticas ao darunavir. O darunavir potenciado com cobicistate é mais sensível à indução do CYP3A, do que darunavir potenciado com ritonavir: a utilização concomitante de darunavir/cobicistate com medicamentos que sejam indutores fortes do CYP3A (ex.: hipericão, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) está contraindicada (ver secção 4.3). A administração concomitante de darunavir/cobicistate com indutores fracos a moderados do CYP3A (ex.: efavirenz, etravirina, nevirapina, fluticasona e bosentano) não é recomendada (ver tabela de interações abaixo).

À administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A, aplicam-se as mesmas recomendações independentemente de darunavir ser potenciado com ritonavir ou com cobicistate (ver secção acima).

Medicamentos que podem ser afetados por darunavir potenciado com ritonavir

O darunavir e o ritonavir são inibidores do CYP3A, do CYP2D6 e da gp-P. A coadministração de darunavir/ritonavir com fármacos que são principalmente metabolizados pelo CYP3A e/ou CYP2D6 ou transportados pela gp-P poderá potenciar ou prolongar os respetivos efeitos terapêuticos e reações adversas.

O darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não deve ser associado com medicamentos cuja depuração seja altamente dependente do CYP3A e para os quais a elevação das concentrações plasmáticas está associada a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais (margem terapêutica estreita) (ver secção 4.3).

A administração concomitante de darunavir potenciado com medicamentos que têm metabolitos ativos formados pelo CYP3A pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas desses metabolitos ativos, conduzindo a uma perda potencial do seu efeito terapêutico (consultar a tabela de interações abaixo).

O efeito global no aumento da farmacocinética pelo ritonavir foi de aproximadamente 14 vezes na exposição sistêmica de darunavir quando foi administrada, por via oral, uma dose única de 600 mg de darunavir em associação com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia. Portanto, darunavir só pode ser administrado em associação com um potenciador farmacocinético (ver secções 4.4 e 5.2).

Um estudo clínico que utilizou uma grande quantidade de medicamentos metabolizados pelos citocromos CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 demonstrou um aumento na atividade dos CYP2C9 e CYP2C19 e inibição da atividade do CYP2D6 na presença de darunavir/ritonavir, o que pode ser atribuído à presença de dose baixa de ritonavir. A administração concomitante de darunavir e ritonavir com medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP2D6 (tais como flecainida, propafenona, metoprolol), pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, que pode aumentar ou prolongar os seus efeitos terapêuticos e reações adversas. A administração concomitante de darunavir e ritonavir com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP2C9 (como a varfarina) e CYP2C19 (como a metadona), pode resultar numa diminuição da exposição sistêmica a esses medicamentos, que pode diminuir ou encurtar os seus efeitos terapêuticos.

Embora o efeito no CYP2C8 tenha sido apenas estudado *in vitro*, a administração concomitante de darunavir e ritonavir e medicamentos principalmente metabolizados pelo CYP2C8 (tais como, paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida), pode resultar numa diminuição na exposição sistêmica a tais medicamentos, o que pode diminuir ou encurtar os seus efeitos terapêuticos.

O ritonavir inibe os transportadores glicoproteína-P, OATP1B1 e OATP1B3 e a coadministração com substratos destes transportadores pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes compostos (ex.: dabigatrano etexilato, digoxina, estatinas e bosentano; consulte a tabela de interações abaixo).

Medicamentos que podem ser afetados por darunavir potenciado com cobicistate

As recomendações para darunavir potenciado com ritonavir são semelhantes às recomendações para darunavir potenciado com cobicistate, em relação a substratos do CYP3A4, CYP2D6, glicoproteína-P, OATP1B1 e OATP1B3 (ver contraindicações e recomendações apresentadas na secção anterior). O cobicistate 150 mg, administrado com darunavir 800 mg, uma vez por dia, melhora os parâmetros farmacocinéticos de darunavir de uma maneira comparável ao ritonavir (ver secção 5.2).

Ao contrário de ritonavir, o cobicistate não induz a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou UGT1A1. Para mais informações sobre cobicistate, consultar o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Tabela de interações

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Vários estudos de interação (indicados com # no quadro abaixo) foram realizados com doses mais baixas de darunavir do que as recomendadas ou com um diferente regime posológico (ver secção 4.2 Posologia). Os efeitos nos medicamentos coadministrados podem, assim, estar subestimados, podendo estar indicada a monitorização clínica de segurança.

O perfil de interação do darunavir depende se é utilizado o ritonavir ou o cobicistate como potenciador farmacocinético. Portanto, o darunavir pode ter diferentes recomendações para medicamentos concomitantes, dependendo se o composto é potenciado com ritonavir ou cobicistate. Não foram realizados estudos de interação de darunavir potenciado com cobicistate pelo que não aparecem na tabela. Aplicam-se as mesmas recomendações, a menos que especificamente indicado. Para mais informações sobre cobicistate, consultar o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Interações entre darunavir e ritonavir e medicamentos antirretrovirais e não-antirretrovirais estão descritos no quadro abaixo. A direção da seta para cada parâmetro farmacocinético é baseada num intervalo de confiança de 90% da relação geométrica média, sendo dentro (\leftrightarrow), abaixo (\downarrow) e acima (\uparrow) do intervalo de 80-125% (não determinado como “ND”).

Quando as recomendações são diferentes, é especificada na tabela abaixo qual o potenciador farmacocinético específico. Quando a recomendação é a mesma para PREZISTA quando coadministrado com uma dose baixa de ritonavir ou cobicistate, o termo "PREZISTA potenciado" é utilizado.

A lista abaixo de exemplos de interações fármaco-fármaco não é exaustiva e, como tal, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento de cada fármaco que é coadministrado com PREZISTA relativamente a via de metabolismo, vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem tomadas no que se refere à coadministração.

INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS		
Exemplos de medicamento por área terapêutica	Interação Alteração geométrica média (%)	Recomendações para coadministração
ANTIRRETROVIRAIS PARA O VIH		
<i>Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22% dolutegravir C_{24h} \downarrow 38% dolutegravir C_{max} \downarrow 11% darunavir \leftrightarrow * * Utilizando comparações de estudo cruzadas para dados farmacocinéticos históricos	PREZISTA potenciado e dolutegravir pode ser utilizado sem ajuste de dose.
Raltegravir	Alguns ensaios clínicos sugerem que raltegravir pode provocar uma redução moderada das concentrações plasmáticas de darunavir.	Atualmente, o efeito de raltegravir nas concentrações plasmáticas de darunavir não parece ser clinicamente relevante. PREZISTA potenciado e raltegravir podem ser utilizados sem ajustes de dose.
<i>Análogos nucleo(s)ídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)</i>		
Didanosina 400 mg, uma vez por dia	didanosina AUC \downarrow 9% didanosina C_{min} ND didanosina $C_{máx}$ \downarrow 16% darunavir AUC \leftrightarrow darunavir C_{min} \leftrightarrow darunavir $C_{máx}$ \leftrightarrow	PREZISTA potenciado e didanosina podem ser utilizados, sem ajustes posológicos. A didanosina é para ser administrada com o estômago vazio, por isso deve ser administrada 1 hora antes ou 2 horas depois da administração de PREZISTA potenciado, com alimentos.
Tenofovir disoproxil 245 mg, uma vez por dia \ddagger	tenofovir AUC \uparrow 22% tenofovir C_{min} \uparrow 37% tenofovir $C_{máx}$ \uparrow 24% #darunavir AUC \uparrow 21% #darunavir C_{min} \uparrow 24% #darunavir $C_{máx}$ \uparrow 16% (\uparrow tenofovir resultado do efeito no transporte MDR-1 nos túbulos renais)	A monitorização da função renal pode estar indicada quando PREZISTA potenciado é coadministrado com tenofovir disoproxil, particularmente em doentes com doença renal ou sistémica, ou em doentes medicados com agentes nefrotóxicos. PREZISTA coadministrado com cobicistate reduz a depuração da creatinina. Consulte a secção 4.4, se a depuração da creatinina for utilizada para ajuste da dose de tenofovir disoproxil.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	A dose recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida é 200/10 mg, uma vez por dia, quando utilizada com PREZISTA potenciado.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	Não foi estudado. Com base nas diferentes vias de eliminação dos outros NRTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, que são essencialmente excretados por via renal, e abacavir para os quais o metabolismo não é mediado pelo CYP450, não é previsível a ocorrência de interações medicamentosas entre estes fármacos e PREZISTA potenciado.	PREZISTA potenciado pode ser utilizado com este NRTI sem ajuste posológico. PREZISTA coadministrado com cobicistate reduz a depuração da creatinina. Consulte a secção 4.4, se a depuração da creatinina for utilizada para ajuste da dose de emtricitabina ou lamivudina.
Análogos não nucleo(s)tídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg, uma vez por dia	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{máx} ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↓ 31% # darunavir C _{máx} ↓ 15% (↑ efavirenz resultado da inibição do CYP3A) (↓ darunavir resultado da indução de CYP3A)	Está indicada a monitorização clínica para a toxicidade do sistema nervoso central, associada com o aumento na exposição ao efavirenz quando PREZISTA associado com uma dose baixa de ritonavir é coadministrado com efavirenz. A associação de efavirenz com PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, pode resultar numa C _{min} subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com PREZISTA/ritonavir, deve ser usado um regime de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.4). A coadministração de PREZISTA coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).
Etravirina 100 mg, duas vezes por dia	etravirina AUC ↓ 37% etravirina C _{min} ↓ 49% etravirina C _{máx} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{máx} ↔	A associação de PREZISTA coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e 200 mg de etravirina, duas vezes por dia, pode ser utilizada sem ajustes posológicos. A coadministração de PREZISTA coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).
Nevirapina 200 mg, duas vezes por dia	nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C _{min} ↑ 47% nevirapina C _{máx} ↑ 18% # darunavir: as concentrações foram consistentes com os dados existentes (↑ nevirapina resultado da inibição do CYP3A)	A associação de PREZISTA, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e nevirapina pode ser utilizada sem ajustes posológicos. A coadministração de PREZISTA coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).

Rilpivirina 150 mg, uma vez por dia	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C _{min} ↑ 178% rilpivirina C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	PREZISTA potenciado e rilpivirina podem ser utilizados sem ajustes posológicos.
<i>Inibidores da Protease (IPs) do VIH – sem coadministração adicional de uma dose baixa de ritonavir[†]</i>		
Atazanavir 300 mg, uma vez por dia	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{máx} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{máx} ↔ Atazanavir: comparação de atazanavir/ritonavir 300/100 mg, uma vez por dia vs. atazanavir 300 mg, uma vez por dia em associação com darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia. em associação com atazanavir 300 mg, uma vez por dia.	A associação de PREZISTA, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e atazanavir pode ser utilizada sem ajustes posológicos. PREZISTA coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requeira um fármaco potenciador, através da coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5).
Indinavir 800 mg, duas vezes por dia	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C _{min} ↑ 125% indinavir C _{máx} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C _{min} ↑ 44% #darunavir C _{máx} ↑ 11% Indinavir: comparação de indinavir/ritonavir 800/100 mg, duas vezes por dia vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com indinavir 800 mg, duas vezes por dia.	Quando utilizado em coadministração com PREZISTA associado com uma dose baixa de ritonavir, em casos de intolerância, pode ser necessário um ajuste da dose de indinavir de 800 mg, duas vezes por dia, para 600 mg, duas vezes por dia. PREZISTA coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requeira um fármaco potenciador, através da coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5).
Saquinavir 1.000 mg, duas vezes por dia	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C _{min} ↓ 42% #darunavir C _{máx} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C _{min} ↓ 18% saquinavir C _{máx} ↓ 6% Saquinavir: comparação de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg, duas vezes por dia vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg, duas vezes por dia. Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com saquinavir 1.000 mg duas vezes por dia.	Não se recomenda a coadministração de PREZISTA, associado com uma dose baixa de ritonavir, com saquinavir. PREZISTA coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requeira um fármaco potenciador, através da coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5).

Inibidores da Protease (IPs) do VIH – com coadministração de uma dose baixa de ritonavir[†]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{máx} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% [‡] darunavir C _{min} ↓ 51% [‡] darunavir C _{máx} ↓ 21% [‡]	Devido a uma diminuição de 40% na exposição de darunavir (AUC), não se estabeleceram doses de associação adequadas. Assim, está contraindicada a utilização concomitante de PREZISTA potenciado e o medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg, duas vezes por dia	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{máx} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{máx} ↓ 21% [‡] baseado nos valores de dose não normalizados	
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES CCR5		
Maraviroc 150 mg, duas vezes por dia	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{máx} ↑ 129% as concentrações de darunavir/ritonavir foram consistentes com os dados existentes.	A dose de maraviroc deve ser de 150 mg, duas vezes por dia quando coadministrado com PREZISTA potenciado.
ANTAGONISTAS DOS ADRENORECEPTORES- α1		
Alfuzosina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que PREZISTA aumente as concentrações plasmáticas de alfuzosina (inibição do CYP3A)	A coadministração de PREZISTA potenciado e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3).
ANESTÉSICOS		
Alfentanilo	Não foi estudado. O metabolismo do alfentanilo é mediado via CYP3A, e como tal pode ser inibido pelo PREZISTA potenciado.	O uso concomitante com PREZISTA potenciado pode requerer uma redução da dose de alfentanilo e monitorização para os riscos de depressão respiratória prolongada ou retardada.
ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistémica) Mexiletina Propafenona	Não foi estudado. É expectável que PREZISTA potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antiarrítmicos (inibição do CYP3A).	É recomendada precaução e monitorização da concentração terapêutica, se disponível, quando estes antiarrítmicos são administrados concomitantemente com PREZISTA potenciado.
Amiodarona Bepiridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina		A coadministração de PREZISTA potenciado e amiodarona, bepiridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ou ranolazina é contraindicada. (ver secção 4.3).
Digoxina 0.4 mg dose única	digoxina AUC ↑ 61% digoxina C _{min} ND digoxina C _{máx} ↑ 29% (↑ digoxina resultado da provável inibição da gp-P)	Como a digoxina tem uma margem terapêutica estreita, recomenda-se prescrever inicialmente a dose mais baixa no caso da digoxina ser administrada a doentes sob terapêutica com PREZISTA potenciado. A dose de digoxina deve ser cuidadosamente titulada, a fim de se obter o efeito clínico desejado, enquanto se avalia o estado clínico global do indivíduo.

ANTIBIÓTICOS		
Claritromicina 500 mg, duas vezes por dia	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C _{min} ↑ 174% claritromicina C _{máx} ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↑ 1% # darunavir C _{máx} ↓ 17% Não se detetaram concentrações do metabolito 14-OH-claritromicina, quando associado com PREZISTA/ritonavir. (↑ claritromicina resultado da inibição do CYP3A e possível inibição da gpP)	Deve ter-se precaução quando a claritromicina é associada com PREZISTA potenciado. Para recomendações de dose em doentes com compromisso renal, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento da claritromicina.
ANTICOAGULANTE/INIBIDOR DA AGREGAÇÃO PLAQUETAR		
Apixabano Rivaroxabano	Não foi estudado. A coadministração de PREZISTA potenciado, com estes anticoagulantes pode aumentar a concentração do anticoagulante, que pode levar a um risco hemorrágico aumentado. (CYP3A e/ou inibição da gp-P)	A administração de PREZISTA potenciado com um anticoagulante oral directo (ACOD) que seja metabolizado pelo CYP3A4 e transportado pela gp-P não é recomendada uma vez que pode levar a um risco aumentado de hemorragia.
Dabigatrano etexilato Edoxabano	dabigatrano etexilato (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dose única:</u> dabigatrano AUC ↑ 72% dabigatrano C _{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia:</u> dabigatrano AUC ↑ 18% dabigatrano C _{max} ↑ 22% <u>darunavir/cobicistate 800/150 mg dose única:</u> dabigatrano AUC ↑ 164% dabigatrano C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia:</u> dabigatrano AUC ↑ 88% dabigatrano C _{max} ↑ 99%	Darunavir/ritonavir: A monitorização clínica e/ou a redução de dose do ACOD deve ser considerada quando um ACOD transportado pela gp-P mas não metabolizado pelo CYP3A4, incluindo o dabigatrano etexilato e o edoxabano, é coadministrado com PREZISTA/ritonavir. Darunavir/cobicistate: São necessárias monitorização clínica e redução de dose quando um ACOD transportado pelo gp-P mas não metabolizado pelo CYP3A4, incluindo o dabigatrano etexilato e o edoxabano, é coadministrado com PREZISTA/cobicistate.
Ticagrelor	Com base em considerações teóricas, a administração concomitante de PREZISTA potenciado com ticagrelor pode aumentar as concentrações de ticagrelor (CYP3A e/ou inibição da glicoproteína P).	A administração concomitante de PREZISTA potenciado com ticagrelor é contraindicada (ver secção 4.3).
Clopidogrel	Não foi estudado. É esperado que a administração concomitante de clopidogrel com PREZISTA potenciado diminua a concentração plasmática do metabolito ativo de clopidogrel, que pode reduzir a atividade antiplaquetária do clopidogrel.	A administração concomitante de clopidogrel com PREZISTA potenciado não é recomendada. Recomenda-se a utilização de outros antiplaquetários não afetados pela inibição ou indução do CYP (ex.: prasugrel).
Varfarina	Não foi estudado. As concentrações de varfarina poderão ser afetadas quando coadministrada com PREZISTA potenciado.	Recomenda-se monitorização do Quociente Internacional Normalizado (INR) quando a varfarina é associada ao PREZISTA potenciado.

ANTICONVULSIVANTES		
Fenobarbital Fenitoína	Não foi estudado. É esperado que o fenobarbital e a fenitoína diminuam as concentrações plasmáticas do darunavir e o seu fármaco potenciador. (indutores das enzimas CYP450)	PREZISTA, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado em associação com estes medicamentos. A utilização destes medicamentos com PREZISTA/cobicistate é contraindicada (ver secção 4.3).
Carbamazepina 200 mg, duas vezes por dia	carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina C _{min} ↑ 54% carbamazepina C _{máx} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{máx} ↔	Não são necessários ajustes na dose de PREZISTA/ritonavir. Se houver necessidade de associar PREZISTA/ritonavir e carbamazepina, os doentes devem ser monitorizados para potenciais acontecimentos adversos relacionados com a carbamazepina. As concentrações de carbamazepina devem ser monitorizadas e a sua dose deve ser titulada para uma resposta adequada. Com base nestes resultados, pode ser necessário reduzir a dose de carbamazepina em 25% a 50%, na presença de PREZISTA/ritonavir. A utilização de carbamazepina com PREZISTA coadministrado com cobicistate é contraindicada (ver secção 4.3).
Clonazepam	Não foi estudado. A administração concomitante de clonazepam com PREZISTA potenciado pode aumentar as concentrações de clonazepam. (inibição do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente PREZISTA potenciado com clonazepam.

ANTIDEPRESSIVOS		
<p>Paroxetina 20 mg uma vez por dia</p> <p>Sertralina 50 mg uma vez por dia</p> <p>Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona</p>	<p>paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina C_{min} ↓ 37% paroxetina C_{max} ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C_{min} ↓ 49% sertralina C_{max} ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↓ 6% # darunavir C_{max} ↔</p> <p>Em contraste com os dados com PREZISTA/ritonavir, PREZISTA/cobicistate pode aumentar as concentrações plasmáticas destes antidepressivos (inibição CYP2D6 e/ou do CYP3A).</p> <p>A utilização concomitante de PREZISTA potenciado, com estes antidepressivos pode aumentar as concentrações do antidepressivo. (inibição CYP2D6 e/ou da CYP3A)</p>	<p>Se os antidepressivos são coadministrados com PREZISTA potenciado, a abordagem recomendada é uma titulação da dose do antidepressivo com base numa avaliação clínica da resposta antidepressiva. Além disso, os doentes a fazer uma dose estável destes antidepressivos, e que iniciaram tratamento com PREZISTA potenciado devem ser monitorizados para resposta antidepressiva.</p> <p>Recomenda-se monitorização clínica e pode ser necessário ajuste de dose do antidepressivo caso estes antidepressivos sejam utilizados com PREZISTA potenciado.</p>
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina	Não foi estudado. Tendo por base considerações teóricas, é expectável que PREZISTA coadministrado com cobicistate aumente as concentrações plasmáticas de metformina. (inibição do MATE1)	Recomenda-se monitorização do doente e ajuste da dose de metformina em doentes que estão a tomar PREZISTA coadministrado com cobicistate. (não aplicável para PREZISTA coadministrado com ritonavir)
ANTIEMÉTICOS		
Domperidona	Não foi estudado.	A coadministração de PREZISTA potenciado com domperidona é contraindicada.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol	Não foi estudado. O ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas do voriconazol. (indutores das enzimas CYP450) As concentrações de voriconazol podem aumentar ou diminuir quando coadministrado com PREZISTA coadministrado com cobicistate. (inibição de enzimas do CYP450)	Voriconazol não deve ser coadministrado com PREZISTA potenciado, exceto se a avaliação da relação benefício/risco justificar a utilização de voriconazol.

Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Não foi estudado. PREZISTA potenciado pode aumentar as concentrações plasmáticas de antifúngicos e o posaconazol, isavuconazol, itraconazol ou o fluconazol podem aumentar as concentrações de darunavir. (Inibição do CYP3A e ou da gp-P)	Recomenda-se precaução e monitorização clínica. Quando é necessária coadministração, a dose diária de itraconazol não deve exceder os 200 mg.
Clotrimazol	Não foi estudado. A utilização sistémica concomitante de clotrimazol e PREZISTA potenciado pode aumentar as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou clotrimazol. darunavir AUC24h ↑ 33% (com base no modelo farmacocinético populacional)	
MEDICAMENTOS ANTIGOTA		
Colquicina	Não foi estudado. A utilização concomitante de colquicina e PREZISTA potenciado, pode aumentar a exposição à colquicina. (inibição do CYP3A e da gp-P)	Recomenda-se uma redução da dose de colquicina ou a interrupção do tratamento com colquicina em doentes com função renal ou hepática normal, se necessitarem de tratamento com PREZISTA potenciado. Para doentes com compromisso renal ou hepático, a colquicina com PREZISTA potenciado é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.4).
ANTIMALÁRICOS		
Arteméter/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 doses em 0, 8, 24, 36, 48 e 60 horas	arteméter AUC ↓ 16% arteméter C _{min} ↔ arteméter C _{max} ↓ 18% dihidroartemisinina AUC ↓ 18% dihidroartemisinina C _{min} ↔ dihidroartemisinina C _{max} ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina C _{min} ↑ 126% lumefantrina C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	A combinação de PREZISTA potenciado e arteméter/lumefantrina pode ser usada sem ajustes de dose; contudo, devido ao aumento da exposição da lumefantrina, a combinação deve ser utilizada com precaução.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	Não foi estudado. A rifapentina e a rifampicina são indutores potentes do CYP3A e foi demonstrado que provoca uma diminuição acentuada nas concentrações de outros inibidores da protease, o que pode resultar em falência virológica e desenvolvimento de resistências. (indutor das enzimas do CYP450). Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reações hepáticas com rifampicina.	A combinação de rifapentina e PREZISTA potenciado não está recomendada. Está contraindicada a administração concomitante da associação terapêutica rifampicina e PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.3).

