

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir (na forma de etanolato) e 150 mg de cobicistate.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos cor-de-rosa, de forma oval, de 23 mm x 11,5 mm, com a gravação “800” numa das faces e “TG” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

REZOLSTA é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana 1 (VIH-1) em doentes adultos e adolescentes (com pelo menos 12 anos de idade, com peso mínimo de 40 kg).

Os testes genotípicos devem orientar a utilização de REZOLSTA (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.

Posologia

A dose recomendada para adultos e adolescentes com pelo menos 12 anos de idade, com peso mínimo de 40 kg, é de um comprimido, uma vez por dia, com alimentos.

Doentes sem terapêutica antirretroviral (TAR) prévia

A dose recomendada é de um comprimido revestido por película de REZOLSTA, uma vez por dia, com alimentos.

Doentes previamente submetidos a TAR

Os doentes previamente expostos a medicamentos antirretrovirais 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+ \geq 100 células x 10⁶/l podem utilizar um comprimido revestido por película de REZOLSTA, uma vez por dia, com alimentos (ver secção 4.1).

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

A utilização de REZOLSTA não é apropriada em todos os outros doentes previamente submetidos a TAR ou se o teste genotípico para o VIH-1 não estiver disponível, devendo ser utilizado outro regime antirretroviral. Consultar o Resumo das Características do Medicamento dos outros medicamentos antirretrovirais para obter informações sobre a dose.

Aconselhamento relativo à omissão de doses

Se uma dose de REZOLSTA for omitida durante 12 horas após a hora em que habitualmente é tomada, os doentes devem ser instruídos a tomar a dose prescrita de REZOLSTA, com alimentos, assim que for possível. Se tiver decorrido mais de 12 horas após a hora habitual da toma, a dose omitida não deve ser tomada e o doente deve retomar o esquema posológico habitual.

Se o doente vomitar dentro de 4 horas após tomar o medicamento, deve tomar outra dose de REZOLSTA, com alimentos, o mais rapidamente possível. Se o doente vomitar mais de 4 horas depois de tomar o medicamento, o doente não necessita tomar outra dose de REZOLSTA até à próxima dose do esquema posológico habitual.

Populações especiais

Idosos

A informação disponível nesta população é limitada, portanto REZOLSTA deve ser utilizado com precaução em doentes com idade superior a 65 anos (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não existem dados farmacocinéticos sobre a utilização de REZOLSTA em doentes com compromisso hepático.

O darunavir e o cobicistate são metabolizados pelo sistema hepático. Ensaio individuais de darunavir/ritonavir e cobicistate sugerem que não é recomendado ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh), contudo REZOLSTA deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Não existem dados sobre a utilização de darunavir ou cobicistate em doentes com compromisso hepático grave. O compromisso hepático grave pode provocar um aumento da exposição ao darunavir e/ou cobicistate e um agravamento do seu perfil de segurança. Assim, REZOLSTA 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

O cobicistate demonstrou diminuir a depuração estimada da creatinina devido à inibição da secreção tubular de creatinina. REZOLSTA não deve ser iniciado em doentes com depuração da creatinina inferior a 70 ml/min, caso algum medicamento administrado concomitantemente (ex.: emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato, fosfato ou succinato) ou adefovir dipivoxil) necessite de ajuste da dose com base na depuração da creatinina (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

Não são necessárias precauções especiais ou ajustes da dose de REZOLSTA em doentes com compromisso renal, tendo em consideração a eliminação renal muito limitada de cobicistate e darunavir. O darunavir, cobicistate ou a associação de ambos não foram estudados em doentes a receber diálise, pelo que não podem ser efetuadas recomendações para estes doentes (ver secção 5.2).

Para mais informação, consultar o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

População pediátrica

A segurança e eficácia de REZOLSTA em doentes pediátricos dos 3 aos 11 anos de idade, ou com peso < 40 kg, ainda não foram estabelecidas (ver secções 4.4 e 5.3). Não existem dados disponíveis. REZOLSTA não deve ser utilizado em doentes pediátricos com idade inferior a 3 anos, devido a questões de segurança (ver secções 4.4 e 5.3).