<p>Rifabutina 150 mg, uma vez em dias alternados,</p>	<p>rifabutina AUC** ↑ 55% rifabutina C_{min}** ↑ ND rifabutina C_{máx}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{máx} ↑ 39% ** Soma das moléculas ativas da rifabutina (metabolitos da família da substância ativa + metabolito 25-<i>O</i>-desacetilo)</p> <p>O ensaio de interação demonstrou uma exposição sistémica diária comparável, para a rifabutina, entre o tratamento com 300 mg, uma vez por dia, sozinho e com 150 mg, uma vez em dias alternados, em associação com PREZISTA/ritonavir (600 mg/100 mg, duas vezes por dia) com um aumento de cerca de 10 vezes na exposição diária do metabolito ativo 25-<i>O</i>-desacetilo-rifabutina. Para além disso, a AUC da soma de todas as moléculas ativas da rifabutina (metabolitos da família da substância ativa + metabolito 25-<i>O</i>-desacetilo) aumentou 1,6 vezes, enquanto que a C_{máx} permaneceu comparável.</p> <p>Faltam ainda dados da comparação com uma dose de referência de 150 mg uma vez por dia.</p> <p>(A rifabutina é um indutor e substrato do CYP3A). Quando PREZISTA coadministrado com 100 mg de ritonavir foi coadministrado com rifabutina (150 mg uma vez em dias alternados) foi observado um aumento na exposição sistémica de darunavir.</p>	<p>Uma redução da dose da rifabutina para 75% da dose habitual de 300 mg/dia (isto é, rifabutina a 150 mg uma vez em dias alternados) e o aumento da monitorização dos acontecimentos adversos relacionados com a rifabutina justifica-se em doentes em tratamento com a associação PREZISTA coadministrado com ritonavir. No caso de problemas de segurança, deve ser considerado um aumento adicional do intervalo entre as doses para a rifabutina e/ou monitorização dos níveis de rifabutina.</p> <p>No tratamento adequado da tuberculose em doentes infetados pelo VIH, deve ter-se em consideração as normas orientadoras oficiais.</p> <p>Com base no perfil de segurança de PREZISTA/ritonavir, este aumento de exposição ao darunavir na presença da rifabutina não implica um ajuste posológico para PREZISTA/ritonavir.</p> <p>Com base em modelos farmacocinéticos, esta redução da dose em 75% também é aplicável se os doentes receberem outras doses de rifabutina que não sejam a de 300 mg/dia.</p> <p>A coadministração de PREZISTA coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).</p>
ANTINEOPLÁSTICOS		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolímus Irinotecano</p>	<p>Não foi estudado. É expectável que PREZISTA potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antineoplásicos. (Inibição do CYP3A)</p>	<p>As concentrações destes medicamentos podem ser aumentadas quando administrados concomitantemente com PREZISTA potenciado, resultando num potencial aumento dos acontecimentos adversos habitualmente associados a estes medicamentos antineoplásicos. Recomenda-se precaução na associação de um destes agentes antineoplásicos com PREZISTA potenciado.</p> <p>A utilização concomitante de everolímus ou irinotecano e PREZISTA potenciado não está recomendada.</p>

ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		
Quetiapina	Não foi estudado. É expectável que PREZISTA potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antipsicóticos. (Inibição do CYP3A)	A administração concomitante de PREZISTA potenciado e quetiapina está contraindicada pois pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina. As concentrações aumentadas de quetiapina podem levar ao coma (ver secção 4.3).
Perfenazina Risperidona Tioridazina Lurasidona Pimozida Sertindol	Não foi estudado. É expectável que PREZISTA potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antipsicóticos. (inibição do CYP3A, CYP2D6 e/ou da gp-P)	Pode ser necessária uma redução de dose destes medicamentos, quando coadministrado com PREZISTA potenciado. A administração concomitante de PREZISTA potenciado com lurasidona, pimozida ou sertindol é contraindicada (ver secção 4.3).
β-BLOQUEADORES		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Não foi estudado. É expectável que PREZISTA potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes β-bloqueadores. (inibição do CYP2D6)	Recomenda-se monitorização clínica quando PREZISTA potenciado é administrado concomitantemente com betabloqueadores. Deve ser considerada uma dose menor de betabloqueador.
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO		
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamilo	Não foi estudado. É expectável que PREZISTA potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes bloqueadores dos canais de cálcio. (inibição do CYP3A e/ou CYP2D6).	Recomenda-se monitorização dos efeitos terapêuticos e reações adversas quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com PREZISTA potenciado.
CORTICOSTEROIDES		
Corticosteroides principalmente metabolizados pelo CYP3A (incluindo betametasona, Budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona)	Fluticasona: Num ensaio clínico onde foi administrado a indivíduos saudáveis, ritonavir 100 mg cápsulas, duas vezes ao dia, com 50 µg de propionato de fluticasona intranasal, 4 vezes ao dia e durante 7 dias, as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto os níveis intrínsecos de cortisol diminuíram aproximadamente 86% (intervalo de confiança de 90%, 82-89%). Quando a fluticasona é inalada, é esperado o aumento dos seus efeitos. Efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo a síndrome de Cushing ou supressão suprarrenal, foram notificados em doentes a receber ritonavir e fluticasona inalada ou administrada por via intranasal; Não são ainda conhecidos os efeitos do aumento da exposição sistémica da fluticasona, nos níveis plasmáticos do ritonavir. Outros corticosteroides: Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos podem ser aumentadas com a coadministração de PREZISTA potenciado, resultando na redução das concentrações de cortisol sérico.	A utilização concomitante de PREZISTA potenciado e corticosteroides (todas as vias de administração) que são metabolizados pelo CYP3A podem aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistémicos dos corticosteroides incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal. A coadministração com corticosteroides metabolizados pelo CYP3A não é recomendada exceto se o potencial benefício para o doente for superior ao risco, neste caso os doentes deverão ser monitorizados relativamente aos efeitos sistémicos dos corticosteroides. Devem ser considerados corticosteroides alternativos menos dependentes do metabolismo do CYP3A ex. beclometasona, particularmente para utilização a longo prazo.

Dexametasona (sistémica)	Não foi estudado. A dexametasona pode reduzir a exposição ao darunavir. (indutor do CYP3A)	A dexametasona deve ser utilizada com precaução quando administrada em associação com PREZISTA potenciado.
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA		
Bosentano	Não foi estudado. A utilização concomitante de bosentano e PREZISTA potenciado pode aumentar a concentração plasmática de bosentano. É expectável que o bosentano diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou do seu fármaco potenciador. (indução do CYP3A)	Quando administrado concomitantemente com PREZISTA e doses baixas de ritonavir, a tolerabilidade dos doentes ao bosentano deve ser monitorizada. A coadministração de PREZISTA coadministrado com cobicistate e bosentano não está recomendada.
ANTIVÍRICOS DE AÇÃO DIRETA SOBRE O VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)		
Inibidores da protease NS3-4^a		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA potenciado pode aumentar a exposição ao grazoprevir. (inibição do CYP3A e OATP1B)	A utilização concomitante de PREZISTA potenciado e elbasvir/grazoprevir é contraindicada (ver secção 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Tendo por base considerações teóricas, PREZISTA potenciado pode aumentar a exposição a glecaprevir e pibrentasvir. (inibição da gp-P, BCRP e/ou OATP1B1/3)	Não é recomendado o uso concomitante de PREZISTA potenciado com glecaprevir/pibrentasvir.
PRODUTOS À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Não foi estudado. É de esperar que o hipericão diminua as concentrações plasmáticas de darunavir ou o seu fármaco potenciador. (indutor do CYP450)	PREZISTA potenciado não deve ser utilizado concomitantemente com produtos que contenham hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) (ver secção 4.3). Se um doente já estiver a tomar hipericão, interrompa a administração de hipericão e se possível, verifique a carga viral. A exposição ao darunavir (e também a exposição a ritonavir) pode aumentar ao interromper a administração do hipericão. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a interrupção do tratamento com o hipericão.
INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE		
Lovastatina Sinvastatina	Não foi estudado. É de esperar que a lovastatina e a sinvastatina apresentem aumentos marcados das concentrações plasmáticas quando coadministradas com PREZISTA potenciado. (inibição do CYP3A)	O aumento das concentrações plasmáticas de lovastatina ou sinvastatina poderá causar miopatia, incluindo rabdomiólise. É contraindicada a utilização concomitante de PREZISTA potenciado, com lovastatina e sinvastatina (ver secção 4.3).
Atorvastatina 10 mg, uma vez por dia	atorvastatina AUC ↑ 3-4 vezes atorvastatina C _{min} ↑ ≈5.5-10 vezes atorvastatina C _{máx} ↑ ≈2 vezes #darunavir/ritonavir atorvastatina AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatina C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvastatina C _{min} ND ^Ω ^Ω com darunavir/cobicistate 800/150 mg	Quando se pretende administrar atorvastatina com PREZISTA potenciado, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de atorvastatina de 10 mg, uma vez por dia. A dose de atorvastatina poderá ser gradualmente aumentada em função da resposta clínica.

Pravastatina 40 mg dose única	pravastatina AUC ↑ 81% [¶] pravastatina C _{min} ND pravastatina C _{máx} ↑ 63% [¶] um aumento até 5 vezes foi verificado num subgrupo limitado de indivíduos	Quando é necessário administrar pravastatina com PREZISTA potenciado recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de pravastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.
Rosuvastatina 10 mg uma vez por dia	rosuvastatina AUC ↑ 48% ^{¶¶} rosuvastatina C _{máx} ↑ 144% ^{¶¶} ^{¶¶} baseado em resultados publicados com darunavir/ritonavir rosuvastatina AUC ↑ 93% [§] rosuvastatina C _{máx} ↑ 277% [§] rosuvastatina C _{min} ND [§] [§] com darunavir/cobicistate 800/150 mg	Quando é necessário administrar rosuvastatina com PREZISTA potenciado recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de rosuvastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.
OUTROS AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS		
Lomitapida	Com base em considerações teóricas, é expectável que PREZISTA potenciado aumente a exposição da lomitapida quando coadministrado. (inibição do CYP3A)	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR- H₂		
Ranitidina 150 mg, duas vezes por dia	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C _{min} ↔ [#] darunavir C _{máx} ↔	PREZISTA potenciado, pode ser coadministrado com antagonistas do receptor-H ₂ sem necessidade de ajustes posológicos.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina Sirolímus Tacrolímus Everolímus	Não foi estudado. A exposição a estes imunossuppressores aumentará quando estes fármacos são coadministrados com PREZISTA potenciado. (inibição do CYP3A)	Deve proceder-se à monitorização dos níveis terapêuticos do fármaco imunossupressor quando ocorrer esta coadministração. A administração concomitante de everolímus e PREZISTA potenciado não está recomendada.
BETA AGONISTAS INALADOS		
Salmeterol	Não foi estudado. A utilização concomitante de salmeterol e darunavir potenciado pode aumentar a concentração plasmática de salmeterol.	Não é recomendado o uso concomitante de salmeterol e PREZISTA potenciado. A associação com salmeterol pode resultar no aumento do risco de acontecimentos adversos cardiovasculares, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA A OPIÁCEOS		
Metadona Dose individual com intervalo de 55 mg a 150 mg, uma vez por dia	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C _{min} ↓ 15% R(-) metadona C _{máx} ↓ 24% Em contraste, PREZISTA/cobicistate pode aumentar as concentrações plasmáticas da metadona (ver RCM do cobicistate).	Não são necessários ajustes na dose de metadona, quando for iniciada a coadministração com PREZISTA potenciado. Contudo, poderá ser necessário ajustes de dose de metadona quando a administração concomitante tiver uma duração mais longa. Assim, recomenda-se monitorização clínica, uma vez que a terapêutica de manutenção poderá ter que ser ajustada, para alguns doentes.

Buprenorfina/naloxona 8/2 mg–16/4 mg, uma vez por dia	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{máx} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{máx} ↑ 36% naloxona AUC ↔ naloxona C _{min} ND naloxona C _{máx} ↔	Não foi estabelecida a relevância clínica do aumento dos parâmetros farmacocinéticos da norbuprenorfina. O ajuste posológico da buprenorfina poderá não ser necessário quando coadministrada com PREZISTA potenciado, mas é recomendada uma monitorização clínica cuidadosa dos sinais de toxicidade de opiáceos.
Fentanilo Oxicodona Tramadol	Com base em considerações teóricas, PREZISTA potenciado pode aumentar a concentração plasmática destes analgésicos (inibição do CYP2D6 e/ou do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente PREZISTA potenciado com estes analgésicos.
CONTRACETIVOS HORMONAIS		
Drospirenona Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg uma vez por dia) Etinilestradiol Noretisterona 35 µg/1 mg, uma vez por dia	drospirenona AUC ↑ 58% ^ε drospirenona C _{min} ND ^ε drospirenona C _{máx} ↑ 15% ^ε etinilestradiol AUC ↓ 30% ^ε etinilestradiol C _{min} ND ^ε etinilestradiol C _{máx} ↓ 14% ^ε ^ε com darunavir/cobicistate etinilestradiol AUC ↓ 44% ^β etinilestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etinilestradiol C _{máx} ↓ 32% ^β noretisterona AUC ↓ 14% ^β noretisterona C _{min} ↓ 30% ^β noretisterona C _{máx} ↔ ^β ^β com darunavir/ritonavir	Recomenda-se monitorização clínica quando PREZISTA é coadministrado com um medicamento contendo drospirenona devido ao potencial para hipercalemia. Devem utilizar-se medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando se coadministram contraceptivos contendo estrogénios com PREZISTA potenciado. Doentes a utilizar estrogénios como terapêutica hormonal de substituição devem ser monitorizados para deteção de sinais de deficiência de estrogénios.
ANTAGONISTA OPIOIDE		
Naloxegol	Não foi estudado.	A coadministração de PREZISTA potenciado e naloxegol é contraindicada.
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE DE TIPO 5 (PDE-5)		
Para o tratamento da disfunção erétil Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Num ensaio de interação [#] , observou-se uma exposição sistémica comparável ao sildenafil após a administração de uma dose única de 100 mg de sildenafil isoladamente e de uma dose única de 25 mg de sildenafil coadministrada com PREZISTA com uma dose baixa de ritonavir.	A combinação de avanafil e PREZISTA potenciado está contraindicada (ver secção 4.3). Recomenda-se precaução ao utilizar outros inibidores da fosfodiesterase de tipo 5, para o tratamento da disfunção erétil, concomitantemente com PREZISTA potenciado. Caso esteja indicada a utilização concomitante de PREZISTA potenciado, com sildenafil, vardenafil ou tadalafil, recomenda-se a administração de sildenafil numa dose única máxima de 25 mg em 48 horas, vardenafil numa dose única máxima de 2,5 mg dose em 72 horas ou tadalafil numa dose única máxima de 10 mg em 72 horas.

<p>Para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar</p> <p>Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Não foi estudado. A utilização de sildenafil ou tadalafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar concomitantemente com PREZISTA potenciado, pode aumentar a concentração plasmática de sildenafil ou tadalafil. (inibição do CYP3A)</p>	<p>Não foi estabelecida uma dose segura e eficaz de sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar administrado em associação com PREZISTA potenciado. Há um potencial para o aumento de acontecimentos adversos associados ao sildenafil (incluindo perturbações visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope). Portanto, é contraindicada a administração de PREZISTA potenciado e sildenafil, quando usado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3). Não é recomendada a administração de tadalafil, para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, em associação com PREZISTA potenciado.</p>
INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES		
<p>Omeprazol 20 mg, uma vez por dia</p>	<p>#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{máx} ↔</p>	<p>PREZISTA potenciado, pode ser coadministrado com inibidores da bomba de protões sem necessidade de ajustes posológicos.</p>
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
<p>Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parentérico) Zolpidem</p> <p>Midazolam (oral) Triazolam</p>	<p>Não foi estudado. Os sedativos /hipnóticos são extensivamente metabolizados pelo CYP3A. A coadministração com PREZISTA potenciado pode causar um aumento significativo na concentração destes medicamentos.</p> <p>Se midazolam parentérico é coadministrada com PREZISTA potenciado, pode causar um grande aumento na concentração desta benzodiazepina. Os dados da utilização concomitante de midazolam parentérico com outros inibidores da protease sugerem um possível aumento de 3- 4 vezes nos níveis plasmáticos de midazolam.</p>	<p>Recomenda-se monitorização clínica quando PREZISTA potenciado é administrado concomitantemente com estes sedativos/hipnóticos, devendo ser considerada uma dose mais baixa destes sedativos/hipnóticos.</p> <p>Se o midazolam parentérico for administrado concomitantemente com PREZISTA potenciado, tal deve ser realizado numa unidade de cuidados intensivos ou em condições equivalentes, que assegurem monitorização clínica rigorosa e atenção médica apropriada em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve considerar-se um ajuste da dose de midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.</p> <p>A administração concomitante de PREZISTA com midazolam oral ou triazolam é contraindicada (ver secção 4.3).</p>
TRATAMENTO PARA A EJACULAÇÃO PRECOCE		
<p>Dapoxetina</p>	<p>Não foi estudado.</p>	<p>A coadministração de PREZISTA potenciado com dapoxetina é contraindicada.</p>

MEDICAMENTOS UROLÓGICOS		
Fesoterodina Solifenacina	Não foi estudado.	Utilizar com precaução. Monitorizar as reações adversas a fesoterodina ou solifenacina, pode ser necessária a redução de dose de fesoterodina ou de solifenacina.

Os estudos foram realizados com doses de darunavir mais baixas do que as recomendadas ou com dosagens diferentes (ver secção 4.2 Posologia)

† Não foi estabelecida a eficácia e segurança da utilização de PREZISTA com 100 mg de ritonavir e qualquer outro IP do VIH (por ex.: (fos)amprenavir e tipranavir) em doentes com VIH. De acordo com as atuais normas orientadoras de tratamento, não é geralmente recomendado o duplo tratamento com inibidores da protease.

‡ O estudo foi realizado com tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Regra geral, quando decidir utilizar um agente antirretroviral para o tratamento de uma infeção pelo VIH em mulheres grávidas e conseqüentemente, para reduzir o risco de transmissão vertical do VIH para o recém-nascido, os dados em animais, bem como a experiência clínica em mulheres grávidas devem ser tidos em consideração.

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre a evolução da gravidez com darunavir na mulher grávida. Os estudos realizados em animais não indicam efeitos nefastos diretos no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

PREZISTA, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial.

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir (ver secção 5.2), o que pode ser associado a um risco aumentado de falência terapêutica e a um risco aumentado de transmissão da infeção por VIH da mãe para o filho. A terapêutica com PREZISTA/cobicistate não deve ser iniciada durante a gravidez, e as mulheres que engravidem durante o tratamento com PREZISTA/cobicistate devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.2 e 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se darunavir é excretado no leite humano. Os estudos realizados no rato demonstraram que darunavir é excretado no leite e doses elevadas (1.000 mg/kg/dia) causaram toxicidade da descendência.

Devido ao potencial para reações adversas em lactentes amamentados, as mulheres deverão ser aconselhadas a não amamentar se estiverem a ser tratadas com PREZISTA.

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, é recomendado que mulheres que vivem com VIH não amamentem.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de darunavir na fertilidade. Não foi demonstrado qualquer efeito de darunavir sobre o acasalamento ou a fertilidade em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de PREZISTA em associação com cobicistate ou ritonavir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Foram, no entanto, referidos casos de tonturas em alguns doentes durante o tratamento com regimes contendo PREZISTA, administrado em associação com cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir, pelo que se deverá ter presente este facto ao avaliar a capacidade do doente conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

Durante o programa de desenvolvimento clínico (N=2,613 indivíduos previamente tratados que iniciaram a terapêutica com PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia), 51,3% dos indivíduos tiveram pelo menos uma reação adversa. O tempo de tratamento total médio foi 95,3 semanas. As reações adversas mais frequentemente relatadas nos ensaios clínicos e como notificações espontâneas são diarreia, náuseas, erupção cutânea, cefaleia e vômitos. As reações adversas graves mais frequentes são falência renal aguda, enfarte do miocárdio, síndrome inflamatória de reativação imunológica, trombocitopenia, osteonecrose, diarreia, hepatite e pirexia.

Na análise às 96 semanas, o perfil de segurança de PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia em indivíduos não submetidos a tratamento prévio foi semelhante ao observado para PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia em indivíduos previamente tratados, exceto para os casos de náusea, que foram observados mais frequentemente em indivíduos não submetidos a tratamento prévio. Tal foi devido aos casos de náusea de intensidade ligeira. Não foram identificadas novas questões de segurança na análise às 192 semanas em indivíduos não submetidos a tratamento prévio, nos quais a duração média de tratamento de PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, foi de 162,5 semanas.

Durante o ensaio clínico de Fase III, GS-US-216-130, com darunavir/cobicistate (N = 313 indivíduos com e sem experiência terapêutica), 66,5% dos indivíduos experienciaram pelo menos uma reação adversa. A duração média do tratamento foi de 58,4 semanas. As reações adversas mais frequentemente reportadas foram diarreia (28%), náusea (23%) e erupção cutânea (16%). As reações adversas graves são diabetes mellitus, hipersensibilidade (ao fármaco), síndrome inflamatória de reconstituição imune, erupção cutânea e vômitos.

Para informações sobre o cobicistate, consulte o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Tabela de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgão (CSO) e categoria de frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência. As categorias de frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e desconhecidos (a frequência não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis).

Reações adversas observadas com darunavir/ritonavir em ensaios clínicos e pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos Categorias de frequência	Reação adversa
<i>Infeções e infestações</i>	
Pouco frequentes	herpes simplex
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Pouco frequentes	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
Raros	aumento do número de eosinófilos
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Pouco frequentes	síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária, hipersensibilidade (ao fármaco)
<i>Doenças endócrinas</i>	
Pouco frequentes	hipotireoidismo, aumento dos níveis sanguíneos da hormona estimuladora da tireoide

<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Frequentes	diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
Pouco frequentes	gota, anorexia, diminuição do apetite, perda de peso, aumento de peso, hiperglicemia, resistência à insulina, diminuição da lipoproteína de densidade elevada, aumento do apetite, polidipsia, aumento dos níveis sanguíneos da desidrogenase láctica
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	insónias
Pouco frequentes	depressão, desorientação, ansiedade, alterações do sono, sonhos anormais, pesadelos, diminuição da libido
Raros	estado confusional, alteração do humor, agitação
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	cefaleias, neuropatia periférica, tonturas
Pouco frequentes	letargia, parestesia, hipoestesia, disgeusia, perturbação da atenção, falta de memória, sonolência
Raros	síncope, convulsões, ageusia, perturbação do ritmo de sono
<i>Afeções oculares</i>	
Pouco frequentes	hiperemia conjuntival, olho seco
Raros	perturbação visual
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>	
Pouco frequentes	vertigens
<i>Cardiopatias</i>	
Pouco frequentes	enfarte do miocárdio, angina de peito, prolongamento do intervalo QT, taquicardia
Raros	enfarte agudo do miocárdio, bradicardia sinusal, palpitações
<i>Vasculopatias</i>	
Pouco frequentes	hipertensão, rubor
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	
Pouco frequentes	dispneia, tosse, epistaxis, irritação na garganta
Raros	rinorreia
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	diarreia
Frequentes	vómitos, náuseas, dor abdominal, aumento da amilase sanguínea, dispepsia, distensão abdominal, flatulência
Pouco frequentes	pancreatite, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, estomatite aftosa, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto abdominal, obstipação, aumento da lipase, eructação, disestesia oral,
Raros	estomatite, hematemese, queilite, lábio seco, língua saburrosa
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Frequentes	aumento da alanina aminotransferase
Pouco frequentes	hepatite, hepatite citolítica, esteatose hepática, hepatomegalia, aumento das transaminases, aumento da aspartato aminotransferase, aumento dos níveis sanguíneos da bilirrubina, aumento dos níveis sanguíneos da fosfatase alcalina, aumento da gama-glutamyltransferase

<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Frequentes	erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa e pruriginosa), prurido
Pouco frequentes	angioedema, erupção cutânea generalizada, dermatite alérgica, urticária, eczema, eritema, hiperhidrose, sudorese noturna, alopecia, acne, pele seca, pigmentação ungueal
Raros	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dermatite seborreica, lesão da pele, xeroderma
Desconhecidos	necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Pouco frequentes	mialgia, osteonecrose, espasmos musculares, fraqueza muscular, artralgia, dor nas extremidades, osteoporose, aumento da creatinafosfoquinase sanguínea
Raros	rigidez musculoesquelética, artrite, rigidez nas articulações
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Pouco frequentes	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, nefrolitíase, aumento da creatinina sanguínea, proteinúria, bilirrubinúria, disúria, noctúria, polaquiúria
Raros	diminuição da depuração renal da creatinina
Raros	nefropatia por cristais [§]
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	
Pouco frequentes	disfunção erétil, ginecomastia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	astenia, fadiga
Pouco frequentes	pirexia, dor no peito, edema periférico, mal-estar, sentir-se quente, irritabilidade, dor
Raros	arrepios, sensação anormal, xerose

[§] reação adversa identificada num cenário pós-comercialização. De acordo com a diretriz no Resumo das Características do Medicamento (Revisão 2, setembro de 2009), a frequência desta reação adversa num cenário pós-comercialização foi determinada utilizando a "Regra de 3".

Reações adversas observadas com darunavir/cobicistate em doentes adultos

Classes de Sistemas de Órgãos Categorias de frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Frequentes	hipersensibilidade (ao fármaco)
Pouco frequentes	síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Frequentes	anorexia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	sonhos anormais
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito frequentes	cefaleias

<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	diarreia, náuseas
Frequentes	vômitos, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, flatulência, aumento das enzimas pancreáticas
Pouco frequentes	pancreatite aguda
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Frequentes	aumento das enzimas hepáticas
Pouco frequentes	hepatite*, hepatite citolítica*
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Muito frequentes	erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa, pruriginosa, generalizada e dermatite alérgica)
Frequentes	angioedema, prurido, urticária
Raros	reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos*, síndrome de Stevens-Johnson*
Desconhecidos	necrólise epidérmica tóxica*, pustulose exantematosa aguda generalizada*
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Frequentes	mialgia
Pouco frequentes	osteonecrose*
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Raros	nefropatia por cristais*§
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	
Pouco frequentes	ginecomastia*
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	fadiga
Pouco frequentes	astenia
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Frequentes	Aumento da creatinina sanguínea

* estas reações adversas não foram reportadas em ensaios clínicos com darunavir/cobicistate mas foram experienciadas durante o tratamento com darunavir/ritonavir e podem ser também esperadas com darunavir/cobicistate.

§ reação adversa identificada num cenário pós-comercialização. De acordo com a diretriz no Resumo das Características do Medicamento (Revisão 2, setembro de 2009), a frequência desta reação adversa num cenário pós-comercialização foi determinada utilizando a "Regra de 3".

Descrição de reações adversas selecionadas

Erupção cutânea

Em ensaios clínicos, os casos de erupção cutânea foram majoritariamente ligeiros a moderados, ocorrendo frequentemente ao longo das primeiras quatro semanas de tratamento e resolvendo-se com a continuação do tratamento. Nos casos de reações cutâneas graves ver a respetiva advertência na secção 4.4. Num estudo de braço único investigando darunavir 800 mg uma vez por dia, em combinação com cobicistate 150 mg uma vez por dia e outros antirretrovirais, 2,2% dos doentes interromperam o tratamento devido a erupção cutânea.

Durante o programa de desenvolvimento clínico de raltegravir no tratamento de doentes previamente submetidos a terapêutica, a erupção cutânea, independentemente da causalidade, foi mais frequentemente observada com regimes contendo PREZISTA/ritonavir + raltegravir comparativamente com aqueles que continham PREZISTA/ritonavir sem raltegravir ou raltegravir sem PREZISTA/ritonavir. A erupção cutânea considerada pelo investigador como estando relacionada com o medicamento ocorreu em taxas semelhantes. As taxas de erupção cutânea ajustadas pela exposição

(todas as causalidades) foram de 10,9, 4,2 e 3,8 por 100 doentes-ano (DA), respetivamente; e para as erupções cutâneas relacionadas com o medicamento foram de 2,4, 1,1 e 2,3 por 100 doentes-ano, respetivamente. As erupções cutâneas observadas em ensaios clínicos foram ligeiras a moderadas, em termos de gravidade, e não resultaram na descontinuação da terapêutica (ver secção 4.4).

Parâmetros metabólicos

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

Alterações musculoesqueléticas

Têm sido referidos casos de aumento dos níveis de creatina-fosfoquinase (CPK), mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise durante a utilização de inibidores da protease, particularmente em associação com NRTIs.

Foram descritos casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco reconhecidos, SIDA em estágio avançado ou longa exposição à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). Desconhece-se a sua frequência (ver secção 4.4).

Síndrome inflamatória de reativação imunológica

Em doentes com infeção pelo VIH com défice imunológico grave na altura da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc) poder-se-á desenvolver uma reação inflamatória a infeções oportunistas residuais ou assintomáticas. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. (ver secção 4.4).

Sangramento em doentes hemofílicos

Têm sido notificados casos de aumento espontâneo de hemorragias, em doentes hemofílicos, que tomam antirretrovirais, inibidores da protease (ver secção 4.4).

População pediátrica

A avaliação da segurança de PREZISTA com ritonavir em doentes pediátricos é baseada nos dados de segurança de uma análise de 48 semanas de três ensaios de Fase II. Foram avaliadas as seguintes populações de doentes (ver secção 5.1):

- 80 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH-1, com idades entre os 6 e os 17 anos e com, pelo menos, 20 kg de peso corporal, que receberam tratamento com PREZISTA comprimidos com uma baixa dose de ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais.
- 21 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH-1, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 10 Kg a < 20 Kg (16 participantes com 15 Kg a < 20 Kg), que receberam tratamento com PREZISTA suspensão oral com uma baixa dose de ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais.
- 12 doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 sem TAR prévia, com idades entre os 12 e os 17 anos e com, pelo menos, 40 Kg de peso corporal, que receberam tratamento com PREZISTA comprimidos com uma baixa dose de ritonavir, uma vez por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 5.1).

O perfil de segurança global nestes doentes pediátricos foi semelhante ao observado na população adulta.

A avaliação de segurança de PREZISTA com cobicistate em doentes pediátricos foi avaliada em adolescentes com idades entre os 12 anos e menos de 18 anos com, pelo menos, 40 kg de peso corporal, através do ensaio clínico GS-US-216-0128 (previamente submetidos a terapêutica, virologicamente suprimidos, N=7). As análises de segurança deste estudo em adolescentes não identificaram novas questões de segurança em comparação com o perfil de segurança conhecido de darunavir e cobicistate em adultos.

Outras populações especiais

Doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C

De entre 1.968 doentes previamente submetidos a terapêutica tratados com PREZISTA, coadministrado com ritonavir, 600/100 mg, duas vezes ao dia, 236 estavam coinfectados com hepatite B ou C. Doentes coinfectados têm maior probabilidade de ter elevação das transaminases hepáticas, quer no início, quer durante o tratamento, do que os doentes sem hepatite viral crônica (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 mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A experiência humana de sobredosagem aguda com PREZISTA, administrado em associação com cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir é limitada. Têm sido administradas a voluntários saudáveis, doses únicas até 3.200 mg da solução oral de darunavir isoladamente e até 1.600 mg da formulação em comprimidos de darunavir em associação com ritonavir, sem que se registassem reações sintomáticas adversas.

Não existe antídoto específico para a sobredosagem com PREZISTA. O tratamento da sobredosagem com PREZISTA consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Uma vez que o darunavir apresenta uma elevada ligação às proteínas, é improvável que a diálise seja benéfica na eliminação de uma quantidade considerável da substância ativa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para administração sistémica, inibidores da protease, código ATC: J05AE10.

Mecanismo de ação

O darunavir é um inibidor da dimerização e da atividade catalítica da protease do VIH-1 (K_D de $4.5 \times 10^{-12}M$). Inibe seletivamente a clivagem das poliproteínas do VIH, codificadas pelas poliproteínas Gag e Pol, em células infetadas pelo vírus, prevenindo assim a formação de partículas víricas infecciosas maduras.

Atividade antiviral *in vitro*

O darunavir demonstra atividade contra estirpes laboratoriais e isolados clínicos de VIH-1 e estirpes laboratoriais de VIH-2 em linhas de linfócitos T com infeção aguda, células mononucleares de sangue periférico humano e monócitos/macrófagos humanos, apresentando valores medianos de CE_{50} entre 1,2 e 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). O darunavir demonstra atividade antiviral *in vitro* contra um amplo painel de isolados primários de VIH-1 do grupo M (A, B, C, D, E, F, G) e do grupo O, apresentando valores de CE_{50} compreendidos entre < 0,1 e 4,3 nM.

Estes valores de CE_{50} são muito inferiores a 50% dos limites da concentração de toxicidade celular de $87 \mu M$ a $> 100 \mu M$.

Resistência

A seleção *in vitro* de vírus resistentes ao darunavir, a partir de estirpes do tipo selvagem do VIH-1, foi prolongada (> 3 anos). Os vírus selecionados não conseguiram desenvolver-se em presença de concentrações de darunavir superiores a 400 nM. Os vírus selecionados nestas condições, que

apresentavam menor suscetibilidade ao darunavir (limites: 23 – 50 vezes), continham 2 a 4 substituições de aminoácidos no gene da protease. A suscetibilidade diminuída ao darunavir dos vírus emergentes na experiência de seleção não pode ser explicada pelo aparecimento dessas mutações da protease.

Os dados de ensaios clínicos obtidos a partir de doentes previamente submetidos a TAR (ensaio TITAN e a análise agrupada dos ensaios POWER 1, 2, e 3 e DUET 1 e 2) revelaram que a resposta virológica a PREZISTA administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir estava diminuída, quando 3 ou mais mutações associadas a resistência ao darunavir (MARs) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V e L89V) estavam presentes no nível basal ou quando estas mutações se desenvolviam durante o tratamento.

O aumento dos valores da CE_{50} (FC) de darunavir no nível basal foi associado a uma diminuição da resposta virológica. Foram identificados limites clínicos inferiores e superiores de 10 e 40. Os isolados com valores iniciais de $FC \leq 10$ são suscetíveis; isolados com $FC > 10$ até 40 diminuíram a suscetibilidade; isolados com $FC > 40$ são resistentes (ver resultados clínicos).

Isolados virais de doentes a receber PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, que apresentaram falência virológica devido a recaída e que eram suscetíveis ao tipranavir no nível basal, permaneceram suscetíveis ao tipranavir após o tratamento na grande maioria dos casos.

As taxas mais reduzidas de desenvolvimento de resistência ao VIH são observadas em doentes sem tratamento prévio com TAR, tratados pela primeira vez com darunavir em associação com outras TARs.

A tabela seguinte mostra a evolução das mutações da protease do VIH-1 e a perda de suscetibilidade aos IPs, em situações de falência virológica no objetivo final, nos ensaios ARTEMIS, ODIN e TITAN.

	ARTEMIS Semana 192	ODIN Semana 48		TITAN Semana 48
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=343	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia N=296	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia N=298
Número total de falências virológicas ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Recaídas	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Indivíduos que nunca tiveram supressão	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Número de indivíduos com falência virológica e genótipos emparelhados no nível basal/ objetivo final desenvolvendo mutações ^b no objetivo final, n/N				
Mutações primárias (major) IP	0/43	1/60	0/42	6/28
RAMs IP	4/43	7/60	4/42	10/28
Número de indivíduos com falência virológica e fenótipos emparelhados no nível basal/ objetivo final, revelando perda de suscetibilidade aos IPs no objetivo final, comparativamente ao nível basal, n/N				
IP				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a Algoritmo TLOVR (tempo até à perda de resposta virológica). falência não virológica censurada baseado no ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml, exceto para *TITAN* (ARN do VIH-1 < 400 cópias/ml)

^b Listas IAS-USA

Foram observadas baixas taxas de desenvolvimento de resistência ao VIH em doentes sem tratamento antirretroviral prévio, que são tratados pela primeira vez com darunavir/cobicistate, uma vez por dia, em combinação com outro antirretroviral, e em doentes com tratamento antirretroviral prévio, sem RAMs ao darunavir, a receber darunavir/cobicistate em combinação com outro antirretroviral. A tabela seguinte mostra a evolução das mutações da protease do VIH-1 e a resistência aos IPs, em situações de falência virológica no objetivo final, nos ensaios GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Semana 48	
	Sem tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia N=295	Com tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia N=18
Número de indivíduos com falência virológica ^a e genótipos que desenvolveram mutações ^b no objetivo final, n/N		
Mutações primárias (major) IP	0/8	1/7
RAMs IP	2/8	1/7
Número de indivíduos com falência virológica ^a e fenótipos que mostraram resistência aos IPs no objetivo final ^c , n/N		
IP VIH		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

^a As falências virológicas foram definidas como: nunca suprimido: redução do ARN do VIH <1 log₁₀ confirmada desde o valor basal e ≥50 cópias/ml na semana 8; reativação: ARN do VIH <50 cópias / ml, seguido de ARN do VIH ≥ 400 cópias/ml confirmado ou aumento desde o valor mais baixo do ARN do VIH > 1 log₁₀ confirmado; descontinuações com ARN do VIH ≥ 400 cópias / ml na última visita

^b Listas IAS-USA

^c No GS-US216-130, o fenótipo basal não estava disponível.

Resistência cruzada

A FC do darunavir foi menor que 10 para 90% de 3.309 isolados clínicos resistentes ao amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/ou tipranavir, demonstrando que os vírus resistentes à maioria dos IPs continuam a ser sensíveis ao darunavir.

Nas falências virológicas do ensaio *ARTEMIS* não foram observadas resistências cruzadas com outros IPs. Nas falências virológicas do ensaio GS-US-216-130 não foram observadas resistências cruzadas com outros IPs do VIH.

Resultados clínicos

O efeito farmacocinético aumentado do cobicistate no darunavir foi avaliado num estudo de Fase I em indivíduos saudáveis em que lhes foi administrado 800 mg de darunavir com 150 mg de cobicistate ou 100 mg de ritonavir, uma vez por dia. Os parâmetros farmacocinéticos de darunavir no estado de equilíbrio foram comparáveis quando potenciado com cobicistate versus ritonavir. Para informações sobre o cobicistate, consultar o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Doentes adultos

A eficácia de PREZISTA 800 mg, uma vez por dia, administrado em associação com 150 mg de cobicistate, uma vez por dia, em doentes sem e com TAR prévia

O GS-US-216-130, é um ensaio clínico com um único braço, aberto, de fase III, que avalia a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia do darunavir com cobicistate em 313 doentes adultos infetados pelo VIH-1 (295 sem tratamento antirretroviral prévio e 18 com tratamento antirretroviral prévio). Estes doentes receberam darunavir 800 mg, uma vez por dia, em combinação com 150 mg de cobicistate, uma vez por dia, com um regime de base selecionado pelo investigador, que consiste em 2 NRTIs ativos.

Os doentes infetados pelo VIH-1 que eram elegíveis para este ensaio não apresentaram RAMs ao darunavir no rastreio genotípico e ARN do VIH plasmático ≥ 1000 cópias/ml. A tabela seguinte mostra os dados de eficácia da análise de 48 semanas do ensaio GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
<i>Resultados à semana 48</i>	Sem tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO N=295	Com tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO N=18	Todos os indivíduos darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO N=313
ARN do VIH < 50 cópias/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Mediana do log do ARN do VIH em relação aos valores basais (log ₁₀ cópias/ml)	-3.01	-2.39	-2.97
Mediana da variação do número de células CD4+ em relação aos valores basais (x 10 ⁶ /l) ^b	+174	+102	+170

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

^b Última observação feita no seguimento da imputação

A eficácia de PREZISTA 800 mg, uma vez por dia, administrado em associação com 100 mg de ritonavir, uma vez por dia, em doentes sem TAR prévia

A evidência da eficácia de PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em doentes infetados pelo VIH-1 sem tratamento antirretroviral prévio, fundamenta-se na análise às 192 semanas do ensaio de fase III ARTEMIS, aleatorizado, controlado, aberto, comparando PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, com lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia (administrado como um regime posológico de duas vezes por dia ou de uma vez por dia). Ambos os braços utilizaram um regime posológico de suporte fixo constituído por 300 mg de fumarato de disoproxil tenofovir, uma vez por dia e 200 mg de emtricitabina, uma vez por dia.

O quadro seguinte apresenta os dados de eficácia da análise às 48 e às 96 semanas do ensaio ARTEMIS:

	ARTEMIS					
	Semana 48 ^a			Semana 96 ^b		
Resultados	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=343	lopinavir/rtv 800/200 mg por dia N=346	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia N=343	lopinavir/rtv 800/200 mg por dia N=346	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml ^c Todos os doentes	83.7% (287)	78.3% (271)	5.3% (-0.5; 11.2) ^d	79.0% (271)	70.8% (245)	8.2% (1.7; 14.7) ^d
Valores iniciais ARN do VIH-1 < 100.000	85.8% (194/226)	84.5% (191/226)	1.3% (-5.2; 7.9) ^d	80.5% (182/226)	75.2% (170/226)	5.3% (-2.3; 13.0) ^d
Valores iniciais ARN do VIH-1 ≥ 100.000	79.5% (93/117)	66.7% (80/120)	12.8% (1.6; 24.1) ^d	76.1% (89/117)	62.5% (75/120)	13.6% (1.9; 25.3) ^d
Valores iniciais Número de células CD4+ < 200	79.4% (112/141)	70.3% (104/148)	9.2% (-0.8; 19.2) ^d	78.7% (111/141)	64.9% (96/148)	13.9% (3.5; 24.2) ^d
Valores iniciais Número de células CD4+ ≥ 200	86.6% (175/202)	84.3% (167/198)	2.3% (-4.6; 9.2) ^d	79.2% (160/202)	75.3% (149/198)	4.0% (-4.3; 12.2) ^d
Mediana da variação do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Dados baseados na análise às 48 semanas

^b Dados baseados na análise às 96 semanas

^c Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR (TLOVR - tempo até à perda de resposta virológica).

^d Baseada numa aproximação normal à diferença na % de resposta

^e Não-completo é imputado como falha: doentes que descontinuaram prematuramente são imputados com uma alteração igual a 0

Na análise às 48 semanas foi demonstrada não-inferioridade (na margem de não-inferioridade predefinida de 12%) na resposta virológica ao tratamento de PREZISTA/ritonavir, definida como a percentagem de indivíduos com níveis plasmáticos de ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml, em ambas as populações Intenção De Tratar (IDT) e Em Protocolo (EP). Estes resultados foram confirmados na análise às 96 semanas de tratamento do ensaio ARTEMIS. Estes resultados foram sustentados até às 192 semanas de tratamento no ensaio ARTEMIS.

A eficácia de PREZISTA 800 mg, uma vez por dia, administrado em associação com 100 mg de ritonavir, uma vez por dia, em doentes previamente tratados TAR

ODIN é um ensaio aleatorizado, aberto, de fase III, que compara PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, *versus* PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, em doentes infetados com VIH-1 previamente submetidos a TAR, em que o teste diagnóstico de resistência genotípica revela não existir MARs ao darunavir (por exemplo V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), e ARN do VIH-1 > 1.000 cópias/ml, no nível basal. A análise de eficácia é baseada nas 48 semanas de tratamento (ver tabela abaixo). Ambos os grupos utilizaram um regime de suporte otimizado (OBR) de ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Resultados	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia + OBR N=296	Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Valores iniciais de ARN do VIH-1 (cópias/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Valores iniciais do número de células CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Com subtipo VIH-1			
Tipo B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tipo AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Outros ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Média da variação do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

^b Baseada numa aproximação normal da diferença na % de resposta

^c Subtipos A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, e CRF06_CPX

^d Diferença nas médias

^e Última observação feita no seguimento da imputação

Às 48 semanas, a resposta virológica, definida como a percentagem de doentes com níveis plasmáticos de ARN de VIH-1 < 50 cópias/ml, em tratamento com PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, demonstrou não-inferioridade (na margem de não-inferioridade predefinida de 12%), quando comparado a PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia, em ambas as populações IDT e EP.

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em doentes previamente submetidos a TAR, não deve ser usado em doentes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) ou ARN de VIH-1 ≥ 100.000 cópias/ml ou número de células CD4+ < 100 células x 10⁶/l (ver secções 4.2 e 4.4). Dados limitados estão disponíveis para doentes com VIH de subtipo diferente de B.

Doentes pediátricos

Doentes pediátricos sem TAR prévia com idades entre os 12 e < 18 anos e peso corporal de, pelo menos, 40 Kg

DIONE é um ensaio aberto de Fase II, que avaliou a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de PREZISTA com uma baixa dose de ritonavir em 12 doentes pediátricos infetados por VIH-1 sem TAR prévia, com idades entre os 12 e menos de 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 Kg. Estes doentes receberam PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em combinação com outros agentes antirretrovirais. A resposta virológica foi definida como uma diminuição da carga viral plasmática, ARN do VIH-1, de pelo menos 1,0 log₁₀ em relação aos valores no nível basal.

DIONE	
Resultados à semana 48	PREZISTA/ritonavir N=12
ARN do VIH < 50 cópias/ml ^a	83,3% (10)

Alteração da percentagem de linfócitos CD4+ em relação aos valores do nível basal ^b	14
Alteração média do número de linfócitos CD4+ em relação aos valores no nível basal ^b	221
Diminuição $\geq 1,0 \log_{10}$ em relação aos valores de carga viral plasmática no nível basal	100%

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR.

^b Aos doentes que não completaram o tratamento é imputada falência: aos doentes que suspenderam prematuramente o tratamento é imputada uma alteração igual a 0.

No ensaio aberto, de fase II/III GS-US-216-0128, a eficácia, segurança e farmacocinética de darunavir 800 mg e cobicistate 150 mg (administrados em comprimidos separados) e pelo menos 2 NRTIs foram avaliados em 7 adolescentes infetados pelo VIH-1, previamente submetidos a terapêutica, virológicamente suprimidos, pesando pelo menos 40 kg. Os doentes estavam sob um regime antirretrovírico estável (durante pelo menos 3 meses), consistindo em darunavir administrado com ritonavir, combinado com 2 NRTIs. O tratamento destes foi alterado de ritonavir para cobicistate 150 mg uma vez por dia e continuaram darunavir (N=7) e 2 NRTIs.

Resultado Viroológico em adolescentes previamente tratados com TAR, virológicamente suprimidos à semana 48	
GS-US-216-0128	
Resultados à semana 48	Darunavir/cobicistate + pelo menos 2 NRTIs (N=7)
ARN do VIH < 50 cópias/ml de acordo com a abordagem resumo da FDA	85,7% (6)
Alteração da percentagem mediana de linfócitos CD4+ em relação aos valores do nível basal ^a	-6,1%
Alteração mediana do número de linfócitos CD4+ em relação aos valores no nível basal ^a	-342 células/mm ³

^a Sem imputação (dados observados).

Para resultados adicionais de ensaios clínicos obtidos em doentes adultos e pediátricos submetidos previamente a TAR, consultar o Resumo das Características do Medicamento de PREZISTA 75 mg, 150 mg ou 600 mg comprimidos e 100 mg/ml suspensão oral.

Gravidez e pós-parto

Darunavir/ritonavir (600/100 mg duas vezes por dia ou 800/100 mg uma vez por dia) em combinação com um regime de base foi avaliado num ensaio clínico com 36 mulheres grávidas (18 em cada braço) durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez, e pós-parto. A resposta virológica foi preservada ao longo do período do estudo em ambos os braços. Não ocorreram transmissões de mãe para filho nos recém nascidos dos 31 indivíduos que permaneceram com tratamento antirretrovírico durante o parto. Não foram identificados novos acontecimentos de segurança clinicamente relevantes em comparação com o perfil de segurança já conhecido de darunavir/ritonavir em adultos infetados pelo VIH-1 (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Avaliaram-se as propriedades farmacocinéticas do darunavir, coadministrado com cobicistate ou ritonavir, em voluntários saudáveis adultos e em doentes infetados por VIH-1. A exposição ao darunavir foi maior nos doentes infetados por VIH-1 do que em indivíduos saudáveis. O aumento da exposição ao darunavir em doentes infetados por VIH-1 comparativamente com indivíduos saudáveis poderá ser explicado pela presença de concentrações mais elevadas da α_1 glicoproteína ácida (AGPA) em doentes com infeção por VIH-1, resultando numa maior ligação do darunavir à AAG plasmática, e consequentemente, em maiores concentrações plasmáticas.

O darunavir é metabolizado principalmente pelo CYP3A. O cobicistate e o ritonavir inibem o CYP3A, aumentando, assim, consideravelmente as concentrações plasmáticas do darunavir.

Para informações sobre as propriedades farmacocinéticas do cobicistate, consulte o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

Absorção

O darunavir foi rapidamente absorvido após administração oral. A concentração plasmática máxima de darunavir, na presença de uma dose baixa de ritonavir, é geralmente atingida no período de 2,5-4,0 horas.

A biodisponibilidade oral absoluta de uma dose única de 600 mg de darunavir em monoterapia foi de aproximadamente 37%, aumentando para cerca de 82% na presença de 100 mg, duas vezes por dia, de ritonavir. O efeito de potenciação global da farmacocinética pelo ritonavir traduziu-se por um aumento de cerca de 14 vezes na exposição sistémica ao darunavir quando se administrou por via oral uma dose única de 600 mg de darunavir, em associação com ritonavir numa dose de 100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.4).

Quando administrado sem alimentos, a biodisponibilidade relativa do darunavir em presença de cobicistate ou uma dose baixa de ritonavir é inferior à registada quando o fármaco é administrado com alimentos. Consequentemente, PREZISTA comprimidos deve ser tomado com ritonavir e com cobicistate ou alimentos. O tipo de alimentos não afeta a exposição ao darunavir.

Distribuição

A ligação do darunavir às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%. O darunavir liga-se principalmente à α_1 glicoproteína ácida plasmática.

Após administração intravenosa, o volume de distribuição de darunavir isolado foi de $88,1 \pm 59,0$ l (média \pm DP) e aumentou para $131 \pm 49,9$ l (média \pm DP), na presença de 100 mg de ritonavir, administrado duas vezes ao dia.

Biotransformação

As experiências *in vitro* com microssomas hepáticos humanos (HLMs) indicam que o darunavir sofre principalmente um metabolismo oxidativo. O darunavir é amplamente metabolizado pelo sistema CYP hepático e quase exclusivamente pela isoenzima CYP3A4. Um ensaio realizado com ^{14}C -darunavir em voluntários saudáveis revelou que a maioria da radioatividade presente no plasma após uma dose única de 400/100 mg de darunavir com ritonavir foi devida ao fármaco original. Foram identificados pelo menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir no homem; todos estes metabolitos revelaram uma atividade pelo menos 10 vezes inferior à atividade do darunavir contra o VIH de tipo selvagem.

Eliminação

Após a administração de uma dose de 400/100 mg de ^{14}C -darunavir com ritonavir, foram recuperados nas fezes e urina, respetivamente, cerca de 79,5% e 13,9% da dose de ^{14}C -darunavir administrada. O darunavir inalterado correspondeu a cerca de 41,2% e 7,7% da dose administrada, detetada nas fezes e na urina, respetivamente. A semivida de eliminação terminal do darunavir foi de aproximadamente 15 horas quando associado ao ritonavir.

A depuração intravenosa do darunavir em monoterapia (150 mg) e em presença de uma dose baixa de ritonavir foi de 32,8 l/h e 5,9 l/h, respetivamente.

Populações Especiais

População pediátrica

A farmacocinética de darunavir em associação com ritonavir administrado duas vezes por dia em 74 doentes pediátricos sujeitos previamente a TAR, com idades entre os 6 e os 17 anos e com pelo menos 20 kg de peso corporal demonstrou que as doses administradas de PREZISTA/ritonavir com base no peso corporal resultaram em exposições a darunavir comparáveis às observadas em adultos com as doses de PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.2).

A farmacocinética de darunavir em combinação com ritonavir administrado duas vezes por dia em 14 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com, 15 Kg a < 20 Kg de peso corporal, mostrou que doses baseadas no peso corporal resultaram numa exposição de darunavir comparável à alcançada em adultos a receber PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, duas vezes ao dia (ver secção 4.2).

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 12 doentes pediátricos sem TAR prévia, com idades entre os 12 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 Kg mostrou que PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, originou uma exposição de darunavir comparável à atingida nos adultos que receberam PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia. Assim, pode ser utilizada a mesma dose diária, de uma vez por dia, nos adolescentes previamente tratados com idades entre os 12 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 Kg sem mutações associadas a resistência ao darunavir (DRV-MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células $\times 10^6/l$ (ver secção 4.2).