Gravidez e pós-parto

O tratamento com REZOLSTA durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir (ver secções 4.4 e 5.2). Portanto, a terapêutica com REZOLSTA não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidem durante o tratamento com REZOLSTA devem ser transferidas para um

regime alternativo (ver secção 4.4 e 4.6). Darunavir/ritonavir pode ser considerado como uma alternativa.

Modo de administração

Via oral.

O comprimido deve ser engolido inteiro, de forma a assegurar que a dose total de darunavir e cobicistate é administrada. Para doentes incapazes de engolir o comprimido inteiro, REZOLSTA pode ser dividido em duas partes utilizando um cortador de comprimidos, e a dose total deve ser tomada imediatamente após a divisão.

Os doentes devem ser instruídos a tomar REZOLSTA num intervalo de 30 minutos após terminarem uma refeição (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

4.3 Contraindicações

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

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

Administração concomitante com indutores fortes do CYP3A tais como os medicamentos listados abaixo devido ao potencial para perda do efeito terapêutico (ver secção 4.5):

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- rifampicina
- lopinavir/ritonavir
- hipericão (*Hypericum perforatum*).

Administração concomitante com medicamentos tais como os medicamentos listados abaixo devido ao potencial para reações adversas graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5):

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

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.

O darunavir liga-se predominantemente à α_1 -glicoproteína ácida. Esta ligação à proteína é dependente da concentração e indicativa da saturação da ligação. Deste modo, não se pode excluir a ocorrência de deslocamento da proteína de medicamentos fortemente ligados à α_1 -glicoproteína ácida (ver secção 4.5).

Doentes previamente submetidos a TAR

REZOLSTA não deve ser utilizado em doentes previamente tratados que tenham uma ou mais (DRV-MARs), ARN do VIH-1 ≥ 100.000 cópias/ml ou contagem de células CD4+ $< 100 \times 10^6/l$ (ver secção 4.2).

Associações com regime de base otimizado (RBO) diferentes de ≥ 2 NRTIs não foram estudadas nesta população. Os dados disponíveis em doentes com VIH-1 de outros subtipos que não o B, são limitados (ver secção 5.1).

Gravidez

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg durante o segundo e terceiro trimestre 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 REZOLSTA não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidem durante o tratamento com REZOLSTA devem ser transferidas para um regime alternativo, (ver secções 4.2 e 4.6). Darunavir/ritonavir pode ser considerado como uma alternativa.

Idosos

Recomenda-se precaução na administração de REZOLSTA em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, dada a informação limitada disponível e a maior frequência de casos de redução da função hepática e da presença de doenças ou 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), foram notificadas reações cutâneas graves, que podem ser acompanhadas de febre e/ou elevação das transaminases, em 0,4% dos doentes. Foram notificados casos raros ($< 0,1\%$) de DRESS (Erupção Cutânea com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos) e síndrome de Stevens-Johnson e, durante a experiência pós-comercialização, foram notificados casos de necrose epidérmica tóxica e pustulose exantematosa aguda generalizada. REZOLSTA 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.

A erupção cutânea ocorreu mais frequentemente em doentes previamente tratados a receber regimes contendo darunavir/ritonavir + raltegravir em comparação com doentes a receber darunavir/ritonavir sem raltegravir ou raltegravir sem darunavir/ritonavir (ver secção 4.8).

Alergia a sulfonamida

O darunavir contém uma componente de sulfonamida. REZOLSTA deve ser utilizado com precaução em doentes com alergia conhecida à sulfonamida.

Hepatotoxicidade

Têm sido notificados casos de hepatite induzida por fármacos (ex.: hepatite aguda, hepatite citolítica) com darunavir/ritonavir. Durante o programa de desenvolvimento clínico (N = 3.063), foram notificados casos de hepatite em 0,5% dos doentes a receber terapêutica antirretroviral combinada com darunavir/ritonavir. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite B ou C crónica ativa, apresentam um risco aumentado de alterações da função hepática, incluindo reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para a hepatite B ou C, consultar a informação de prescrição destes medicamentos.

Devem ser realizadas análises laboratoriais apropriadas antes do início da terapêutica com REZOLSTA 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 REZOLSTA.