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 10 doentes pediátricos com experiência prévia em TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com peso corporal de 14 a < 20 Kg, mostrou que doses em função do peso corporal, originaram uma exposição de darunavir comparável à atingida nos adultos que receberam PREZISTA/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia (ver secção 4.2). Além disso, a modelagem farmacocinética e a simulação de exposições a darunavir em doentes pediátricos, em idades compreendidas entre os 3 e < 18 anos, confirmaram as exposições a darunavir conforme observado nos estudos clínicos e, permitiram a identificação dos regimes posológicos de PREZISTA/ritonavir, uma vez por dia, em função do peso corporal, para doentes pediátricos com pelo menos 15 kg de peso corporal, quer sem experiência prévia em TAR ou com experiência prévia em TAR sem mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV MARs)* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células $\times 10^6/l$ (ver secção 4.2).

* DVR-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

A farmacocinética do darunavir 800 mg administrado em associação com cobicistate 150 mg em doentes pediátricos foi estudada em 7 adolescentes com idades entre os 12 anos e menos de 18 anos e com, pelo menos, 40 kg de peso corporal, no Estudo GS-US-216-0128. A exposição geométrica média em adolescentes (AUC_{τ}) foi semelhante para o darunavir e aumentada 19% para cobicistate em comparação com as exposições atingidas em adultos que receberam darunavir 800 mg administrado em associação com cobicistate 150 mg no Estudo GS-US-216-0130. A diferença observada para cobicistate não foi considerada clinicamente relevante.

	Adultos no Estudo GS-US-216-0130, semana 24 (Referência)^a Média (%CV) GLSM	Adolescentes no Estudo GS-US-216-0128, dia 10 (Teste)^b Média (%CV) GLSM	Relação GLSM (90% IC) (Teste/Referência)
N	60 ^c	7	
Parâmetro PK DRV			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
C_{\max} (ng/ml)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C_{τ} (ng/ml) ^d	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)

Parâmetro PK COBI			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
C _{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Dados de PK intensiva da semana 24 de indivíduos que receberam DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Dados de PK intensiva do dia 10 de indivíduos que receberam DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c N=59 para AUC_{tau} e C_{tau}.

^d A concentração na pré-dose (0 horas) foi utilizada como substituto para a concentração às 24 horas para efeitos de estimativa da AUC_{tau} e C_{tau} no Estudo GS-US-216-0128.

^e N=57 e N=5 para GLSM da C_{tau} no Estudo-US-216-0130 e no Estudo GS-US-216-0128, respetivamente.

Idosos

Uma análise farmacocinética da população em doentes infetados por VIH revelou que a farmacocinética de darunavir não apresenta diferenças consideráveis nos limites etários avaliados (18 a 75 anos) de doentes com infeção por VIH (n=12, idade ≥ 65) (ver secção 4.4). Contudo, apenas dados limitados estavam disponíveis em doentes com mais de 65 anos de idade.

Sexo

Uma análise farmacocinética da população revelou que a exposição ao darunavir é ligeiramente superior (16,8%) nas mulheres com infeção por VIH do que nos homens. Esta diferença não é clinicamente relevante.

Compromisso renal

Os resultados de um estudo de equilíbrio de massas realizado com ¹⁴C-darunavir com ritonavir revelaram que cerca de 7,7% da dose administrada de darunavir são excretados na urina sob a forma inalterada.

Embora o darunavir não tenha sido estudado em doentes com compromisso renal, uma análise farmacocinética da população revelou que a farmacocinética do darunavir não foi significativamente afetada nos doentes com compromisso renal moderado (CrCl entre 30-60 ml/min., n=20) infetados por VIH (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

O darunavir é essencialmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Num estudo de dose múltipla com PREZISTA, administrado em associação com ritonavir (600/100 mg) duas vezes ao dia, foi demonstrado que as concentrações plasmáticas totais de darunavir, em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh, n=8) e moderado (Classe B de Child-Pugh, n=8), foram comparáveis com os parâmetros de indivíduos saudáveis. No entanto, as concentrações de darunavir não ligado foram aproximadamente 55% (Classe A de Child-Pugh) e 100% (Classe B de Child-Pugh) mais elevadas, respetivamente. Desconhece-se a importância clínica deste aumento, portanto, deve utilizar-se PREZISTA com cuidado em tais doentes. O efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética do darunavir não foi estudado (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Gravidez e pós-parto

A exposição a darunavir total e ritonavir após a toma de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia e darunavir 800/100 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico foi geralmente mais baixa durante a gravidez em comparação com o pós-parto. Contudo, para darunavir não ligado (i.e. livre), os parâmetros farmacocinéticos foram menos reduzidos durante a gravidez em comparação com o pós-parto, devido a um aumento da fração não ligada de darunavir durante a gravidez em comparação com o pós-parto.

Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto			
Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=12)^a	Terceiro trimestre de gravidez (n=12)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C_{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2581 ± 2216

^a n=11 para AUC_{12h}

Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto			
Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=17)	Terceiro trimestre de gravidez (n=15)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C_{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Em mulheres a receber darunavir/ritonavir 600/100 duas vezes por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intraindividuais de C_{max} , AUC_{12h} e C_{min} para darunavir total foram 28%, 26% e 26% inferiores, respetivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de C_{max} , AUC_{12h} e C_{min} para darunavir total foram 18%, 16% inferiores e 2% superiores, respetivamente, em comparação com pós-parto.

Em mulheres a receber darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg uma vez por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intraindividuais de C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} para darunavir total foram 33%, 31% e 30% inferiores, respetivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} para darunavir total foram 29%, 32% e 50% inferior, respetivamente, em comparação com pós-parto.

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir. Em mulheres que tomaram darunavir/cobicistate durante o segundo trimestre de gravidez, a média dos valores intra-individuais de darunavir total C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} foram 49%, 56% e 92% inferiores, respetivamente, quando comparado com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de darunavir total C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} foram 37%, 50% e 89% inferiores, respetivamente, quando comparados com o pós-parto. A fração não-ligada foi também substancialmente reduzida, incluindo aproximadamente 90% de redução nos níveis de C_{min} . A principal causa desta baixa exposição é a marcada redução na exposição a cobicistate como consequência da indução da enzimática associada à gravidez (ver abaixo).

Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto			
Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)	Segundo trimestre de gravidez (n=7)	Terceiro trimestre de gravidez (n=6)	Pós-parto (6-12 semanas) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC _{24h} , ng.h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

A exposição a cobicistate foi menor durante a gravidez, o que potencialmente leva a uma potenciação subótima de darunavir. Durante o segundo trimestre de gravidez, as C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} de cobicistate

foram 50%, 63% e 83% inferiores, respectivamente, quando comparadas com o pós-parto. Durante o terceiro trimestre de gravidez, as C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} de cobicistate foram 27%, 49% e 83% inferiores, respectivamente, quando comparadas com o pós-parto.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram efetuados estudos de toxicologia animal, com níveis de exposição até aos níveis de exposição dos ensaios, utilizando darunavir em monoterapia, no ratinho, rato e cão, e em associação com ritonavir no rato e no cão.

Nos estudos de toxicologia de dose repetida realizados em ratinhos, ratos e cães, o tratamento com darunavir exerceu apenas efeitos limitados. Nos roedores, os órgãos alvo identificados foram o sistema hematopoiético, o sistema de coagulação sanguínea, o fígado e a tiroide. Foi observada uma redução variável, mas limitada, dos parâmetros relacionados com os eritrócitos, para além de aumento do tempo parcial da tromboplastina ativada.

Foram observadas alterações no fígado (hipertrofia dos hepatócitos, vacuolação, aumento das enzimas hepáticas) e na tiroide (hipertrofia folicular). No rato, a associação de darunavir com ritonavir conduziu a um pequeno aumento do efeito nos parâmetros da série eritroide, fígado e tiroide e aumento na incidência de fibrose dos ilhéus pancreáticos (apenas em ratos machos), quando comparado com o tratamento com darunavir isolado. No cão, não foram identificados achados de toxicidade major ou órgãos alvo até exposições equivalentes à exposição clínica correspondente à dose recomendada.

Num estudo efetuado no rato, o número de corpos luteínicos e implantações uterinas diminuíram, na presença de toxicidade materna. Contudo, não se observaram efeitos sobre o acasalamento ou fertilidade durante o tratamento com darunavir em doses máximas de 1.000 mg/kg/dia e com níveis de exposição inferiores ($AUC - 0,5$ vezes) aos registados no homem na dose clinicamente recomendada. Até aos mesmos níveis posológicos, não se detetou teratogenicidade no rato e no coelho tratados com darunavir em monoterapia nem no ratinho tratado em associação com ritonavir. Os níveis de exposição foram inferiores aos registados no homem com a dose clínica recomendada. Uma avaliação do desenvolvimento pré- e pós-natal no rato revelou que o darunavir, com e sem ritonavir, provocou uma redução transitória do aumento de peso corporal das crias pré-desmame e houve um pequeno atraso na abertura dos olhos e ouvidos. O darunavir em associação com ritonavir provocou uma redução do número de cachorros que demonstraram resposta ao 15º dia de aleitamento e reduziu a sobrevivência dos cachorros, no período de aleitamento. Estes efeitos podem ser indesejáveis à exposição dos cachorros ao fármaco, via leite e/ou toxicidade materna. A administração do darunavir em monoterapia ou em associação com ritonavir não afetou as funções após desmame. Foi observado um aumento da mortalidade e convulsões, em alguns ratos juvenis que receberam darunavir até aos 23 a 26 dias de idade. As exposições no plasma, fígado e cérebro foram consideravelmente maiores do que em ratos adultos após doses comparáveis em mg/kg entre os 5 e 11 dias de idade. Após o dia 23 de idade, a exposição foi comparável à dos ratos adultos. O aumento de exposição foi provável pelo menos em parte devida à imaturidade do sistema enzimático metabolizante de fármacos em ratos juvenis. Nenhuma mortalidade relacionada com o tratamento se observou em ratos juvenis que receberam doses de 1.000 mg/kg de darunavir (dose única) no dia 26 de idade ou com a dose de 500 mg/kg (dose repetida) do dia 23 ao dia 50 de idade e as exposições e perfis de toxicidade foram comparáveis aos observados em ratos adultos.

PREZISTA com dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado em doentes pediátricos com menos de 3 anos de idade, devido a incertezas nos graus de desenvolvimento da barreira hematoencefálica e das enzimas hepáticas no ser humano.

O potencial de carcinogenicidade do darunavir foi avaliado através da administração por intubação oral em ratinhos e ratos até 104 semanas. Foram administradas doses diárias de 150, 450 e 1.000 mg/kg aos ratinhos e de 50, 150 e 500 mg/kg aos ratos. Foram observados aumentos, relacionados com a dose, das incidências de adenomas e carcinomas hepatocelulares em machos e fêmeas de ambas as espécies. Verificou-se a ocorrência de adenomas das células foliculares da tiroide

nos ratos machos. A administração de darunavir não provocou um aumento estatisticamente significativo na incidência de qualquer outro neoplasma benigno ou maligno em ratinhos ou ratos. Os tumores hepatocelulares e da tiroide observados em roedores são considerados de pouca relevância para o Homem. A administração repetida de darunavir em ratos causou indução das enzimas hepáticas microsossomais e aumentou a eliminação da hormona da tiroide, o que predispõe os ratos, mas não o Homem, a neoplasmas da tiroide. Nas doses testadas mais elevadas, as exposições sistémicas ao darunavir (baseadas na AUC) foram entre 0,4 e 0,7 vezes (ratinhos) e 0,7 e 1 vez (ratos) em relação às observadas no Homem, nas doses terapêuticas recomendadas.

Foram observadas alterações renais nos ratinhos (nefrose) e ratos (nefropatia crónica progressiva), após 2 anos de administração de darunavir a exposições iguais ou inferiores à do Homem.

O darunavir não foi mutagénico ou genotóxico na bateria de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo o ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames), aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste do micronúcleo *in vivo* no ratinho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

PREZISTA 400 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico – parcialmente hidrolisado
Macrogol 3350
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Amarelo *sunset* FCF (E110)

PREZISTA 800 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Crospovidona
Estearato de magnésio
Hipromelose

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico – parcialmente hidrolisado
Macrogol 3350
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

PREZISTA 400 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de plástico de 160 ml opaco, branco de polietileno de alta densidade (HDPE) contendo 60 comprimidos com fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças. Embalagem de um frasco.

PREZISTA 800 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de plástico de 75 ml opaco, branco de polietileno de alta densidade (HDPE) contendo 30 comprimidos com fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças. Embalagem de um frasco ou de três frascos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

PREZISTA 400 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/06/380/003

PREZISTA 800 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/06/380/007 - 30 comprimidos revestidos por película

EU/1/06/380/008 - 90 comprimidos revestidos por película (3 x 30)

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

Data da primeira autorização: 12 de fevereiro de 2007

Data da última renovação: 19 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

PREZISTA suspensão oral
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

PREZISTA comprimidos
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100Latina
Itália

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA A SUSPENSÃO ORAL****1. NOME DO MEDICAMENTO**

PREZISTA 100mg/ml suspensão oral
darunavir

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

Cada ml de suspensão contém 100 mg de darunavir (sob a forma de etanolato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219).
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral
Frasco de 200 ml
Cada embalagem contém uma pipeta doseadora de 6 ml, graduada em 0,2 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Agite vigorosamente o frasco antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Não refrigerar ou congelar. Evitar a exposição excessiva ao calor.

Conservar na embalagem de origem.

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

EU/1/06/380/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

prezista 100mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO PARA A SUSPENSÃO ORAL****1. NOME DO MEDICAMENTO**

PREZISTA 100mg/ml suspensão oral
darunavir

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

Cada ml de suspensão contém 100 mg de darunavir (sob a forma de etanolato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219).
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral
Frasco de 200 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Agite vigorosamente o frasco antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Não refrigerar ou congelar. Evitar a exposição excessiva ao calor.
Conservar na embalagem de origem.

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

EU/1/06/380/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE (apenas aplicável à embalagem exterior)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR / ROTULAGEM DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

PREZISTA 75 mg comprimidos revestidos por película
darunavir

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

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de darunavir (sob a forma de etanolato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

480 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

EU/1/06/380/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

prezista 75 mg *(apenas aplicável à embalagem exterior)*

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR / ROTULAGEM DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

PREZISTA 150 mg comprimidos revestidos por película
darunavir

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

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de darunavir (sob a forma de etanolato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

240 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

EU/1/06/380/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

prezista 150 mg *(apenas aplicável à embalagem exterior)*

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR / ROTULAGEM DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

PREZISTA 400 mg comprimidos revestidos por película darunavir

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

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de darunavir (sob a forma de etanolato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém amarelo *sunset* FCF (E110).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

EU/1/06/380/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

prezista 400 mg *(apenas aplicável à embalagem exterior)*

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR / ROTULAGEM DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

PREZISTA 600 mg comprimidos revestidos por película
darunavir

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

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de darunavir (sob a forma de etanolato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém amarelo *sunset* FCF (E110).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

EU/1/06/380/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

pezista 600 mg *(apenas aplicável à embalagem exterior)*

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR / ROTULAGEM DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

PREZISTA 800 mg comprimidos revestidos por película
darunavir

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

Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir (sob a forma de etanolato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película (3 frascos contendo 30 comprimidos cada)
Os frascos não devem ser distribuídos individualmente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

EU/1/06/380/007 - 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/06/380/008 - 90 comprimidos revestidos por película (3 x 30)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

pezista 800 mg (*apenas aplicável à embalagem exterior*)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

PREZISTA 100 mg/ml suspensão oral darunavir

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é PREZISTA e para que é utilizado

O que é PREZISTA?

PREZISTA contém a substância ativa darunavir. PREZISTA é um medicamento antirretroviral, utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da protease. PREZISTA atua reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo. Desta forma, irá melhorar o seu sistema imunológico e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH.

Para que é utilizado?

PREZISTA é utilizado no tratamento de adultos e crianças com idade igual ou superior a 3 anos e com, pelo menos, 15 quilogramas de peso corporal infetados pelo VIH (ver **Como tomar PREZISTA**).

PREZISTA deve ser administrado em associação com uma dose baixa de cobicistate ou ritonavir e outros medicamentos anti-VIH. O seu médico falará consigo sobre qual será a associação de medicamentos melhor para o seu caso.

2. O que precisa de saber antes de tomar PREZISTA

Não tome PREZISTA

- se tem **alergia** ao darunavir, a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou ao cobicistate ou ritonavir.
- se tem **problemas de fígado graves**. Pergunte ao seu médico se não tem a certeza sobre a gravidade do seu problema de fígado. Alguns testes adicionais poderão ser necessários.

Fale com o seu médico sobre **todos** os medicamentos que está a tomar, incluindo medicamentos tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele.

Não combine PREZISTA com qualquer um dos seguintes medicamentos

Se estiver a utilizar qualquer um destes medicamentos consulte o seu médico sobre a possibilidade de mudar para outro medicamento.

Medicamento	Ação do medicamento
<i>Avanafil</i>	para tratamento da disfunção erétil
<i>Astemizol</i> ou <i>terfenadina</i>	para tratamento dos sintomas de alergia
<i>Triazolam</i> e <i>midazolam oral (tomado pela boca)</i>	para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade
<i>Cisaprida</i>	para tratamento de algumas perturbações gástricas
<i>Colquicina (se tem problemas nos rins e/ou no fígado)</i>	para tratamento da gota ou febre Mediterrânica familiar
<i>Lurasidona, pimozida, quetiapina ou sertindol</i>	para tratamento de perturbações psiquiátricas
<i>Alcaloides da ergotamina, como ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina e metilergonovina</i>	para tratamento da enxaqueca
<i>Amiodarona, bepridilo, drodenarona, ivabradina, quinidina, ranolazina</i>	para tratamento de certas doenças do coração, por exemplo: batimento cardíaco anormal
<i>Lovastatina, sinvastatina e lomitapida</i>	para baixar os níveis de colesterol
<i>Rifampicina</i>	para o tratamento de algumas infeções como a tuberculose
<i>O medicamento de associação lopinavir/ritonavir</i>	este medicamento anti-VIH pertence à mesma classe que PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C
<i>Alfuzosina</i>	para tratamento da próstata aumentada
<i>Sildenafil</i>	para tratamento da pressão arterial elevada na circulação pulmonar
<i>Ticagrelor</i>	para ajudar a impedir a agregação de plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco
<i>Naloxegol</i>	para tratamento da obstipação induzida por opioides
<i>Dapoxetina</i>	para tratamento da ejaculação precoce
<i>Domperidona</i>	para tratamento de náuseas e vómitos

Não utilize PREZISTA em combinação com outros produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar PREZISTA.

PREZISTA não é uma cura para a infeção pelo VIH.

Os indivíduos que tomam PREZISTA podem continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH. Deve manter um contacto regular com o seu médico.

Os indivíduos a tomar PREZISTA podem desenvolver uma erupção na pele. Pouco frequentemente uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal. Contacte, por favor, o seu médico sempre que desenvolver uma erupção na pele.

As erupções na pele (geralmente ligeiras ou moderadas) podem ocorrer mais frequentemente nos doentes a tomar PREZISTA e raltegravir (para infeção por VIH) do que nos doentes a tomar os medicamentos em separado.

Informe o seu médico sobre a sua situação ANTES e DURANTE o seu tratamento

Assegure-se que revê os pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico se já teve **problemas de fígado**, incluindo infecção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar PREZISTA.
- Informe o seu médico se tem **diabetes**. PREZISTA pode aumentar os níveis de açúcar no sangue.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infecção** (por exemplo, inchaço dos gânglios linfáticos e febre). Alguns doentes com infecção pelo VIH avançada e antecedentes de uma infecção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infecção anterior logo após iniciar um tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater as infeções que se encontrem eventualmente presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. PREZISTA pode aumentar o risco de hemorragia.
- Informe o seu médico se é **alérgico a sulfonamidas** (ex.: utilizadas para tratar certas infeções).
- Informe o seu médico se notar alguns problemas **musculoesqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença nos ossos denominada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). Alguns dos vários fatores de risco para o desenvolvimento desta doença são a duração da terapêutica antirretroviral combinada, utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave e índice de massa corporal elevado. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, dores (especialmente na anca, joelho e ombro) ou dificuldade nos movimentos. Se notar qualquer destes sintomas, por favor informe o seu médico.

Idosos

PREZISTA foi administrado a um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertence a este grupo etário, fale com o seu médico para saber se pode utilizar PREZISTA.

Crianças

PREZISTA não é para ser tomado por crianças com menos de 3 anos de idade ou com peso inferior a 15 quilogramas.

Outros medicamentos e PREZISTA

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Existem alguns medicamentos que **não poderá combinar** com PREZISTA. Estes são mencionados no título “**Não combine PREZISTA com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.

Na maioria dos casos, PREZISTA pode ser combinado com outros medicamentos anti-VIH, pertencentes a outra classe de medicamentos [por exemplo: NRTIs (análogos dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), NNRTIs (análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), antagonistas dos recetores CCR5 e IFs (inibidores da fusão)]. A associação de PREZISTA com cobicistate ou ritonavir não foi testada com todos os IPs (inibidores da protease) e não deve ser utilizado com outros IPs do VIH. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Assim, informe sempre o seu médico se está a tomar outro medicamento anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre que medicamentos podem ser associados.

Os efeitos de PREZISTA podem ser reduzidos se utilizar qualquer um dos seguintes medicamentos. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Fenobarbital, fenitoína* (para prevenir convulsões)
- *Dexametasona* (corticosteroide)

- *Efavirenz* (infecção pelo VIH)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratamento de algumas infeções como a tuberculose)
- *Saquinavir* (infecção pelo VIH)

Os efeitos de outros medicamentos podem ser afetados pelo tratamento com PREZISTA e o seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenona, timolol, verapamilo* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis deste medicamento podem estar alterados.
- Contraceptivos orais à base de estrogénios e terapêutica hormonal de substituição. PREZISTA pode reduzir a sua eficácia. Quando utilizado para controlo da natalidade são recomendados métodos contraceptivos não hormonais alternativos.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. PREZISTA pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de dano muscular. O seu médico avaliará qual o regime mais adequado para baixar os níveis de colesterol para a sua situação específica.
- *Clarithromicina* (antibiótico).
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (para diminuir a ação do seu sistema imunológico) uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidada por parte do seu médico relativamente a efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para tratamento da dependência de opioides)
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma)
- *Arteméter/lumefantrina* (uma combinação de medicamentos para o tratamento da malária)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratamento do cancro)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar um problema do coração e pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C)
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para tratamento da dor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

O seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais e poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos, uma vez que os efeitos terapêuticos ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos ou de PREZISTA podem ser influenciados quando associados. Informe o seu médico se está a utilizar:

- *Dabigatrano etexilato, edoxabano, varfarina* (para diminuir a coagulação do sangue)
- *Alfentanilo* (analgésico injetável forte e de curta duração utilizado em procedimentos cirúrgicos)
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração)
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar infeções fúngicas). O voriconazol deve apenas ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutina* (contra infeções bacterianas)

- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratamento da depressão e ansiedade)
- *Maraviroc* (para tratar a infecção pelo VIH)
- *Metadona* (para tratar a dependência opioide)
- *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir as convulsões ou para o tratamento de certos tipos de dor no nervo)
- *Colquicina* (para tratar a gota ou febre Mediterrânica familiar)
- *Bosentano* (para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam quando usado sob a forma de injeção, zolpidem* (agentes sedativos)
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condições psiquiátricas)
- *Metformina* (para tratar a diabetes tipo 2).

Esta **não** é uma lista completa de medicamentos. Informe o seu médico sobre **todos** os medicamentos que está a tomar.

PREZISTA com alimentos e bebidas

Ver a secção 3 “Como tomar PREZISTA”.

Gravidez e amamentação

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar PREZISTA com ritonavir, a não ser se especificamente recomendado pelo médico. As mulheres grávidas não devem tomar PREZISTA com cobicistate.

Devido ao potencial de efeitos indesejáveis em lactentes amamentados, as mulheres não devem amamentar se estiverem a ser tratadas com PREZISTA.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infecção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá, assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso sinta tonturas após tomar PREZISTA.

PREZISTA suspensão oral contém para-hidroxibenzoato de metilo sódico. Este ingrediente pode causar reações alérgicas (por vezes retardadas).

PREZISTA contém sódio

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

3. Como tomar PREZISTA

Tome este medicamento exatamente como está descrito neste folheto, ou conforme indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar PREZISTA e cobicistate ou ritonavir sem falar com o seu médico.

Após o tratamento ter sido iniciado, a dose ou a forma de apresentação não devem ser alteradas ou o tratamento não deve ser interrompido sem indicação do seu médico.

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas e que ainda não tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

O médico irá determinar qual a dose correta a administrar uma vez por dia com base no peso e idade da criança (ver tabela abaixo). Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 800 miligramas de PREZISTA em associação com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.

O médico informá-lo-á de quanto PREZISTA suspensão oral e qual a quantidade de cobicistate (comprimido) ou ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução) que a criança deverá tomar.

Peso corporal:	Uma dose de PREZISTA é	Uma dose de ritonavir^a é	Uma dose de cobicistate é
entre 15 e 30 quilogramas	600 miligramas (6 mililitros)	100 miligramas (1,2 mililitros)	Não tomar
entre 30 e 40 quilogramas	675 miligramas (6,8 mililitros)	100 miligramas (1,2 mililitros)	Não tomar
mais de 40 quilogramas	800 miligramas (8 mililitros)	100 miligramas (1,2 mililitros)	150 miligramas ^b

^a solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

^b a criança tem de ter idade igual ou superior a 12 anos

A criança deve tomar PREZISTA todos os dias e sempre em combinação com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir e com alimentos. PREZISTA não atua adequadamente sem cobicistate ou ritonavir e sem alimentos. A criança deverá comer uma refeição ou um lanche nos 30 minutos antes de tomar PREZISTA e cobicistate ou ritonavir. O tipo de alimentos não é importante.

O médico da sua criança irá determinar se a sua criança deve tomar PREZISTA com cobicistate ou ritonavir.

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos de idade, que pesem, pelo menos, 15 quilogramas e que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

O médico irá determinar qual a dose correta com base no peso e idade da criança (ver tabela abaixo).

O médico irá determinar qual a dose mais apropriada para a criança, se uma vez por dia, se duas vezes por dia. Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 600 miligramas de PREZISTA em associação com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia ou 800 miligramas de PREZISTA em associação com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.

O médico informá-lo-á de quanto PREZISTA suspensão oral e qual a quantidade de cobicistate (comprimido) ou ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução) que a criança deverá tomar.

Dose duas vezes por dia

Peso corporal:	Uma dose de PREZISTA é	Uma dose de ritonavir^a é
entre 15 e 30 quilogramas	380 miligramas (3,8 mililitros)	50 miligramas (0,6 mililitros)
entre 30 e 40 quilogramas	460 miligramas (4,6 mililitros)	60 miligramas (0,8 mililitros)
mais de 40 quilogramas	600 miligramas (6 mililitros)	100 miligramas (1,2 mililitros)

^a solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

Dose uma vez por dia

Peso corporal:	Uma dose de PREZISTA é	Uma dose de ritonavir^a é	Uma dose de cobicistate é
entre 15 e 30 quilogramas	600 miligramas (6 mililitros)	100 miligramas (1,2 mililitros)	Não tomar
entre 30 e 40 quilogramas	675 miligramas (6,8 mililitros)	100 miligramas (1,2 mililitros)	Não tomar
mais de 40 quilogramas	800 miligramas (8 mililitros)	100 miligramas (1,2 mililitros)	150 miligramas ^b

^a solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

^b a criança tem de ter idade igual ou superior a 12 anos

Instruções para crianças

- A criança tem de tomar sempre PREZISTA em conjunto com cobicistate ou ritonavir. PREZISTA não atua adequadamente sem cobicistate ou ritonavir.
- A criança deve tomar as doses apropriadas de PREZISTA e ritonavir, duas vezes por dia ou uma vez por dia ou PREZISTA e cobicistate, uma vez por dia. Se PREZISTA for receitado duas vezes por dia, a criança deve tomar uma dose de manhã e uma dose ao final da tarde. O médico da sua criança irá determinar qual o melhor regime de administração da dose.
- A criança deve tomar PREZISTA com alimentos. PREZISTA não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimento não é importante.

Dose para os adultos que não tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

A dose habitual de PREZISTA é 800 miligramas, uma vez por dia.

PREZISTA deve ser tomado todos os dias e sempre em combinação com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir e com alimentos. PREZISTA não atua adequadamente sem cobicistate ou ritonavir e sem alimentos. Deverá comer uma refeição ou um lanche até 30 minutos antes de tomar PREZISTA e cobicistate ou ritonavir. O tipo de alimentos não é importante. Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar PREZISTA e cobicistate ou ritonavir sem falar com o seu médico.

Dose para os adultos que tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

A dose é:

- 600 miligramas de PREZISTA em conjunto com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia.
- OU
- 800 miligramas de PREZISTA em conjunto com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir uma vez por dia.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

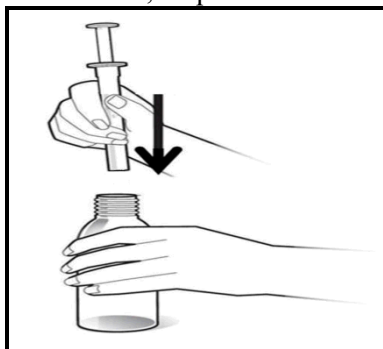
Instruções para os adultos

- Tome sempre PREZISTA em conjunto com cobicistate ou ritonavir. PREZISTA não atua adequadamente sem cobicistate ou ritonavir.
- Tome PREZISTA com alimentos. PREZISTA não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimentos não é importante.

Instruções de utilização

Use a pipeta doseadora fornecida com a embalagem para medir adequadamente a dose:

1. Agite vigorosamente o frasco antes de cada utilização.
2. Abra o frasco de PREZISTA suspensão oral empurrando o fecho com rosca de plástico para baixo, enquanto o roda no sentido contrário dos ponteiros do relógio.
3. Insira a pipeta doseadora no frasco.



4. Puxe o êmbolo até à linha que corresponde a dose prescrita pelo seu médico.

5. Tome a dose de PREZISTA. Coloque a ponta da pipeta doseadora na boca. Pressione o êmbolo da pipeta dentro da boca, e de seguida, engula.
6. Após a utilização, feche o frasco com a tampa e conserve PREZISTA suspensão oral conforme indicado na secção 5.
7. Após cada utilização, remova o êmbolo da pipeta, e lave com água deixando secar ao ar.
8. Após a secagem, coloque a pipeta doseadora novamente na embalagem juntamente com o frasco de PREZISTA.

A pipeta doseadora fornecida não deve ser utilizada noutros medicamentos.

Se tomar mais PREZISTA do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar PREZISTA

Caso tome PREZISTA duas vezes por dia e se recorde **no período de 6 horas** deverá tomar a suspensão oral imediatamente. Tome sempre o medicamento com ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 6 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Caso tome PREZISTA uma vez por dia e se recorde **no período de 12 horas** deverá tomar a suspensão oral imediatamente. Tome sempre o medicamento com cobicistate ou ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 12 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar após tomar PREZISTA e cobicistate ou ritonavir

Se vomitar **dentro de 4 horas** após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de PREZISTA e cobicistate ou ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se vomitar **mais de 4 horas** após a toma do medicamento, não necessita de tomar outra dose de PREZISTA com cobicistate ou ritonavir até à próxima dose programada.

Contacte o seu médico **se não tiver a certeza** do que fazer, caso se tenha esquecido de tomar uma dose ou se vomitar.

Não pare de tomar PREZISTA sem falar previamente com o seu médico

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar PREZISTA mesmo que se sinta melhor. Fale primeiro com o seu médico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de iniciar PREZISTA, o seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue mais frequentemente, visto que tem uma probabilidade mais elevada de desenvolver problemas de fígado. Fale com o seu médico acerca dos sinais e sintomas dos problemas de fígado. Estes podem incluir coloração amarelada da pele ou da

zona branca dos olhos, urina escurecida (da cor do chá), fezes de cor clara (movimentos dos intestinos), náuseas, vômitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa ou dor e desconforto do lado direito por baixo das costelas.

Erupção na pele (mais frequentemente quando usado em associação com raltegravir), comichão. A erupção na pele é geralmente ligeira a moderada. A erupção na pele pode também ser um sintoma de uma situação rara grave. É importante falar com o seu médico se desenvolver erupção na pele. O seu médico irá aconselhar sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com PREZISTA.

Outros efeitos indesejáveis graves incluem a diabetes (frequente) e inflamação do pâncreas (pouco frequente).

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores)

- diarreia.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores)

- vômitos, náuseas, dor ou distensão abdominal, má digestão, gases
- dor de cabeça, cansaço, tonturas, sonolência, dormência, formiguelo ou dor nas mãos ou pés, falta de força, dificuldade em adormecer

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores)

- dor no peito, alterações no eletrocardiograma, batimento rápido do coração
- sensibilidade da pele diminuída ou anormal, sensação de picadas, falta de atenção, perda de memória, problemas com o seu equilíbrio
- dificuldade em respirar, tosse, hemorragia no nariz, irritação da garganta
- inflamação do estômago ou boca, azia, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto do abdómen, prisão de ventre, arrotos
- insuficiência renal, pedras (cálculos) no rim, dificuldade em urinar, passagem frequente ou excessiva de urina, às vezes de noite
- urticária, inchaço grave da pele e outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos), eczema, transpiração excessiva, suores noturnos, perda de cabelo, acne, pele descamativa, coloração das unhas
- dor muscular, câibras ou fraqueza muscular, dor nas extremidades, osteoporose
- diminuição da função da glândula tiroideia. Isto pode ser visualizado nas análises sanguíneas.
- pressão arterial elevada, vermelhidão
- olhos vermelhos ou secos
- febre, inchaço dos membros inferiores devido a retenção de fluidos, mal-estar, irritabilidade, dor
- sintomas de infeção, herpes simplex
- disfunção erétil, aumento mamário
- problemas do sono, sonolência, depressão, ansiedade, sonhos anormais, diminuição do desejo sexual

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 utilizadores)

- reação chamada DRESS [erupção grave na pele, que pode ser acompanhada de febre, cansaço, inchaço da face ou gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões]
- ataque cardíaco, batimento lento do coração, palpitações
- perturbação visual
- arrepios, sensação anormal
- sensação de confusão ou desorientação, alteração do humor, agitação
- desmaio, convulsões epiléticas, alterações ou perda de paladar
- úlceras na boca, vomitar sangue, inflamação dos lábios, lábios secos, língua saburrosa
- corrimento nasal
- lesões na pele, pele seca
- rigidez nos músculos ou articulações, dor nas articulações com ou sem inflamação

- alterações em determinados valores bioquímicos ou das suas células sanguíneas. Estas podem ser observadas nos resultados das análises ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicá-las. Exemplos incluem o aumento de alguns glóbulos brancos
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH da mesma família que PREZISTA. Estes são:

- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram graves.

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar PREZISTA

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

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

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Não refrigerar ou congelar. Evitar a exposição excessiva ao calor.

Conservar na embalagem de origem.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de PREZISTA

- A substância ativa é darunavir. Cada mililitro contém 100 miligramas de darunavir (sob a forma de etanolato).
- Os outros componentes são hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina e carmelose sódica, ácido cítrico monohidratado, sucralose, aroma de morango, corretor de sabor, para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219), ácido clorídrico (para ajuste do pH) e água purificada.

Qual o aspeto de PREZISTA e conteúdo da embalagem

Suspensão oral esbranquiçada opaca. Frasco de vidro de cor âmbar multidose para 200 ml de suspensão, com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças e com uma pipeta doseadora de 6 ml, graduada em 0,2 ml, de polietileno de baixa densidade (LDPE). A parte superior do frasco é preenchida por uma inserção de polietileno de baixa densidade (LDPE), que acomoda a pipeta doseadora. A pipeta doseadora fornecida não deve ser utilizada noutros medicamentos.

PREZISTA está também disponível nas dosagens de 75 miligramas, 150 miligramas, 400 miligramas, 600 miligramas e 800 miligramas na forma de comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

Fabricante

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jase@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

PREZISTA 75 mg comprimidos revestidos por película darunavir

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é PREZISTA e para que é utilizado

O que é PREZISTA?

PREZISTA contém a substância ativa darunavir. PREZISTA é um medicamento antirretroviral, utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da protease. PREZISTA atua reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo. Desta forma, irá melhorar o seu sistema imunológico e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH.

Para que é utilizado?

PREZISTA é utilizado no tratamento de adultos e crianças com mais de 3 anos de idade e com, pelo menos, 15 quilogramas do peso corporal infetados pelo VIH e que já utilizaram outros medicamentos antirretrovirais.

PREZISTA deve ser administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir e outros medicamentos anti-VIH. O seu médico falará consigo sobre qual será a associação de medicamentos melhor para o seu caso.

2. O que precisa de saber antes de tomar PREZISTA

Não tome PREZISTA

- se tem **alergia** ao darunavir, a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou ao ritonavir.
- se tem **problemas de fígado graves**. Pergunte ao seu médico se não tem a certeza sobre a gravidade do seu problema de fígado. Alguns testes adicionais poderão ser necessários.

Fale com o seu médico sobre **todos** os medicamentos que está a tomar, incluindo medicamentos tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele.

Não combine PREZISTA com qualquer um dos seguintes medicamentos

Se estiver a utilizar qualquer um destes medicamentos consulte o seu médico sobre a possibilidade de mudar para outro medicamento.

Medicamento	Ação do medicamento
<i>Avanafil</i>	para tratamento da disfunção erétil
<i>Astemizol ou terfenadina</i>	para tratamento dos sintomas de alergia
<i>Triazolam e midazolam oral (tomado pela boca)</i>	para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade
<i>Cisaprida</i>	para tratamento de algumas perturbações gástricas
<i>Colquicina (se tem problemas nos rins e/ou no fígado)</i>	para tratamento da gota ou febre Mediterrânica familiar
<i>Lurasidona, pimozida, quetiapina ou sertindol</i>	para tratamento de perturbações psiquiátricas
<i>Alcaloides da ergotamina, como ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina e metilergonovina</i>	para tratamento da enxaqueca
<i>Amiodarona, bepridilo, drodenarona, ivabradina, quinidina, ranolazina</i>	para tratamento de certas doenças do coração, por exemplo: batimento cardíaco anormal
<i>Lovastatina, sinvastatina e lomitapida</i>	para baixar os níveis de colesterol
<i>Rifampicina</i>	para o tratamento de algumas infeções como a tuberculose
<i>O medicamento de associação lopinavir/ritonavir</i>	este medicamento anti-VIH pertence à mesma classe que PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C
<i>Alfuzosina</i>	para tratamento da próstata aumentada
<i>Sildenafil</i>	para tratamento da pressão arterial elevada na circulação pulmonar
<i>Ticagrelor</i>	para ajudar a impedir a agregação de plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco
<i>Naloxegol</i>	para tratamento da obstipação induzida por opioides
<i>Dapoxetina</i>	para tratamento da ejaculação precoce
<i>Domperidona</i>	para tratamento de náuseas e vômitos

Não utilize PREZISTA em combinação com outros produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar PREZISTA.

PREZISTA não é uma cura para a infeção pelo VIH.

Os indivíduos que tomam PREZISTA podem continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH. Deve manter um contacto regular com o seu médico.

Os indivíduos a tomar PREZISTA podem desenvolver uma erupção na pele. Pouco frequentemente uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal. Contacte, por favor, o seu médico sempre que desenvolver uma erupção na pele.

As erupções na pele (geralmente ligeiras ou moderadas) podem ocorrer mais frequentemente nos doentes a tomar PREZISTA e raltegravir (para infeção por VIH) do que nos doentes a tomar os medicamentos em separado.

Informe o seu médico sobre a sua situação ANTES e DURANTE o seu tratamento

Assegure-se que revê os pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico se já teve **problemas de fígado**, incluindo infeção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar PREZISTA.

- Informe o seu médico se tem **diabetes**. PREZISTA pode aumentar os níveis de açúcar no sangue.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infecção** (por exemplo, inchaço dos nódulos linfáticos e febre). Alguns doentes com infecção pelo VIH avançada e antecedentes de uma infecção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infecção anterior logo após iniciar um tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater as infeções que se encontrem eventualmente presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. PREZISTA pode aumentar o risco de hemorragia.
- Informe o seu médico se é alérgico a **sulfonamidas** (ex.: utilizadas para tratar certas infeções).
- Informe o seu médico se notar alguns problemas **musculoesqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença nos ossos denominada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). Alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença são a duração da terapêutica antirretroviral combinada, utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave e índice de massa corporal elevado. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, dores (especialmente na anca, joelho e ombro) ou dificuldade nos movimentos. Se notar qualquer destes sintomas, por favor informe o seu médico.

Idosos

PREZISTA foi administrado a um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertence a este grupo etário, fale com o seu médico para saber se pode utilizar PREZISTA.

Crianças

PREZISTA não é para ser tomado por crianças com menos de 3 anos de idade ou com peso inferior a 15 quilogramas.

Outros medicamentos e PREZISTA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Existem alguns medicamentos que **não poderá combinar** com PREZISTA. Estes são mencionados no título “**Não combine PREZISTA com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.

Na maioria dos casos, PREZISTA pode ser combinado com outros medicamentos anti-VIH, pertencentes a outra classe de medicamentos [por exemplo: NRTIs (análogos dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), NNRTIs (análogos dos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), antagonistas dos recetores CCR5 e IFs (inibidores da fusão)]. A associação de PREZISTA com ritonavir não foi testada com todos os IPs (inibidores da protease) e não deve ser utilizado com outros IPs do VIH. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Assim, informe sempre o seu médico se está a tomar outro medicamento anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre que medicamentos podem ser associados.

Os efeitos de PREZISTA podem ser reduzidos se utilizar qualquer um dos seguintes medicamentos. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Fenobarbital, fenitoína* (para prevenir convulsões)
- *Dexametasona* (corticosteroide)
- *Efavirenz* (infecção pelo VIH)

- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratamento de algumas infecções como a tuberculose)
- *Saquinavir* (infecção pelo VIH)

Os efeitos de outros medicamentos podem ser afetados pelo tratamento com PREZISTA e o seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenona, timolol, verapamilo* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis deste medicamento podem estar alterados.
- Contracetivos orais à base de estrogénios e terapêutica hormonal de substituição. PREZISTA pode reduzir a sua eficácia. Quando utilizado para controlo da natalidade são recomendados métodos contracetivos não hormonais alternativos.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. PREZISTA pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de dano muscular. O seu médico avaliará qual o regime mais adequado para baixar os níveis de colesterol para a sua situação específica.
- *Clarithromicina* (antibiótico).
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (para diminuir a ação do seu sistema imunológico) uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidada por parte do seu médico relativamente a efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para tratamento da dependência de opioides)
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma)
- *Arteméter/lumefantrina* (uma combinação de medicamentos para o tratamento da malária)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratamento do cancro)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar um problema do coração e pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infecção pelo vírus da hepatite C)
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para tratamento da dor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

O seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais e poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos, uma vez que os efeitos terapêuticos ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos ou de PREZISTA podem ser influenciados quando associados. Informe o seu médico se está a utilizar:

- *Dabigatrano etexilato, edoxabano, varfarina* (para diminuir a coagulação do sangue)
- *Alfentanilo* (analgésico injetável forte e de curta duração utilizado em procedimentos cirúrgicos)
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração)
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar infeções fúngicas). O voriconazol deve apenas ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutina* (contra infeções bacterianas)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação pulmonar)

- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratamento da depressão e ansiedade)
- *Maraviroc* (para tratar a infecção pelo VIH)
- *Metadona* (para tratar a dependência opioide)
- *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir as convulsões ou para o tratamento de certos tipos de dor no nervo)
- *Colquicina* (para tratar a gota e febre Mediterrânica familiar)
- *Bosentano* (para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam quando usado sob a forma de injeção, zolpidem* (agentes sedativos)
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condições psiquiátricas).

Esta **não** é uma lista completa de medicamentos. Informe o seu médico sobre **todos** os medicamentos que está a tomar.

PREZISTA com alimentos e bebidas

Ver a secção 3 “Como tomar PREZISTA”.

Gravidez e amamentação

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar PREZISTA com ritonavir, a não ser se especificamente recomendado pelo médico. As mulheres grávidas não devem tomar PREZISTA com cobicistate.

Devido ao potencial de efeitos indesejáveis em lactentes amamentados, as mulheres não devem amamentar se estiverem a ser tratadas com PREZISTA.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infecção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá, assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso sinta tonturas após tomar PREZISTA.

PREZISTA contém sódio

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

3. Como tomar PREZISTA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas. Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar PREZISTA e ritonavir sem falar com o seu médico.

Após o tratamento ter sido iniciado, a dose ou a forma de apresentação não devem ser alteradas ou o tratamento não deve ser interrompido sem indicação do seu médico.

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas, que nunca tenham tomado medicamento antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

O médico irá determinar qual a dose correta a administrar uma vez por dia com base no peso da criança (ver tabela abaixo). Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 800 miligramas de PREZISTA em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia. O médico informá-lo-á de quanto PREZISTA suspensão oral e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução) que a criança deverá tomar.

Peso corporal:	Uma dose de PREZISTA é	Uma dose de ritonavir^a é
entre 15 e 30 quilogramas	600 miligramas	100 miligramas
entre 30 e 40 quilogramas	675 miligramas	100 miligramas
mais de 40 quilogramas*	800 miligramas	100 miligramas

^a solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

O médico irá determinar qual a dose correta com base no peso da criança (ver tabela abaixo). O médico irá determinar qual a dose mais apropriada para a criança, se uma vez por dia, se duas vezes por dia. Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 600 miligramas de PREZISTA em associação com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia, ou 800 miligramas de PREZISTA em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.

O médico informá-lo-á de quantos comprimidos de PREZISTA e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução oral) que a criança deverá tomar. Estão disponíveis comprimidos com outras dosagens e o seu médico poderá prescrever uma determinada associação de comprimidos, de modo a ter o regime de doses adequado. PREZISTA suspensão oral está também disponível. O seu médico irá determinar se PREZISTA comprimidos ou se PREZISTA suspensão oral é adequado para a criança.

Dose duas vezes por dia

Peso corporal	Uma dose é
entre 15 e 30 quilogramas	375 miligramas de PREZISTA + 50 miligramas de ritonavir duas vezes por dia
entre 30 e 40 quilogramas	450 miligramas de PREZISTA + 60 miligramas de ritonavir duas vezes por dia
mais de 40 quilogramas *	600 miligramas de PREZISTA + 100 miligramas de ritonavir duas vezes por dia

* Para crianças com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, o médico da sua criança irá determinar se PREZISTA 800 miligramas, uma vez ao dia, pode ser utilizado. Esta administração não pode ser efetuada com os comprimidos de 75 miligramas. Existem outras dosagens disponíveis.

Dose uma vez por dia

Peso corporal:	Uma dose de PREZISTA é	Uma dose de ritonavir^a é
entre 15 e 30 quilogramas	600 miligramas	100 miligramas
entre 30 e 40 quilogramas	675 miligramas	100 miligramas
mais de 40 quilogramas	800 miligramas	100 miligramas

^a solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

Instruções para crianças

- A criança tem de tomar sempre PREZISTA em conjunto com ritonavir. PREZISTA não atua adequadamente sem o ritonavir.
- A criança deve tomar as doses apropriadas de PREZISTA e ritonavir, duas vezes por dia ou uma vez por dia. Se PREZISTA for prescrito duas vezes por dia, a criança deve tomar uma dose de manhã e uma dose ao final da tarde. O médico da sua criança irá determinar qual a dose mais apropriada.
- A criança deve tomar PREZISTA com alimentos. PREZISTA não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimento não é importante.
A criança deve engolir os comprimidos com uma bebida, por exemplo, água ou leite.

Dose para os adultos que não tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

Necessitará de uma dose diferente de PREZISTA que não pode ser administrada com estes comprimidos de 75 miligramas. Encontram-se disponíveis outras doses de PREZISTA.

Dose para os adultos que tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

A dose é:

- 600 miligramas de PREZISTA em conjunto com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia.
OU
- 800 miligramas de PREZISTA (2 comprimidos de 400 miligramas de PREZISTA ou 1 comprimido de 800 miligramas de PREZISTA) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir uma vez por dia. PREZISTA comprimidos de 400 miligramas e 800 miligramas são usados apenas para obter o regime de dose diária de 800 miligramas.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

Instruções para os adultos

- Tome sempre PREZISTA em conjunto com ritonavir. PREZISTA não atua adequadamente sem ritonavir.
- De manhã tome 600 miligramas de PREZISTA com 100 miligramas de ritonavir.
- Ao final da tarde tome 600 miligramas de PREZISTA com 100 miligramas de ritonavir.
- Tome PREZISTA com alimentos. PREZISTA não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimentos não é importante.
- Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo, água ou leite.
- PREZISTA comprimidos a 75 miligramas, a 150 miligramas e suspensão oral a 100 miligramas por mililitro foram desenvolvidos para utilização nas crianças, mas também podem ser utilizados nos adultos nalguns casos.

Remover a tampa de segurança infantil



O frasco de plástico possui um fecho de segurança infantil tendo que ser aberto da seguinte forma:

- Pressione a tampa roscada de plástico para baixo rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.
- Retire a tampa desenroscada.

Se tomar mais PREZISTA do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar PREZISTA

Caso se recorde **no período de 6 horas** deverá tomar os comprimidos imediatamente. Tome sempre o medicamento com ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 6 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar após tomar PREZISTA e ritonavir

Se vomitar **dentro de 4 horas** após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de PREZISTA e ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se vomitar **mais de 4 horas** após a toma do medicamento, não necessita de tomar outra dose de PREZISTA com ritonavir até à próxima dose programada.

Contacte o seu médico **se não tiver a certeza** do que fazer, caso se tenha esquecido de tomar uma dose ou se vomitar.

Não pare de tomar PREZISTA sem falar previamente com o seu médico

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar PREZISTA mesmo que se sinta melhor. Fale primeiro com o seu médico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de iniciar PREZISTA, o seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue mais frequentemente, visto que tem uma probabilidade mais elevada de desenvolver problemas de fígado. Fale com o seu médico acerca dos sinais e sintomas dos problemas de fígado. Estes podem incluir coloração amarelada da pele ou da zona branca dos olhos, urina escurecida (da cor do chá), fezes de cor clara (movimentos dos intestinos), náuseas, vômitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa ou dor e desconforto do lado direito por baixo das costelas.

Erupção na pele (mais frequentemente quando usado em associação com raltegravir), comichão. A erupção na pele é geralmente ligeira a moderada. A erupção na pele pode também ser um sintoma de uma situação rara grave. Portanto, é importante falar com o seu médico se desenvolver erupção na pele. O seu médico irá aconselhar sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com PREZISTA.

Outros efeitos indesejáveis graves incluem a diabetes (frequente) e inflamação do pâncreas (pouco frequente).

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores)

- diarreia.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores)

- vômitos, náuseas, dor ou distensão abdominal, má digestão, gases
- dor de cabeça, cansaço, tonturas, sonolência, dormência, formiguento ou dor nas mãos ou pés, falta de força, dificuldade em adormecer

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores)

- dor no peito, alterações no eletrocardiograma, batimento rápido do coração
- sensibilidade da pele diminuída ou anormal, sensação de picadas, falta de atenção, perda de memória, problemas com o seu equilíbrio
- dificuldade em respirar, tosse, hemorragia no nariz, irritação da garganta
- inflamação do estômago ou boca, azia, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto do abdómen, prisão de ventre, arrote
- insuficiência renal, pedras (cálculos) no rim, dificuldade em urinar, passagem frequente ou excessiva de urina, às vezes de noite
- urticária, inchaço grave da pele e outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos), eczema, transpiração excessiva, suores noturnos, perda de cabelo, acne, pele descamativa, coloração das unhas
- dor muscular, câibras ou fraqueza muscular, dor nas extremidades, osteoporose
- diminuição da função da glândula tiroideia. Isto pode ser visualizado nas análises sanguíneas.
- pressão arterial elevada, vermelhidão
- olhos vermelhos ou secos
- febre, inchaço dos membros inferiores devido a retenção de fluidos, mal-estar, irritabilidade, dor
- sintomas de infeção, herpes simplex

- disfunção erétil, aumento mamário
- problemas do sono, sonolência, depressão, ansiedade, sonhos anormais, diminuição do desejo sexual

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 utilizadores)

- reação chamada DRESS [erupção grave na pele, que pode ser acompanhada de febre, cansaço, inchaço da face ou gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões]
- ataque cardíaco, batimento lento do coração, palpitações
- perturbação visual
- arrepios, sensação anormal
- sensação de confusão ou desorientação, alteração do humor, agitação
- desmaio, convulsões epiléticas, alterações ou perda de paladar
- úlceras na boca, vomitar sangue, inflamação dos lábios, lábios secos, língua saburrosa
- corrimento nasal
- lesões na pele, pele seca
- rigidez nos músculos ou articulações, dor nas articulações com ou sem inflamação
- alterações em determinados valores bioquímicos ou das suas células sanguíneas. Estas podem ser observadas nos resultados das análises ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicá-las. Exemplos incluem o aumento de alguns glóbulos brancos
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH da mesma família que PREZISTA. Estes são:

- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram graves

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar PREZISTA

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

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

PREZISTA não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de PREZISTA

- A substância ativa é darunavir. Cada comprimido contém 75 miligramas de darunavir sob a forma de etanolato.
- Os outros componentes são a celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, crospovidona, estearato de magnésio. O revestimento contém álcool poli(vinílico) – parcialmente hidrolisado, macrogol 3350, dióxido de titânio (E171), talco.

Qual o aspeto de PREZISTA e conteúdo da embalagem

Comprimido branco revestido por película, em forma de cápsula, mencionando TMC numa das faces e 75 na face oposta. Frasco de plástico contendo 480 comprimidos.

PREZISTA está também disponível nas dosagens de 150 miligramas, 400 miligramas, 600 miligramas e 800 miligramas na forma de comprimidos revestidos por película e 100 miligramas por mililitro na forma de suspensão oral.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

Fabricante

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Itália

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France**Portugal**

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

PREZISTA 150 mg comprimidos revestidos por película darunavir

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é PREZISTA e para que é utilizado

O que é PREZISTA?

PREZISTA contém a substância ativa darunavir. PREZISTA é um medicamento antirretroviral, utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da protease. PREZISTA atua reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo. Desta forma, irá melhorar o seu sistema imunológico e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH.

Para que é utilizado?

PREZISTA é utilizado no tratamento de adultos e crianças com mais de 3 anos de idade e com, pelo menos, 15 quilogramas do peso corporal infetados pelo VIH e que já utilizaram outros medicamentos antirretrovirais.

PREZISTA deve ser administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir e outros medicamentos anti-VIH. O seu médico falará consigo sobre qual será a associação de medicamentos melhor para o seu caso.

2. O que precisa de saber antes de tomar PREZISTA

Não tome PREZISTA

- se tem **alergia** ao darunavir, a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou ao ritonavir.
- se tem **problemas de fígado graves**. Pergunte ao seu médico se não tem a certeza sobre a gravidade do seu problema de fígado. Alguns testes adicionais poderão ser necessários.

Fale com o seu médico sobre **todos** os medicamentos que está a tomar, incluindo medicamentos tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele.

Não combine PREZISTA com qualquer um dos seguintes medicamentos

Se estiver a utilizar qualquer um destes medicamentos consulte o seu médico sobre a possibilidade de mudar para outro medicamento.

Medicamento	Ação do medicamento
<i>Avanafil</i>	para tratamento da disfunção erétil
<i>Astemizol</i> ou <i>terfenadina</i>	para tratamento dos sintomas de alergia
<i>Triazolam</i> e <i>midazolam oral</i> (tomado pela boca)	para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade
<i>Cisaprida</i>	para tratamento de algumas perturbações gástricas
<i>Colquicina</i> (se tem problemas nos rins e/ou no fígado)	para tratamento da gota ou febre Mediterrânica familiar
<i>Lurasidona</i> , <i>pimozida</i> , <i>quetiapina</i> ou <i>sertindol</i>	para tratamento de perturbações psiquiátricas
<i>Alcaloides da ergotamina</i> , como <i>ergotamina</i> , <i>di-hidroergotamina</i> , <i>ergometrina</i> e <i>metilergonovina</i>	para tratamento da enxaqueca
<i>Amiodarona</i> , <i>bepiridilo</i> , <i>drodenarona</i> , <i>ivabradina</i> , <i>quinidina</i> , <i>ranolazina</i>	para tratamento de certas doenças do coração, por exemplo: batimento cardíaco anormal
<i>Lovastatina</i> , <i>sinvastatina</i> e <i>lomitapida</i>	para baixar os níveis de colesterol
<i>Rifampicina</i>	para o tratamento de algumas infeções como a tuberculose
O medicamento de associação <i>lopinavir/ritonavir</i>	este medicamento anti-VIH pertence à mesma classe que PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	para tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C
<i>Alfuzosina</i>	para tratamento da próstata aumentada
<i>Sildenafil</i>	para tratamento da pressão arterial elevada na circulação pulmonar
<i>Ticagrelor</i>	para ajudar a impedir a agregação de plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco
<i>Naloxegol</i>	para tratamento da obstipação induzida por opioides
<i>Dapoxetina</i>	para tratamento da ejaculação precoce
<i>Domperidona</i>	para tratamento de náuseas e vómitos

Não utilize PREZISTA em combinação com outros produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar PREZISTA.

PREZISTA não é uma cura para a infeção pelo VIH.

Os indivíduos que tomam PREZISTA podem continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH. Deve manter um contacto regular com o seu médico.

Os indivíduos a tomar PREZISTA podem desenvolver uma erupção na pele. Pouco frequentemente uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal. Contacte, por favor, o seu médico sempre que desenvolver uma erupção na pele.

As erupções na pele (geralmente ligeiras ou moderadas) podem ocorrer mais frequentemente nos doentes a tomar PREZISTA e raltegravir (para infeção por VIH) do que nos doentes a tomar os medicamentos em separado.

Informe o seu médico sobre a sua situação ANTES e DURANTE o seu tratamento

Assegure-se que revê os pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico se já teve **problemas de fígado**, incluindo infeção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar PREZISTA.

- Informe o seu médico se tem **diabetes**. PREZISTA pode aumentar os níveis de açúcar no sangue.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infecção** (por exemplo, inchaço dos nódulos linfáticos e febre). Alguns doentes com infecção pelo VIH avançada e antecedentes de uma infecção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infecção anterior logo após iniciar um tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater as infeções que se encontrem eventualmente presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. PREZISTA pode aumentar o risco de hemorragia.
- Informe o seu médico se é **alérgico a sulfonamidas** (ex.: utilizadas para tratar certas infeções).
- Informe o seu médico se notar alguns problemas **musculoesqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença nos ossos denominada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). Alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença são a duração da terapêutica antirretroviral combinada, utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave e índice de massa corporal elevado. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, dores (especialmente na anca, joelho e ombro) ou dificuldade nos movimentos. Se notar qualquer destes sintomas, por favor informe o seu médico.

Idosos

PREZISTA foi administrado a um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertence a este grupo etário, fale com o seu médico para saber se pode utilizar PREZISTA.

Crianças

PREZISTA não é para ser tomado por crianças com menos de 3 anos de idade ou com peso inferior a 15 quilogramas.

Outros medicamentos e PREZISTA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Existem alguns medicamentos que **não poderá combinar** com PREZISTA. Estes são mencionados no título “**Não combine PREZISTA com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.

Na maioria dos casos, PREZISTA pode ser combinado com outros medicamentos anti-VIH, pertencentes a outra classe de medicamentos [por exemplo: NRTIs (análogos dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), NNRTIs (análogos dos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), antagonistas dos recetores CCR5 e IFs (inibidores da fusão)]. A associação de PREZISTA com ritonavir não foi testada com todos os IPs (inibidores da protease) e não deve ser utilizado com outros IPs do VIH. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Assim, informe sempre o seu médico se está a tomar outro medicamento anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre que medicamentos podem ser associados.

Os efeitos de PREZISTA podem ser reduzidos se utilizar qualquer um dos seguintes medicamentos. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Fenobarbital, fenitoína* (para prevenir convulsões)
- *Dexametasona* (corticosteroide)
- *Efavirenz* (infecção pelo VIH)

- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratamento de algumas infecções como a tuberculose)
- *Saquinavir* (infecção pelo VIH)

Os efeitos de outros medicamentos podem ser afetados pelo tratamento com PREZISTA e o seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenona, timolol, verapamilo* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis deste medicamento podem estar alterados.
- Contraceptivos orais à base de estrogénios e terapêutica hormonal de substituição. PREZISTA pode reduzir a sua eficácia. Quando utilizado para controlo da natalidade são recomendados métodos contraceptivos não hormonais alternativos.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. PREZISTA pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de dano muscular. O seu médico avaliará qual o regime mais adequado para baixar os níveis de colesterol para a sua situação específica.
- *Clarithromicina* (antibiótico).
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (para diminuir a ação do seu sistema imunológico) uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidada por parte do seu médico relativamente a efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para tratamento da dependência de opioides)
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma)
- *Arteméter/lumefantrina* (uma combinação de medicamentos para o tratamento da malária)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratamento do cancro)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar um problema do coração e pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C)
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para tratamento da dor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

O seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais e poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos, uma vez que os efeitos terapêuticos ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos ou de PREZISTA podem ser influenciados quando associados. Informe o seu médico se está a utilizar:

- *Dabigatrano etexilato, edoxabano, varfarina* (para diminuir a coagulação do sangue)
- *Alfentanilo* (analgésico injetável forte e de curta duração utilizado em procedimentos cirúrgicos)
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração)
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar infeções fúngicas). O voriconazol deve apenas ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutina* (contra infeções bacterianas)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação pulmonar)

- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratamento da depressão e ansiedade)
- *Maraviroc* (para tratar a infecção pelo VIH)
- *Metadona* (para tratar a dependência opioide)
- *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir as convulsões ou para o tratamento de certos tipos de dor no nervo)
- *Colquicina* (para tratar a gota ou febre Mediterrânica familiar)
- *Bosentano* (para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* quando usado sob a forma de injeção, *zolpidem* (agente sedativo)
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condições psiquiátricas).

Esta **não** é uma lista completa de medicamentos. Informe o seu médico sobre **todos** os medicamentos que está a tomar.

PREZISTA com alimentos e bebidas

Ver a secção 3 “Como tomar PREZISTA”.

Gravidez e amamentação

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar PREZISTA com ritonavir, a não ser se especificamente recomendado pelo médico. As mulheres grávidas não devem tomar PREZISTA com cobicistate.

Devido ao potencial de efeitos indesejáveis em lactentes amamentados, as mulheres não devem amamentar se estiverem a ser tratadas com PREZISTA.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infecção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá, assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso sinta tonturas após tomar PREZISTA.

PREZISTA contém sódio

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

3. Como tomar PREZISTA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas. Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar PREZISTA e ritonavir sem falar com o seu médico.

Após o tratamento ter sido iniciado, a dose ou a forma de apresentação não devem ser alteradas ou o tratamento não deve ser interrompido sem indicação do seu médico.

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas, que ainda não tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

O médico irá determinar qual a dose correta a administrar uma vez por dia com base no peso da criança (ver tabela abaixo). Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 800 miligramas de PREZISTA em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia. O médico informá-lo-á de quanto PREZISTA suspensão oral e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução) que a criança deverá tomar.

Peso corporal:	Uma dose de PREZISTA é	Uma dose de ritonavir^a é
entre 15 e 30 quilogramas	600 miligramas	100 miligramas
entre 30 e 40 quilogramas	675 miligramas	100 miligramas
mais de 40 quilogramas*	800 miligramas	100 miligramas

^a solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

O médico irá determinar qual a dose correta com base no peso da criança (ver tabela abaixo). O médico irá determinar qual a dose mais apropriada para a criança, se uma vez por dia, se duas vezes por dia. Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 600 miligramas de PREZISTA em associação com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia, ou 800 miligramas de PREZISTA em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.

O médico informá-lo-á de quantos comprimidos de PREZISTA e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução oral) que a criança deverá tomar. Estão disponíveis comprimidos com outras dosagens e o seu médico poderá prescrever uma determinada associação de comprimidos, de modo a ter o regime de doses adequado. PREZISTA suspensão oral está também disponível. O seu médico irá determinar se PREZISTA comprimidos ou se PREZISTA suspensão oral é adequado para a criança.

Dose duas vezes por dia

Peso corporal	Uma dose é
entre 15 e 30 quilogramas	375 miligramas de PREZISTA + 50 miligramas de ritonavir duas vezes por dia
entre 30 e 40 quilogramas	450 miligramas de PREZISTA + 60 miligramas de ritonavir duas vezes por dia
mais de 40 quilogramas *	600 miligramas de PREZISTA + 100 miligramas de ritonavir duas vezes por dia

* Para crianças com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, o médico da sua criança irá determinar se PREZISTA 800 miligramas, uma vez ao dia, pode ser utilizado. Esta administração não pode ser efetuada com os comprimidos de 150 miligramas. Existem outras dosagens disponíveis.

Dose uma vez por dia

Peso corporal:	Uma dose de PREZISTA é	Uma dose de ritonavir^a é
entre 15 e 30 quilogramas	600 miligramas	100 miligramas
entre 30 e 40 quilogramas	675 miligramas	100 miligramas
mais de 40 quilogramas	800 miligramas	100 miligramas

^a solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

Instruções para crianças

- A criança tem de tomar sempre PREZISTA em conjunto com ritonavir. PREZISTA não atua adequadamente sem o ritonavir.
- A criança deve tomar as doses apropriadas de PREZISTA e ritonavir, duas vezes por dia ou uma vez por dia. Se PREZISTA for prescrito duas vezes por dia, a criança deve tomar uma dose de manhã e uma dose ao final da tarde. O médico da sua criança irá determinar qual a dose mais apropriada.
- A criança deve tomar PREZISTA com alimentos. PREZISTA não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimento não é importante.
- A criança deve engolir os comprimidos com uma bebida, por exemplo, água ou leite.

Dose para os adultos que não tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

Necessitará de uma dose diferente de PREZISTA que não pode ser administrada com estes comprimidos de 150 miligramas. Encontram-se disponíveis outras doses de PREZISTA.

Dose para os adultos que tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

A dose é:

- 600 miligramas de PREZISTA em conjunto com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia.
OU
- 800 miligramas de PREZISTA (2 comprimidos de 400 miligramas de PREZISTA ou 1 comprimido de 800 miligramas de PREZISTA) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir uma vez por dia. PREZISTA comprimidos de 400 miligramas e 800 miligramas são usados apenas para obter o regime de dose diária de 800 miligramas.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

Instruções para os adultos

- Tome sempre PREZISTA em conjunto com ritonavir. PREZISTA não atua adequadamente sem ritonavir.
- De manhã tome 600 miligramas de PREZISTA com 100 miligramas de ritonavir.
- Ao final da tarde tome 600 miligramas de PREZISTA com 100 miligramas de ritonavir.
- Tome PREZISTA com alimentos. PREZISTA não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimentos não é importante.
- Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo, água ou leite.
- PREZISTA comprimidos a 75 miligramas, a 150 miligramas e suspensão oral a 100 miligramas por mililitro foram desenvolvidos para utilização nas crianças, mas também podem ser utilizados nos adultos nalguns casos.

Remover a tampa de segurança infantil



O frasco de plástico possui um fecho de segurança infantil tendo que ser aberto da seguinte forma:

- Pressione a tampa roscada de plástico para baixo rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.
- Retire a tampa desenroscada.

Se tomar mais PREZISTA do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar PREZISTA

Caso se recorde **no período de 6 horas** deverá tomar os comprimidos imediatamente. Tome sempre o medicamento com ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 6 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar após tomar PREZISTA e ritonavir

Se vomitar **dentro de 4 horas** após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de PREZISTA com ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se vomitar **mais de 4 horas** após a toma do medicamento, não necessita de tomar outra dose de PREZISTA com ritonavir até à próxima dose programada.

Contacte o seu médico **se não tiver a certeza** do que fazer, caso se tenha esquecido de tomar uma dose ou se vomitar.

Não pare de tomar PREZISTA sem falar previamente com o seu médico

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar PREZISTA mesmo que se sinta melhor. Fale primeiro com o seu médico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de iniciar PREZISTA o seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue mais frequentemente, visto que tem uma probabilidade mais elevada de desenvolver problemas de fígado. Fale com o seu médico acerca dos sinais e sintomas dos problemas de fígado. Estes podem incluir coloração amarelada da pele ou da zona branca dos olhos, urina escurecida (da cor do chá), fezes de cor clara (movimentos dos intestinos), náuseas, vômitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa ou dor e desconforto do lado direito por baixo das costelas.

Erupção na pele (mais frequentemente quando usado em associação com raltegravir), comichão. A erupção na pele é geralmente ligeira a moderada. A erupção na pele pode também ser um sintoma de uma situação rara grave. Portanto, é importante falar com o seu médico se desenvolver erupção na pele. O seu médico irá aconselhar sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com PREZISTA.

Outros efeitos indesejáveis graves incluem a diabetes (frequente) e inflamação do pâncreas (pouco frequente).

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores)

- diarreia.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores)

- vômitos, náuseas, dor ou distensão abdominal, má digestão, gases
- dor de cabeça, cansaço, tonturas, sonolência, dormência, formiguelo ou dor nas mãos ou pés, falta de força, dificuldade em adormecer

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores)

- dor no peito, alterações no eletrocardiograma, batimento rápido do coração
- sensibilidade da pele diminuída ou anormal, sensação de picadas, falta de atenção, perda de memória, problemas com o seu equilíbrio
- dificuldade em respirar, tosse, hemorragia no nariz, irritação da garganta
- inflamação do estômago ou boca, azia, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto do abdómen, prisão de ventre, arroto
- insuficiência renal, pedras (cálculos) no rim, dificuldade em urinar, passagem frequente ou excessiva de urina, às vezes de noite
- urticária, inchaço grave da pele e outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos), eczema, transpiração excessiva, suores noturnos, perda de cabelo, acne, pele descamativa, coloração das unhas
- dor muscular, câibras ou fraqueza muscular, dor nas extremidades, osteoporose
- diminuição da função da glândula tiroideia. Isto pode ser visualizado nas análises sanguíneas.
- pressão arterial elevada, vermelhidão
- olhos vermelhos ou secos
- febre, inchaço dos membros inferiores devido a retenção de fluidos, mal-estar, irritabilidade, dor
- sintomas de infeção, herpes simplex

- disfunção erétil, aumento mamário
- problemas do sono, sonolência, depressão, ansiedade, sonhos anormais, diminuição do desejo sexual

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 utilizadores)

- reação chamada DRESS [erupção grave na pele, que pode ser acompanhada de febre, cansaço, inchaço da face ou gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões]
- ataque cardíaco, batimento lento do coração, palpitações
- perturbação visual
- arrepios, sensação anormal
- sensação de confusão ou desorientação, alteração do humor, agitação
- desmaio, convulsões epiléticas, alterações ou perda de paladar
- úlceras na boca, vomitar sangue, inflamação dos lábios, lábios secos, língua saburrosa
- corrimento nasal
- lesões na pele, pele seca
- rigidez nos músculos ou articulações, dor nas articulações com ou sem inflamação
- alterações em determinados valores bioquímicos ou das suas células sanguíneas. Estas podem ser observadas nos resultados das análises ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicá-las. Exemplos incluem o aumento de alguns glóbulos brancos
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH da mesma família que PREZISTA. Estes são:

- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram graves

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar PREZISTA

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

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

PREZISTA não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de PREZISTA

- A substância ativa é darunavir. Cada comprimido contém 150 miligramas de darunavir sob a forma de etanolato.
- Os outros componentes são a celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, crospovidona, estearato de magnésio. O revestimento contém álcool poli(vinílico) – parcialmente hidrolisado, macrogol 3350, dióxido de titânio (E171), talco.

Qual o aspeto de PREZISTA e conteúdo da embalagem

Comprimido branco revestido por película, de forma oval, mencionando TMC numa das faces e 150 na face oposta. Frasco de plástico contendo 240 comprimidos.

PREZISTA está também disponível nas dosagens de 75 miligramas, 400 miligramas, 600 miligramas e 800 miligramas na forma de comprimidos revestidos por película e 100 miligramas por mililitro na forma de suspensão oral.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

Fabricante

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Itália

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Portugal

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

PREZISTA 400 mg comprimidos revestidos por película darunavir

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é PREZISTA e para que é utilizado

O que é PREZISTA?

PREZISTA contém a substância ativa darunavir. PREZISTA é um medicamento antirretroviral, utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da protease. PREZISTA atua reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo. Desta forma, irá melhorar o seu sistema imunológico e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH.

Para que é utilizado?

O comprimido de PREZISTA 400 miligramas é utilizado no tratamento de adultos e crianças (com idade igual ou superior a 3 anos, com peso corporal de, pelo menos, 40 quilogramas) infetados pelo VIH e que

- não tenham utilizado anteriormente medicamentos antirretrovirais.
- em certos doentes que tenham utilizado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará isto).

PREZISTA deve ser administrado em associação com uma dose baixa de cobicistate ou ritonavir e outros medicamentos anti-VIH. O seu médico falará consigo sobre qual será a associação de medicamentos melhor para o seu caso.

2. O que precisa de saber antes de tomar PREZISTA

Não tome PREZISTA

- se tem **alergia** ao darunavir, a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou ao cobicistate ou ritonavir.
- se tem **problemas de fígado graves**. Pergunte ao seu médico se não tem a certeza sobre a gravidade do seu problema de fígado. Alguns testes adicionais poderão ser necessários.

Fale com o seu médico sobre **todos** os medicamentos que está a tomar, incluindo medicamentos tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele.

Não combine PREZISTA com qualquer um dos seguintes medicamentos

Se estiver a utilizar qualquer um destes medicamentos consulte o seu médico sobre a possibilidade de mudar para outro medicamento.

Medicamento	Ação do medicamento
<i>Avanafil</i>	para tratamento da disfunção erétil
<i>Astemizol</i> ou <i>terfenadina</i>	para tratamento dos sintomas de alergia
<i>Triazolam</i> e <i>midazolam oral</i> (tomado pela boca)	para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade
<i>Cisaprida</i>	para tratamento de algumas perturbações gástricas
<i>Colquicina</i> (se tem problemas nos rins e/ou no fígado)	para tratamento da gota ou febre Mediterrânica familiar
<i>Lurasidona</i> , <i>pimozida</i> , <i>quetiapina</i> ou <i>sertindol</i>	para tratamento de perturbações psiquiátricas
<i>Alcaloides da ergotamina</i> , como <i>ergotamina</i> , <i>di-hidroergotamina</i> , <i>ergometrina</i> e <i>metilergonovina</i>	para tratamento da enxaqueca
<i>Amiodarona</i> , <i>bepiridilo</i> , <i>drodenarona</i> , <i>ivabradina</i> , <i>quinidina</i> , <i>ranolazina</i>	para tratamento de certas doenças do coração, por exemplo: batimento cardíaco anormal
<i>Lovastatina</i> , <i>sinvastatina</i> e <i>lomitapida</i>	para baixar os níveis de colesterol
<i>Rifampicina</i>	para o tratamento de algumas infeções como a tuberculose
O medicamento de associação <i>lopinavir/ritonavir</i>	este medicamento anti-VIH pertence à mesma classe que PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	para tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C
<i>Alfuzosina</i>	para tratamento da próstata aumentada
<i>Sildenafil</i>	para tratamento da pressão arterial elevada na circulação pulmonar
<i>Ticagrelor</i>	para ajudar a impedir a agregação de plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco
<i>Naloxegol</i>	para tratamento da obstipação induzida por opioides
<i>Dapoxetina</i>	para tratamento da ejaculação precoce
<i>Domperidona</i>	para tratamento de náuseas e vômitos

Não utilize PREZISTA em combinação com outros produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar PREZISTA.

PREZISTA não é uma cura para a infeção pelo VIH.

Os indivíduos que tomam PREZISTA podem continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH. Deve manter um contacto regular com o seu médico.

Os indivíduos a tomar PREZISTA podem desenvolver uma erupção na pele. Pouco frequentemente uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal. Contacte, por favor, o seu médico sempre que desenvolver uma erupção na pele.

As erupções na pele (geralmente ligeiras ou moderadas) podem ocorrer mais frequentemente nos doentes a tomar PREZISTA e raltegravir (para infeção por VIH) do que nos doentes a tomar os medicamentos em separado.

Informe o seu médico sobre a sua situação ANTES e DURANTE o seu tratamento

Assegure-se que revê os pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico se já teve **problemas de fígado**, incluindo infecção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar PREZISTA.
- Informe o seu médico se tem **diabetes**. PREZISTA pode aumentar os níveis de açúcar no sangue.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infecção** (por exemplo, inchaço dos nódulos linfáticos e febre). Alguns doentes com infecção pelo VIH avançada e antecedentes de uma infecção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infecção anterior logo após iniciar um tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater as infeções que se encontrem eventualmente presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. PREZISTA pode aumentar o risco de hemorragia.
- Informe o seu médico se é **alérgico a sulfonamidas** (ex.: utilizadas para tratar certas infeções).
- Informe o seu médico se notar alguns problemas **musculoesqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença nos ossos denominada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). Alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença são a duração da terapêutica antirretroviral combinada, utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave e índice de massa corporal elevado. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, dores (especialmente na anca, joelho e ombro) ou dificuldade nos movimentos. Se notar qualquer destes sintomas, por favor informe o seu médico.

Idosos

PREZISTA foi administrado a um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertence a este grupo etário, fale com o seu médico para saber se pode utilizar PREZISTA.

Crianças e adolescentes

O comprimido de PREZISTA 400 miligramas não se destina a crianças com menos de 3 anos de idade ou que pesem menos de 40 quilogramas.

Outros medicamentos e PREZISTA

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Existem alguns medicamentos que **não poderá combinar** com PREZISTA. Estes são mencionados no título “**Não combine PREZISTA com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.

Na maioria dos casos, PREZISTA pode ser combinado com outros medicamentos anti-VIH, pertencentes a outra classe de medicamentos [por exemplo: NRTIs (análogos dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), NNRTIs (análogos dos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), antagonistas dos recetores CCR5 e IFs (inibidores da fusão)]. A associação de PREZISTA com cobicistate ou ritonavir não foi testada com todos os IPs (inibidores da protease) e não deve ser utilizado com outros IPs do VIH. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Assim, informe sempre o seu médico se está a tomar outro medicamento anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre que medicamentos podem ser associados.

Os efeitos de PREZISTA podem ser reduzidos se utilizar qualquer um dos seguintes medicamentos. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Fenobarbital, fenitoína* (para prevenir convulsões)
- *Dexametasona* (corticosteroide)
- *Efavirenz* (infecção pelo VIH)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratamento de algumas infeções como a tuberculose)
- *Saquinavir* (infecção pelo VIH)

Os efeitos de outros medicamentos podem ser afetados pelo tratamento com PREZISTA e o seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenona, timolol, verapamil* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis deste medicamento podem estar alterados.
- Contracetivos orais à base de estrogénios e terapêutica hormonal de substituição. PREZISTA pode reduzir a sua eficácia. Quando utilizado para controlo da natalidade são recomendados métodos contracetivos não hormonais alternativos.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. PREZISTA pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de dano muscular. O seu médico avaliará qual o regime mais adequado para baixar os níveis de colesterol para a sua situação específica.
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (para diminuir a ação do seu sistema imunológico) uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidada por parte do seu médico relativamente a efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para tratamento da dependência de opioides)
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma)
- *Arteméter/lumefantrina* (uma combinação de medicamentos para o tratamento da malária)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratamento do cancro)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar um problema do coração e pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C)
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para o tratamento da dor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

O seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais e poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos, uma vez que os efeitos terapêuticos ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos ou de PREZISTA podem ser influenciados quando associados. Informe o seu médico se está a utilizar:

- *Dabigatrano etexilato, edoxabano, varfarina* (para diminuir a coagulação do sangue)
- *Alfentanilo* (analgésico injetável forte e de curta duração utilizado em procedimentos cirúrgicos)
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração)
- *Clarithromicina* (antibiótico)

- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar infecções fúngicas). O voriconazol deve apenas ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutina* (contra infecções bacterianas)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratamento da depressão e ansiedade)
- *Maraviroc* (para tratar a infecção pelo VIH)
- *Metadona* (para tratar a dependência opioide)
- *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir as convulsões ou para o tratamento de certos tipos de dor no nervo)
- *Colquicina* (medicamento para tratar a gota ou febre Mediterrânea familiar)
- *Bosentano* (medicamento para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Bupirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* quando usado sob a forma de injeção, *zolpidem* (agente sedativo)
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condições psiquiátricas)
- *Metformina* (para tratar a diabetes tipo 2).

Esta **não** é uma lista completa de medicamentos. Informe o seu médico sobre **todos** os medicamentos que está a tomar.

PREZISTA com alimentos e bebidas

Ver a secção 3 “Como tomar PREZISTA”.

Gravidez e amamentação

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar PREZISTA com ritonavir, a não ser se especificamente recomendado pelo médico. As mulheres grávidas não devem tomar PREZISTA com cobicistate.

Devido ao potencial de efeitos indesejáveis em lactentes amamentados, as mulheres não devem amamentar se estiverem a ser tratadas com PREZISTA.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infecção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá, assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso sinta tonturas após tomar PREZISTA.

PREZISTA comprimidos contém o corante amarelo sunset FCF (E110) que pode provocar reações alérgicas.

PREZISTA contém sódio

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

3. Como tomar PREZISTA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar PREZISTA e cobicistate ou ritonavir sem falar com o seu médico.

Após o tratamento ter sido iniciado, a dose ou a forma de apresentação não devem ser alteradas ou o tratamento não deve ser interrompido sem indicação do médico.

PREZISTA 400 miligramas comprimidos são usados apenas para obter o regime de dose diária de 800 miligramas.

Posologia para os adultos que não tenham utilizado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

A dose habitual de PREZISTA é de 800 miligramas (2 comprimidos contendo 400 miligramas de PREZISTA ou 1 comprimido de 800 miligramas de PREZISTA), uma vez por dia.

Deve tomar PREZISTA todos os dias e sempre em associação com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir e com alimentos. PREZISTA não atua adequadamente sem cobicistate ou ritonavir e sem alimentos. Deverá comer uma refeição ou um lanche até 30 minutos antes de tomar PREZISTA e cobicistate ou ritonavir. O tipo de alimentos não é importante. Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar PREZISTA e cobicistate ou ritonavir sem falar com o seu médico.

Instruções para os adultos

- Tome dois comprimidos de 400 miligramas ao mesmo tempo, uma vez por dia, todos os dias.
- Tome PREZISTA sempre em conjunto com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir.
- Tome PREZISTA com alimentos.
- Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo água ou leite.
- Tome os outros medicamentos para o VIH utilizados em associação com PREZISTA e cobicistate ou ritonavir, como recomendado pelo seu médico.
- A suspensão oral de PREZISTA a 100 miligramas por mililitro foi desenvolvida para utilização nas crianças, mas também pode ser utilizada nos adultos nalguns casos.

Posologia para os adultos que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

A dose é:

- 800 miligramas de PREZISTA (2 comprimidos de 400 miligramas de PREZISTA ou 1 comprimido de 800 miligramas de PREZISTA) em conjunto com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.
OU
- 600 miligramas de PREZISTA em conjunto com 100 miligramas de ritonavir duas vezes por dia.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, e com idade igual ou superior a 12 anos com cobicistate, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, e que ainda não tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

- A dose habitual de PREZISTA é de 800 miligramas (2 comprimidos de 400 miligramas de PREZISTA ou 1 comprimido de 800 miligramas de PREZISTA) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir ou 150 miligramas de cobicistate, uma vez por dia.

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, e com idade igual ou superior a 12 anos com cobicistate, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, e que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

A dose é:

- 800 miligramas de PREZISTA (2 comprimidos de 400 miligramas de PREZISTA ou 1 comprimido de 800 miligramas de PREZISTA) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir ou 150 miligramas de cobicistate, uma vez por dia.
OU
- 600 miligramas de PREZISTA em conjunto com 100 miligramas de ritonavir duas vezes por dia.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

Instruções para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, e com idade igual ou superior a 12 anos com cobicistate, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas

- Tome 800 miligramas de PREZISTA (2 comprimidos de 400 miligramas de PREZISTA ou 1 comprimido de 800 miligramas de PREZISTA) ao mesmo tempo, uma vez por dia, todos os dias.
- Tome PREZISTA sempre em conjunto com 100 miligramas de ritonavir ou 150 miligramas de cobicistate.
- Tome PREZISTA com alimentos.
- Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo água ou leite.
- Tome os outros medicamentos para o VIH utilizados em associação com PREZISTA e ritonavir ou cobicistate, como recomendado pelo seu médico.

Remover a tampa de segurança infantil



O frasco de plástico possui um fecho de segurança infantil tendo que ser aberto da seguinte forma:

- Pressione a tampa roscada de plástico para baixo rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.
- Retire a tampa desenroscada.

Se tomar mais PREZISTA do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar PREZISTA

Caso se recorde **no período de 12 horas** deverá tomar os comprimidos imediatamente. Tome sempre o medicamento com cobicistate ou ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 12 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar após tomar PREZISTA e cobicistate ou ritonavir

Se vomitar **dentro de 4 horas** após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de PREZISTA com cobicistate ou ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se vomitar **mais de 4 horas** após a toma do medicamento, não necessita de tomar outra dose de PREZISTA com cobicistate ou ritonavir até à próxima dose programada.

Contacte o seu médico **se não tiver a certeza** do que fazer, caso se tenha esquecido de tomar uma dose ou se vomitar.

Não pare de tomar PREZISTA sem falar previamente com o seu médico

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar PREZISTA mesmo que se sinta melhor. Fale primeiro com o seu médico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de iniciar PREZISTA o seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue mais frequentemente, visto que tem uma probabilidade mais elevada de desenvolver problemas de fígado. Fale com o seu médico acerca dos sinais e sintomas dos problemas de fígado. Estes podem incluir coloração amarelada da pele ou da zona branca dos olhos, urina escurecida (da cor do chá), fezes de cor clara (movimentos dos intestinos), náuseas, vómitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa ou dor e desconforto do lado direito por baixo das costelas.

Erupção na pele (mais frequentemente quando usado em associação com raltegravir), comichão. A erupção na pele é geralmente ligeira a moderada. A erupção na pele pode também ser um sintoma de uma situação rara grave. É importante falar com o seu médico se desenvolver erupção na pele. O seu médico irá aconselhar sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com PREZISTA.

Outros efeitos indesejáveis graves incluem a diabetes (frequente) e inflamação do pâncreas (pouco frequente).

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores)

- diarreia

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores)

- vómitos, náuseas, dor ou distensão abdominal, má digestão, gases
- dor de cabeça, cansaço, tonturas, sonolência, dormência, formigueiro ou dor nas mãos ou pés, falta de força, dificuldade em adormecer

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores)

- dor no peito, alterações no eletrocardiograma, batimento rápido do coração
- sensibilidade da pele diminuída ou anormal, sensação de picadas, falta de atenção, perda de memória, problemas com o seu equilíbrio
- dificuldade em respirar, tosse, hemorragia no nariz, irritação da garganta
- inflamação do estômago ou boca, azia, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto do abdómen, prisão de ventre, arroto
- insuficiência renal, pedras (cálculos) no rim, dificuldade em urinar, passagem frequente ou excessiva de urina, às vezes de noite
- urticária, inchaço grave da pele e outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos), eczema, transpiração excessiva, suores noturnos, perda de cabelo, acne, pele descamativa, coloração das unhas
- dor muscular, câibras ou fraqueza muscular, dor nas extremidades, osteoporose
- diminuição da função da glândula tiroideia. Isto pode ser visualizado nas análises sanguíneas.
- pressão arterial elevada, vermelhidão
- olhos vermelhos ou secos
- febre, inchaço dos membros inferiores devido a retenção de fluidos, mal-estar, irritabilidade, dor
- sintomas de infeção, herpes simplex
- disfunção erétil, aumento mamário
- problemas do sono, sonolência, depressão, ansiedade, sonhos anormais, diminuição do desejo sexual

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 utilizadores)

- reação chamada DRESS [erupção grave na pele, que pode ser acompanhada de febre, cansaço, inchaço da face ou gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões]
- ataque cardíaco, batimento lento do coração, palpitações
- perturbação visual
- arrepios, sensação anormal
- sensação de confusão ou desorientação, alteração do humor, agitação

- desmaio, convulsões epiléticas, alterações ou perda de paladar
- úlceras na boca, vomitar sangue, inflamação dos lábios, lábios secos, língua saburrosa
- corrimento nasal
- lesões na pele, pele seca
- rigidez nos músculos ou articulações, dor nas articulações com ou sem inflamação
- alterações em determinados valores bioquímicos ou das suas células sanguíneas. Estas podem ser observadas nos resultados das análises ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicá-las. Exemplos incluem o aumento de alguns glóbulos brancos
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH da mesma família que PREZISTA. Estes são:

- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram graves.

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar PREZISTA

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

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

PREZISTA não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de PREZISTA

- A substância ativa é darunavir. Cada comprimido contém 400 miligramas de darunavir sob a forma de etanolato.
- Os outros componentes são a celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, crospovidona, estearato de magnésio. O revestimento contém álcool poli(vinílico) – parcialmente hidrolisado, macrogol 3350, dióxido de titânio (E171), talco, amarelo *sunset* FCF (E110).

Qual o aspeto de PREZISTA e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película, de forma oval, cor-de-laranja clara, mencionando TMC numa das faces e 400MG na face oposta. Frasco de plástico contendo 60 comprimidos.

PREZISTA está também disponível em comprimidos revestidos por película de 75 miligramas, 150 miligramas, 600 miligramas e 800 miligramas e 100 miligramas por mililitro na forma de suspensão oral.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

Fabricante

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Itália

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jase@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

PREZISTA 600 mg comprimidos revestidos por película darunavir

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é PREZISTA e para que é utilizado

O que é PREZISTA?

PREZISTA contém a substância ativa darunavir. PREZISTA é um medicamento antirretroviral, utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da protease. PREZISTA atua reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo. Desta forma, irá melhorar o seu sistema imunológico e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH.

Para que é utilizado?

PREZISTA é utilizado no tratamento de adultos e crianças com mais de 3 anos de idade e com, pelo menos, 15 quilogramas do peso corporal, infetados pelo VIH e que já utilizaram outros medicamentos antirretrovirais.

PREZISTA deve ser administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir e outros medicamentos anti-VIH. O seu médico falará consigo sobre qual será a associação de medicamentos melhor para o seu caso.

2. O que precisa de saber antes de tomar PREZISTA

Não tome PREZISTA

- se tem **alergia** ao darunavir, a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou ao ritonavir.
- se tem **problemas de fígado graves**. Pergunte ao seu médico se não tem a certeza sobre a gravidade do seu problema de fígado. Alguns testes adicionais poderão ser necessários.

Fale com o seu médico sobre **todos** os medicamentos que está a tomar, incluindo medicamentos tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele.

Não combine PREZISTA com qualquer um dos seguintes medicamentos

Se estiver a utilizar qualquer um destes medicamentos consulte o seu médico sobre a possibilidade de mudar para outro medicamento.

Medicamento	Ação do medicamento
<i>Avanafil</i>	para tratamento da disfunção erétil
<i>Astemizol</i> ou <i>terfenadina</i>	para tratamento dos sintomas de alergia
<i>Triazolam</i> e <i>midazolam oral (tomado pela boca)</i>	para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade
<i>Cisaprida</i>	para tratamento de algumas perturbações gástricas
<i>Colquicina</i> (se tem problemas nos rins e/ou no fígado)	para tratamento da gota ou febre Mediterrânica familiar
<i>Lurasidona</i> , <i>pimozida</i> , <i>quetiapina</i> ou <i>sertindol</i>	para tratamento de perturbações psiquiátricas
<i>Alcaloides da ergotamina</i> , como <i>ergotamina</i> , <i>di-hidroergotamina</i> , <i>ergometrina</i> e <i>metilergonovina</i>	para tratamento da enxaqueca
<i>Amiodarona</i> , <i>bepiridilo</i> , <i>drodenarona</i> , <i>ivabradina</i> , <i>quinidina</i> , <i>ranolazina</i>	para tratamento de certas doenças do coração, por exemplo: batimento cardíaco anormal
<i>Lovastatina</i> , <i>sinvastatina</i> e <i>lomitapida</i>	para baixar os níveis de colesterol
<i>Rifampicina</i>	para o tratamento de algumas infeções como a tuberculose
O medicamento de associação <i>lopinavir/ritonavir</i>	este medicamento anti-VIH pertence à mesma classe que PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	para tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C
<i>Alfuzosina</i>	para tratamento da próstata aumentada
<i>Sildenafil</i>	para tratamento da pressão arterial elevada na circulação pulmonar
<i>Ticagrelor</i>	para ajudar a impedir a agregação de plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco
<i>Naloxegol</i>	para tratamento da obstipação induzida por opioides
<i>Dapoxetina</i>	para tratamento da ejaculação precoce
<i>Domperidona</i>	para tratamento de náuseas e vómitos

Não utilize PREZISTA em combinação com outros produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar PREZISTA.

PREZISTA não é uma cura para a infeção pelo VIH.

Os indivíduos que tomam PREZISTA podem continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH. Deve manter um contacto regular com o seu médico.

Os indivíduos a tomar PREZISTA podem desenvolver uma erupção na pele. Pouco frequentemente uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal. Contacte, por favor, o seu médico sempre que desenvolver uma erupção na pele.

As erupções na pele (geralmente ligeiras ou moderadas) podem ocorrer mais frequentemente nos doentes a tomar PREZISTA e raltegravir (para infeção por VIH) do que nos doentes a tomar os medicamentos em separado.

Informe o seu médico sobre a sua situação ANTES e DURANTE o seu tratamento

Assegure-se que revê os pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico se já teve **problemas de fígado**, incluindo infeção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar PREZISTA.

- Informe o seu médico se tem **diabetes**. PREZISTA pode aumentar os níveis de açúcar no sangue.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infecção** (por exemplo, inchaço dos nódulos linfáticos e febre). Alguns doentes com infecção pelo VIH avançada e antecedentes de uma infecção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infecção anterior logo após iniciar um tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater as infeções que se encontrem eventualmente presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. PREZISTA pode aumentar o risco de hemorragia.
- Informe o seu médico se é **alérgico a sulfonamidas** (ex.: utilizadas para tratar certas infeções).
- Informe o seu médico se notar alguns problemas **musculoesqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença nos ossos denominada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). Alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença são a duração da terapêutica antirretroviral combinada, utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave e índice de massa corporal elevado. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, dores (especialmente na anca, joelho e ombro) ou dificuldade nos movimentos. Se notar qualquer destes sintomas, por favor informe o seu médico.

Idosos

PREZISTA foi administrado a um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertence a este grupo etário, fale com o seu médico para saber se pode utilizar PREZISTA.

Crianças

PREZISTA não é para ser tomado por crianças com menos de 3 anos de idade ou com peso inferior a 15 quilogramas.

Outros medicamentos e PREZISTA

PREZISTA pode interagir com outros medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Existem alguns medicamentos que **não poderá combinar** com PREZISTA. Estes são mencionados no título “**Não combine PREZISTA com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.

Na maioria dos casos, PREZISTA pode ser combinado com outros medicamentos anti-VIH, pertencentes a outra classe de medicamentos [por exemplo: NRTIs (análogos dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), NNRTIs (análogos dos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), antagonistas dos recetores CCR5 e IFs (inibidores da fusão)]. A associação de PREZISTA com ritonavir não foi testada com todos os IPs (inibidores da protease) e não deve ser utilizado com outros IPs do VIH. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Assim, informe sempre o seu médico se está a tomar outro medicamento anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre que medicamentos podem ser associados.

Os efeitos de PREZISTA podem ser reduzidos se utilizar qualquer um dos seguintes medicamentos. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Fenobarbital, fenitoína* (para prevenir convulsões)
- *Dexametasona* (corticosteroide)
- *Efavirenz* (infecção pelo VIH)

- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratamento de algumas infecções como a tuberculose)
- *Saquinavir* (infecção pelo VIH)

Os efeitos de outros medicamentos podem ser afetados pelo tratamento com PREZISTA e o seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenona, timolol, verapamilo* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis deste medicamento podem estar alterados.
- Contraceptivos orais à base de estrogénios e terapêutica hormonal de substituição. PREZISTA pode reduzir a sua eficácia. Quando utilizado para controlo da natalidade são recomendados métodos contraceptivos não hormonais alternativos.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. PREZISTA pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de dano muscular. O seu médico avaliará qual o regime mais adequado para baixar os níveis de colesterol para a sua situação específica.
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (para diminuir a ação do seu sistema imunológico) uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidada por parte do seu médico relativamente a efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para tratamento da dependência de opioide)
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma)
- *Arteméter/lumefantrina* (uma combinação de medicamentos para o tratamento da malária)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratamento do cancro)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar um problema do coração e pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infecção pelo vírus da hepatite C)
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para o tratamento da dor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

O seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais e poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos, uma vez que os efeitos terapêuticos ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos ou de PREZISTA podem ser influenciados quando associados. Informe o seu médico se está a utilizar:

- *Dabigatrano etexilato, edoxabano, varfarina* (para diminuir a coagulação do sangue)
- *Alfentanilo* (analgésico injetável forte e de curta duração utilizado em procedimentos cirúrgicos)
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração)
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar infeções fúngicas). O voriconazol deve apenas ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutina* (contra infeções bacterianas)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação pulmonar)

- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratamento da depressão e ansiedade)
- *Maraviroc* (para tratar a infecção pelo VIH)
- *Metadona* (para tratar a dependência opioide)
- *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir as convulsões ou para o tratamento de certos tipos de dor no nervo)
- *Colquicina* (medicamento para tratar a gota ou febre Mediterrânica familiar)
- *Bosentano* (medicamento para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* quando usado sob a forma de injeção, *zolpidem* (agente sedativo)
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condições psiquiátricas).

Esta **não** é uma lista completa de medicamentos. Informe o seu médico sobre **todos** os medicamentos que está a tomar.

PREZISTA com alimentos e bebidas

Ver a secção 3 “Como tomar PREZISTA”.

Gravidez e amamentação

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar PREZISTA com ritonavir, a não ser se especificamente recomendado pelo médico. As mulheres grávidas não devem tomar PREZISTA com cobicistate.

Devido ao potencial de efeitos indesejáveis em lactentes amamentados, as mulheres não devem amamentar se estiverem a ser tratadas com PREZISTA.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infecção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá, assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso sinta tonturas após tomar PREZISTA.

PREZISTA comprimidos contém o corante amarelo sunset FCF (E110) que pode provocar reações alérgicas.

PREZISTA contém sódio

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

3. Como tomar PREZISTA

Tomar PREZISTA sempre de acordo com as indicações do médico.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar PREZISTA e ritonavir sem falar com o seu médico.

Após o tratamento ter sido iniciado, a dose ou a forma de apresentação não devem ser alteradas ou o tratamento não deve ser interrompido sem indicação do seu médico.

Dose para adultos que não tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

Necessitará de uma dose diferente de PREZISTA que não pode ser administrada com estes comprimidos de 600 miligramas. Encontram-se disponíveis outras dosagens de PREZISTA.

Dose para os adultos que tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

A dose é:

- 600 miligramas de PREZISTA em conjunto com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia.
- OU
- 800 miligramas de PREZISTA (2 comprimidos de 400 miligramas de PREZISTA ou 1 comprimido de 800 miligramas de PREZISTA) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir uma vez por dia. PREZISTA comprimidos de 400 miligramas e 800 miligramas são usados apenas para obter o regime de dose diária de 800 miligramas.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

Instruções para os adultos

- Tome sempre PREZISTA em conjunto com ritonavir. PREZISTA não atua adequadamente sem ritonavir.
- De manhã tome 600 miligramas de PREZISTA com 100 miligramas de ritonavir.
- Ao final da tarde tome 600 miligramas de PREZISTA com 100 miligramas de ritonavir.
- Tome PREZISTA com alimentos. PREZISTA não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimentos não é importante.
- Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo, água ou leite.
- PREZISTA comprimidos a 75 miligramas e a 150 miligramas, e PREZISTA suspensão oral a 100 miligramas por mililitro foram desenvolvidos para utilização nas crianças, mas nalguns casos podem também ser utilizados nos adultos.

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas, que ainda não tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

O médico irá determinar qual a dose correta a administrar uma vez por dia com base no peso da criança (ver tabela abaixo). Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 800 miligramas de PREZISTA em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia. O médico informá-lo-á de quanto PREZISTA suspensão oral e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução) que a criança deverá tomar.

Peso corporal:	Uma dose de PREZISTA é	Uma dose de ritonavir^a é
entre 15 e 30 quilogramas	600 miligramas	100 miligramas
entre 30 e 40 quilogramas	675 miligramas	100 miligramas
mais de 40 quilogramas	800 miligramas	100 miligramas

^a solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas e que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

O médico irá determinar qual a dose correta com base no peso da criança (ver tabela abaixo). O médico irá determinar qual a dose mais apropriada para a criança, se uma vez por dia, se duas vezes por dia. O médico informá-lo-á de quantos comprimidos de PREZISTA e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução oral) que a criança deverá tomar. Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 600 miligramas de PREZISTA em associação com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia, ou 800 miligramas de PREZISTA em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.

Estão disponíveis comprimidos com dosagens mais baixas de modo a ter o regime de doses adequado. PREZISTA suspensão oral está também disponível. O seu médico irá determinar se PREZISTA comprimidos ou se PREZISTA suspensão oral é mais adequado para a criança.

Dose duas vezes por dia

Peso corporal	Uma dose é
entre 15 e 30 quilogramas	375 miligramas de PREZISTA + 50 miligramas de ritonavir duas vezes por dia
entre 30 e 40 quilogramas	450 miligramas de PREZISTA + 60 miligramas de ritonavir duas vezes por dia
mais de 40 quilogramas *	600 miligramas de PREZISTA + 100 miligramas de ritonavir duas vezes por dia

* Para crianças com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, o médico da sua criança irá determinar se PREZISTA 800 miligramas, uma vez ao dia, pode ser utilizado. Esta administração não pode ser efetuada com os comprimidos de 600 miligramas. Existem outras dosagens disponíveis.

Dose uma vez por dia

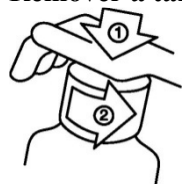
Peso corporal:	Uma dose de PREZISTA é	Uma dose de ritonavir^a é
entre 15 e 30 quilogramas	600 miligramas	100 miligramas
entre 30 e 40 quilogramas	675 miligramas	100 miligramas
mais de 40 quilogramas	800 miligramas	100 miligramas

^a solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

Instruções para crianças

- A criança tem de tomar sempre PREZISTA em conjunto com ritonavir, PREZISTA não atua adequadamente sem ritonavir.
- A criança deve tomar as doses apropriadas de PREZISTA e ritonavir, duas vezes por dia ou uma vez por dia. Se PREZISTA for prescrito duas vezes por dia, a criança deve tomar uma dose de manhã e uma dose ao final da tarde. O médico da sua criança irá determinar qual a dose mais apropriada.
- A criança deve tomar PREZISTA com alimentos. PREZISTA não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimentos não é importante.
- A criança deve engolir os comprimidos com uma bebida, por exemplo água ou leite.
- PREZISTA comprimidos a 75 miligramas e a 150 miligramas e PREZISTA suspensão oral a 100 miligramas por mililitro foram desenvolvidos para utilização nas crianças com peso inferior a 40 quilogramas, mas também podem ser utilizados noutros casos.

Remover a tampa de segurança infantil



O frasco de plástico possui um fecho de segurança infantil tendo que ser aberto da seguinte forma:

- Pressione a tampa roscada de plástico para baixo rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.
- Retire a tampa desenroscada.

Se tomar mais PREZISTA do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar PREZISTA

Caso se recorde **no período de 6 horas** deverá tomar os comprimidos imediatamente. Tome sempre o medicamento com ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 6 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar após tomar PREZISTA e ritonavir

Se vomitar **dentro de 4 horas** após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de PREZISTA e ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se vomitar **mais de 4 horas** após a toma do medicamento, não necessita de tomar outra dose de PREZISTA e ritonavir até à próxima dose programada.

Contacte o seu médico **se não tiver a certeza** do que fazer, caso se tenha esquecido de tomar uma dose ou se vomitar.

Não pare de tomar PREZISTA sem falar previamente com o seu médico

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar PREZISTA mesmo que se sinta melhor. Fale primeiro com o seu médico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de começar PREZISTA o seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue mais frequentemente, visto que tem uma probabilidade mais elevada de desenvolver problemas de fígado. Fale com o seu médico acerca dos sinais e sintomas dos problemas de fígado. Estes podem incluir coloração amarelada da pele ou da zona branca dos olhos, urina escurecida (da cor do chá), fezes de cor clara (movimentos dos intestinos), náuseas, vômitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa ou dor e desconforto do lado direito por baixo das costelas.

Erupção na pele (mais frequentemente quando usado em associação com raltegravir), comichão. A erupção na pele é geralmente ligeira a moderada. A erupção na pele pode também ser um sintoma de uma situação rara grave. Portanto, é importante falar com o seu médico se desenvolver erupção na pele. O seu médico irá aconselhar sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com PREZISTA.

Outros efeitos indesejáveis graves incluem a diabetes (frequente) e inflamação do pâncreas (pouco frequente).

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores)

- diarreia

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores)

- vômitos, náuseas, dor ou distensão abdominal, má digestão, gases
- dor de cabeça, cansaço, tonturas, sonolência, dormência, formigueiro ou dor nas mãos ou pés, falta de força, dificuldade em adormecer

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores)

- dor no peito, alterações no eletrocardiograma, batimento rápido do coração
- sensibilidade da pele diminuída ou anormal, sensação de picadas, falta de atenção, perda de memória, problemas com o seu equilíbrio
- dificuldade em respirar, tosse, hemorragia no nariz, irritação da garganta
- inflamação do estômago ou boca, azia, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto do abdómen, prisão de ventre, arroto
- insuficiência renal, pedras (cálculos) no rim, dificuldade em urinar, passagem frequente ou excessiva de urina, às vezes de noite

- urticária, inchaço grave da pele e outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos), eczema, transpiração excessiva, suores noturnos, perda de cabelo, acne, pele descamativa, coloração das unhas
- dor muscular, câibras ou fraqueza muscular, dor nas extremidades, osteoporose
- diminuição da função da glândula tireoideia. Isto pode ser visualizado nas análises sanguíneas.
- pressão arterial elevada, vermelhidão
- olhos vermelhos ou secos
- febre, inchaço dos membros inferiores devido a retenção de fluidos, mal-estar, irritabilidade, dor
- sintomas de infecção, herpes simplex
- disfunção erétil, aumento mamário
- problemas do sono, sonolência, depressão, ansiedade, sonhos anormais, diminuição do desejo sexual

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 utilizadores)

- reação chamada DRESS [erupção grave na pele, que pode ser acompanhada de febre, cansaço, inchaço da face ou gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões]
- ataque cardíaco, batimento lento do coração, palpitações
- perturbação visual
- arrepios, sensação anormal
- sensação de confusão ou desorientação, alteração do humor, agitação
- desmaio, convulsões epiléticas, alterações ou perda de paladar
- úlceras na boca, vomitar sangue, inflamação dos lábios, lábios secos, língua saburrosa
- corrimento nasal
- lesões na pele, pele seca
- rigidez nos músculos ou articulações, dor nas articulações com ou sem inflamação
- alterações em determinados valores bioquímicos ou das suas células sanguíneas. Estas podem ser observadas nos resultados das análises ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicá-las. Exemplos incluem o aumento de alguns glóbulos brancos
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH da mesma família que PREZISTA. Estes são:

- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram graves.

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar PREZISTA

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

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

PREZISTA não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de PREZISTA

- A substância ativa é darunavir. Cada comprimido contém 600 miligramas de darunavir sob a forma de etanolato.
- Os outros componentes são a celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, crospovidona, estearato de magnésio. O revestimento contém álcool poli(vinílico) – parcialmente hidrolisado, macrogol 3350, dióxido de titânio (E171), talco, amarelo *sunset* FCF (E110).

Qual o aspeto de PREZISTA e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película, de forma oval, cor-de-laranja, mencionando TMC numa das faces e 600MG na face oposta. Frasco de plástico contendo 60 comprimidos.

PREZISTA está também disponível nas dosagens de 75 miligramas, 150 miligramas, 400 miligramas e 800 miligramas na forma de comprimidos revestidos por película e 100 miligramas por mililitro na forma de suspensão oral.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

Fabricante

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Itália

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

PREZISTA 800 mg comprimidos revestidos por película darunavir

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é PREZISTA e para que é utilizado

O que é PREZISTA?

PREZISTA contém a substância ativa darunavir. PREZISTA é um medicamento antirretroviral, utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da protease. PREZISTA atua reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo. Desta forma, irá melhorar o seu sistema imunológico e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH.

Para que é utilizado?

O comprimido de PREZISTA 800 miligramas é utilizado no tratamento de adultos e crianças (com idade igual ou superior a 3 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 quilogramas) infetados pelo VIH e que:

- não tenham utilizado anteriormente medicamentos antirretrovirais.
- em certos doentes que tenham utilizado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará isto).

PREZISTA deve ser administrado em associação com uma dose baixa de cobicistate ou ritonavir e outros medicamentos anti-VIH. O seu médico falará consigo sobre qual será a associação de medicamentos melhor para o seu caso.

2. O que precisa de saber antes de tomar PREZISTA

Não tome PREZISTA

- se tem **alergia** ao darunavir, a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou ao cobicistate ou ritonavir.
- se tem **problemas de fígado graves**. Pergunte ao seu médico se não tem a certeza sobre a gravidade do seu problema de fígado. Alguns testes adicionais poderão ser necessários.

Fale com o seu médico sobre **todos** os medicamentos que está a tomar, incluindo medicamentos tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele.

Não combine PREZISTA com qualquer um dos seguintes medicamentos

Se estiver a utilizar qualquer um destes medicamentos consulte o seu médico sobre a possibilidade de mudar para outro medicamento.

Medicamento	Ação do medicamento
<i>Avanafil</i>	para tratamento da disfunção erétil
<i>Astemizol</i> ou <i>terfenadina</i>	para tratamento dos sintomas de alergia
<i>Triazolam</i> e <i>midazolam oral</i> (tomado pela boca)	para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade
<i>Cisaprida</i>	para tratamento de algumas perturbações gástricas
<i>Colquicina</i> (se tem problemas nos rins e/ou no fígado)	para tratamento da gota ou febre Mediterrânica familiar
<i>Lurasidona</i> , <i>pimozida</i> , <i>quetiapina</i> ou <i>sertindol</i>	para tratamento de perturbações psiquiátricas
<i>Alcaloides da ergotamina</i> , como <i>ergotamina</i> , <i>di-hidroergotamina</i> , <i>ergometrina</i> e <i>metilergonovina</i>	para tratamento da enxaqueca
<i>Amiodarona</i> , <i>bepidilo</i> , <i>drodenarona</i> , <i>ivabradina</i> , <i>quinidina</i> , <i>ranolazina</i>	para tratamento de certas doenças do coração, por exemplo: batimento cardíaco anormal
<i>Lovastatina</i> , <i>sinvastatina</i> e <i>lomitapida</i>	para baixar os níveis de colesterol
<i>Rifampicina</i>	para o tratamento de algumas infeções como a tuberculose
O medicamento de associação <i>lopinavir/ritonavir</i>	este medicamento anti-VIH pertence à mesma classe que PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	para tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C
<i>Alfuzosina</i>	para tratamento da próstata aumentada
<i>Sildenafil</i>	para tratamento da pressão arterial elevada na circulação pulmonar
<i>Ticagrelor</i>	para ajudar a impedir a agregação de plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco
<i>Naloxegol</i>	para tratamento da obstipação induzida por opioides
<i>Dapoxetina</i>	para tratamento da ejaculação precoce
<i>Domperidona</i>	para tratamento de náuseas e vômitos

Não utilize PREZISTA em combinação com outros produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar PREZISTA.

PREZISTA não é uma cura para a infeção pelo VIH.

Os indivíduos que tomam PREZISTA podem continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH. Deve manter um contacto regular com o seu médico.

Os indivíduos a tomar PREZISTA podem desenvolver uma erupção na pele. Pouco frequentemente uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal. Contacte, por favor, o seu médico sempre que desenvolver uma erupção na pele.

As erupções na pele (geralmente ligeiras ou moderadas) podem ocorrer mais frequentemente nos doentes a tomar PREZISTA e raltegravir (para infeção por VIH) do que nos doentes a tomar os medicamentos em separado.

Informe o seu médico sobre a sua situação ANTES e DURANTE o seu tratamento

Assegure-se que revê os pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico se já teve **problemas de fígado**, incluindo infecção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar PREZISTA.
- Informe o seu médico se tem **diabetes**. PREZISTA pode aumentar os níveis de açúcar no sangue.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infecção** (por exemplo, inchaço dos nódulos linfáticos e febre). Alguns doentes com infecção pelo VIH avançada e antecedentes de uma infecção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infecção anterior logo após iniciar um tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater as infeções que se encontrem eventualmente presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. PREZISTA pode aumentar o risco de hemorragia.
- Informe o seu médico se é **alérgico a sulfonamidas** (ex.: utilizadas para tratar certas infeções).
- Informe o seu médico se notar alguns problemas **musculoesqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença nos ossos denominada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). Alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença são a duração da terapêutica antirretroviral combinada, utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave e índice de massa corporal elevado. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, dores (especialmente na anca, joelho e ombro) ou dificuldade nos movimentos. Se notar qualquer destes sintomas, por favor informe o seu médico.

Idosos

PREZISTA foi administrado a um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertence a este grupo etário, fale com o seu médico para saber se pode utilizar PREZISTA.

Crianças e adolescentes

PREZISTA 800 miligramas não se destina a crianças com idade inferior a 3 anos ou com peso inferior a 40 quilogramas.

Outros medicamentos e PREZISTA

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Existem alguns medicamentos que **não poderá combinar** com PREZISTA. Estes são mencionados no título “**Não combine PREZISTA com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.

Na maioria dos casos, PREZISTA pode ser combinado com outros medicamentos anti-VIH, pertencentes a outra classe de medicamentos [por exemplo: NRTIs (análogos dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), NNRTIs (análogos dos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), antagonistas dos recetores CCR5 e IFs (inibidores da fusão)]. A associação de PREZISTA com cobicistate ou ritonavir não foi testada com todos os IPs (inibidores da protease) e não deve ser utilizado com outros IPs do VIH. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Assim, informe sempre o seu médico se está a tomar outro medicamento anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre que medicamentos podem ser associados.

Os efeitos de PREZISTA podem ser reduzidos se utilizar qualquer um dos seguintes medicamentos.

Informe o seu médico se está a tomar:

- *Fenobarbital, fenitoína* (para prevenir convulsões)
- *Dexametasona* (corticosteroide)
- *Efavirenz* (infecção pelo VIH)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratamento de algumas infeções como a tuberculose)
- *Saquinavir* (infecção pelo VIH)

Os efeitos de outros medicamentos podem ser afetados pelo tratamento com PREZISTA e o seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenona, timolol, verapamil* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis deste medicamento podem estar alterados.
- Contracetivos orais à base de estrogénios e terapêutica hormonal de substituição. PREZISTA pode reduzir a sua eficácia. Quando utilizado para controlo da natalidade são recomendados métodos contracetivos não hormonais alternativos.
- Etinilestradiol/drospirenona. PREZISTA pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de dano muscular. O seu médico avaliará qual o regime mais adequado para baixar os níveis de colesterol para a sua situação específica.
- *Clarithromicina* (antibiótico).
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (para diminuir a ação do seu sistema imunológico) uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidada por parte do seu médico relativamente a efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para tratamento da dependência de opioides)
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma)
- *Arteméter/lumefantrina* (uma combinação de medicamentos para o tratamento da malária)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratamento do cancro)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar um problema do coração e pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C)
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para tratamento da dor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

O seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais e poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos, uma vez que os efeitos terapêuticos ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos ou de PREZISTA podem ser influenciados quando associados. Informe o seu médico se está a utilizar:

- *Dabigatrano etexilato, edoxabano, varfarina* (para diminuir a coagulação do sangue)
- *Alfentanilo* (analgésico injetável forte e de curta duração utilizado em procedimentos cirúrgicos)
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração)
- *Clarithromicina* (antibiótico)

- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar infeções fúngicas). O voriconazol deve apenas ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutina* (contra infeções bacterianas)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratamento da depressão e ansiedade)
- *Maraviroc* (para tratar a infeção pelo VIH)
- *Metadona* (para tratar a dependência opioide)
- *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir as convulsões ou para o tratamento de certos tipos de dor no nervo)
- *Coluicina* (para tratar a gota ou febre Mediterrânica familiar)
- *Bosentano* (para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* quando usado sob a forma de injeção, *zolpidem* (agente sedativo)
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condições psiquiátricas)
- *Metformina* (para tratar a diabetes tipo 2).

Esta **não** é uma lista completa de medicamentos. Informe o seu médico sobre **todos** os medicamentos que está a tomar.

PREZISTA com alimentos e bebidas

Ver a secção 3 “Como tomar PREZISTA”.

Gravidez e amamentação

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar PREZISTA com ritonavir, a não ser se especificamente recomendado pelo médico. As mulheres grávidas não devem tomar PREZISTA com cobicistate.

Devido ao potencial de efeitos indesejáveis em lactentes amamentados, as mulheres não devem amamentar se estiverem a ser tratadas com PREZISTA.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infeção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá, assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso sinta tonturas após tomar PREZISTA.

PREZISTA contém sódio

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

3. Como tomar PREZISTA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar PREZISTA e cobicistate ou ritonavir sem falar com o seu médico.

Após o tratamento ter sido iniciado, a dose ou a forma de apresentação não devem ser alteradas ou o tratamento não deve ser interrompido sem indicação do médico.

PREZISTA 800 miligramas comprimidos destina-se apenas a permitir fazer um regime de dose diária de 800 miligramas.

Posologia para os adultos que não tenham utilizado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

A dose habitual de PREZISTA é de 800 miligramas (2 comprimidos contendo 400 miligramas de PREZISTA ou 1 comprimido contendo 800 miligramas de PREZISTA), uma vez por dia.

Deve tomar PREZISTA todos os dias e sempre em associação com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir e com alimentos.

PREZISTA não atua adequadamente sem cobicistate ou ritonavir e sem alimentos. Deverá comer uma refeição ou um lanche até 30 minutos antes de tomar PREZISTA e cobicistate ou ritonavir. O tipo de alimentos não é importante. Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar PREZISTA e cobicistate ou ritonavir sem falar com o seu médico.

Instruções para os adultos

- Tome 1 comprimido de 800 miligramas ao mesmo tempo, uma vez por dia, todos os dias.
- Tome PREZISTA sempre em conjunto com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir.
- Tome PREZISTA com alimentos.
- Engula o comprimido com uma bebida, por exemplo água ou leite.
- Tome os outros medicamentos para o VIH utilizados em associação com PREZISTA e cobicistate ou ritonavir, como recomendado pelo seu médico.
- A suspensão oral de PREZISTA a 100 miligramas por mililitro foi desenvolvida para utilização nas crianças, mas também pode ser utilizada nos adultos nalguns casos.

Posologia para os adultos que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)

A dose é:

- 800 miligramas de PREZISTA (2 comprimidos de 400 miligramas de PREZISTA ou 1 comprimido de 800 miligramas de PREZISTA) em conjunto com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.
OU
- 600 miligramas de PREZISTA em conjunto com 100 miligramas de ritonavir duas vezes por dia.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, e com idade igual ou superior a 12 anos com cobicistate, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, e que ainda não tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

- A dose habitual de PREZISTA é de 800 miligramas (2 comprimidos de 400 miligramas de PREZISTA ou 1 comprimido de 800 miligramas de PREZISTA) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir ou 150 miligramas de cobicistate, uma vez por dia.

Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, e com idade igual ou superior a 12 anos com cobicistate, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, e que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)

A dose é:

- 800 miligramas de PREZISTA (2 comprimidos de 400 miligramas de PREZISTA ou 1 comprimido de 800 miligramas de PREZISTA) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir ou 150 miligramas de cobicistate, uma vez por dia.
OU
- 600 miligramas de PREZISTA em conjunto com 100 miligramas de ritonavir duas vezes por dia.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

Instruções para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, e com idade igual ou superior a 12 anos com cobicistate, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas

- Tome 800 miligramas de PREZISTA (2 comprimidos de 400 miligramas de PREZISTA ou 1 comprimido de 800 miligramas de PREZISTA) ao mesmo tempo, uma vez por dia, todos os dias.
- Tome PREZISTA sempre em conjunto com 100 miligramas de ritonavir ou 150 miligramas de cobicistate.
- Tome PREZISTA com alimentos.
- Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo água ou leite.
- Tome os outros medicamentos para o VIH utilizados em associação com PREZISTA e ritonavir ou cobicistate, como recomendado pelo seu médico.

Remover a tampa de segurança infantil



O frasco de plástico possui um fecho de segurança infantil tendo que ser aberto da seguinte forma:

- Pressione a tampa roscada de plástico para baixo rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.
- Retire a tampa desenroscada.

Se tomar mais PREZISTA do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar PREZISTA

Caso se recorde **no período de 12 horas** deverá tomar os comprimidos imediatamente. Tome sempre o medicamento com cobicistate ou ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 12 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar após tomar PREZISTA e cobicistate ou ritonavir

Se vomitar **dentro de 4 horas** após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de PREZISTA com cobicistate ou ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se vomitar **mais de 4 horas** após a toma do medicamento, não necessita de tomar outra dose de PREZISTA com cobicistate ou ritonavir até à próxima dose programada.

Contacte o seu médico **se não tiver a certeza** do que fazer, caso se tenha esquecido de tomar uma dose ou se vomitar.

Não pare de tomar PREZISTA sem falar previamente com o seu médico

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar PREZISTA mesmo que se sinta melhor. Fale primeiro com o seu médico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de iniciar PREZISTA o seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue mais frequentemente, visto que tem uma probabilidade mais elevada de desenvolver problemas de fígado. Fale com o seu médico acerca dos sinais e sintomas dos problemas de fígado. Estes podem incluir coloração amarelada da pele ou da zona branca dos olhos, urina escurecida (da cor do chá), fezes de cor clara (movimentos dos intestinos), náuseas, vómitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa ou dor e desconforto do lado direito por baixo das costelas.

Erupção na pele (mais frequentemente quando usado em associação com raltegravir), comichão. A erupção na pele é geralmente ligeira a moderada. A erupção na pele pode também ser um sintoma de uma situação rara grave. Portanto, é importante falar com o seu médico se desenvolver erupção na pele. O seu médico irá aconselhar sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com PREZISTA.

Outros efeitos indesejáveis graves incluem a diabetes (frequente) e inflamação do pâncreas (pouco frequente).

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores)

- diarreia.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores)

- vómitos, náuseas, dor ou distensão abdominal, má digestão, gases
- dor de cabeça, cansaço, tonturas, sonolência, dormência, formigueiro ou dor nas mãos ou pés, falta de força, dificuldade em adormecer

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores)

- dor no peito, alterações no eletrocardiograma, batimento rápido do coração
- sensibilidade da pele diminuída ou anormal, sensação de picadas, falta de atenção, perda de memória, problemas com o seu equilíbrio
- dificuldade em respirar, tosse, hemorragia no nariz, irritação da garganta
- inflamação do estômago ou boca, azia, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto do abdómen, prisão de ventre, arroto
- insuficiência renal, pedras (cálculos) no rim, dificuldade em urinar, passagem frequente ou excessiva de urina, às vezes de noite
- urticária, inchaço grave da pele e outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos), eczema, transpiração excessiva, suores noturnos, perda de cabelo, acne, pele descamativa, coloração das unhas
- dor muscular, câibras ou fraqueza muscular, dor nas extremidades, osteoporose
- diminuição da função da glândula tiroideia. Isto pode ser visualizado nas análises sanguíneas.
- pressão arterial elevada, vermelhidão
- olhos vermelhos ou secos
- febre, inchaço dos membros inferiores devido a retenção de fluidos, mal-estar, irritabilidade, dor
- sintomas de infeção, herpes simplex
- disfunção erétil, aumento mamário
- problemas do sono, sonolência, depressão, ansiedade, sonhos anormais, diminuição do desejo sexual

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 utilizadores)

- reação chamada DRESS [erupção grave na pele, que pode ser acompanhada de febre, cansaço, inchaço da face ou gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões]
- ataque cardíaco, batimento lento do coração, palpitações
- perturbação visual
- arrepios, sensação anormal
- sensação de confusão ou desorientação, alteração do humor, agitação

- desmaio, convulsões epiléticas, alterações ou perda de paladar
- úlceras na boca, vomitar sangue, inflamação dos lábios, lábios secos, língua saburrosa
- corrimento nasal
- lesões na pele, pele seca
- rigidez nos músculos ou articulações, dor nas articulações com ou sem inflamação
- alterações em determinados valores bioquímicos ou das suas células sanguíneas. Estas podem ser observadas nos resultados das análises ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicá-las. Exemplos incluem o aumento de alguns glóbulos brancos
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH da mesma família que PREZISTA. Estes são:

- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram graves

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar PREZISTA

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

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

PREZISTA não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de PREZISTA

- A substância ativa é darunavir. Cada comprimido contém 800 miligramas de darunavir sob a forma de etanolato.
- Os outros componentes são a celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose. O revestimento contém álcool poli(vinílico) – parcialmente hidrolisado, macrogol 3350, dióxido de titânio (E171), talco, óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de PREZISTA e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película, de forma oval, vermelho escuro, mencionando T numa das faces e 800 na face oposta. Frasco de plástico contendo 30 comprimidos. Os comprimidos de PREZISTA 800 miligramas estão disponíveis em embalagens contendo um frasco ou três frascos por embalagem. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

PREZISTA está também disponível em comprimidos revestidos por película de 75 miligramas, 150 miligramas, 400 miligramas e 600 miligramas e 100 miligramas por mililitro na forma de suspensão oral.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

Fabricante

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Itália

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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

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