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

Doentes com doenças existentes concomitantemente

Compromisso hepático

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

Compromisso renal

O cobicistate demonstrou diminuir a depuração estimada da creatinina devido a inibição da secreção tubular de creatinina. Este efeito na depuração da creatinina, que conduz a uma diminuição da depuração estimada da creatinina, deve ser tido em consideração na administração de REZOLSTA em doentes nos quais a depuração estimada da creatinina é utilizada para orientar aspetos da sua gestão clínica, incluindo ajustes de doses de medicamentos administrados concomitantemente. Para mais informação deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento de cobicistate.

REZOLSTA não deve ser iniciado em doentes com depuração da creatinina inferior a 70 ml/min, quando administrado concomitantemente com um ou mais medicamentos que necessitam de ajuste da dose com base na depuração da creatinina (ex.: emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato, fosfato ou succinato) ou adefovir dipivoxil) (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Não são necessárias precauções especiais nem ajustes de dose em doentes com compromisso renal. Uma vez que o darunavir e o cobicistate ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas, é improvável que sejam eliminados significativamente por hemodiálise ou por diálise peritoneal (ver secções 4.2 e 5.2).

Atualmente os dados disponíveis são insuficientes para determinar se a administração concomitante de tenofovir disoproxil 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

Têm ocorridos casos de hemorragia, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose, em doentes com hemofilia tipo A e B tratados com Inibidores da Protease (IPs) do VIH. Em alguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos notificados, o tratamento com IPs do VIH 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. Deste modo, os doentes hemofílicos deverão estar informados acerca da possibilidade de 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

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

Síndrome de reativação imunológica (IRIS)

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 TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções sistémicas e/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 darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir.

Também têm sido descritas doenças autoimunes (tais como a Doença de Graves e a hepatite autoimune) 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

Têm sido notificadas interações medicamentosas fatais ou potencialmente fatais em doentes tratados com colchicina e fortes inibidores do CYP3A e da glicoproteína-P (ver secção 4.5).

REZOLSTA não deve ser utilizado em associação com outro antirretroviral que necessite de um potenciador farmacológico, uma vez que ainda não foram estabelecidas recomendações de dose para esta associação. REZOLSTA não deve ser utilizado concomitantemente com produtos que contenham ritonavir ou regimes que contenham ritonavir ou cobicistate.

Ao contrário do ritonavir, o cobicistate não é um indutor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou UGT1A1. É necessária precaução durante as duas primeiras semanas de tratamento com REZOLSTA, ao mudar de ritonavir, que atua como potenciador farmacológico, para cobicistate, principalmente se as doses de qualquer medicamento administrado concomitantemente foram tituladas ou ajustadas durante a utilização de ritonavir como potenciador farmacológico.

População pediátrica

A utilização de REZOLSTA não é recomendada em doentes pediátricos (dos 3 aos 11 anos de idade). REZOLSTA não deve ser utilizado em doentes pediátricos com idade inferior a 3 anos (ver secções 4.2 e 5.3).

REZOLSTA 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

Uma vez que REZOLSTA contém darunavir e cobicistate, as interações que foram identificadas com darunavir (em associação com cobicistate ou com uma dose baixa de ritonavir) ou com cobicistate determinam as interações que podem ocorrer com REZOLSTA. Os ensaios de interação com darunavir/cobicistate, darunavir/ritonavir e com cobicistate apenas foram realizados em adultos.

Medicamentos que podem ser afetados por darunavir/cobicistate

O darunavir é um inibidor do CYP3A, um fraco inibidor do CYP2D6 e um inibidor da gp-P. O cobicistate é um inibidor baseado no mecanismo do CYP3A e um inibidor fraco do CYP2D6. O cobicistate inibe os transportadores glicoproteína-p (gp-P), BCRP, MATE1, OATP1B3. Não é expectável que o cobicistate iniba o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19. Não é expectável que o cobicistate induza o CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ou a gp-P (MDR1).

A administração concomitante de darunavir/cobicistate e de medicamentos metabolizados primariamente pelo CYP3A ou transportados pela gp-P, BCRP, MATE1 e OATP1B3 pode resultar num aumento da exposição sistémica a tais medicamentos, o que pode aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e reações adversas (ver secção 4.3 ou tabela abaixo).

REZOLSTA não deve ser associado a medicamentos que são altamente dependentes do CYP3A para a sua depuração e para os quais a exposição sistémica está associada a acontecimentos graves e/ou que colocam a vida em risco (janela terapêutica estreita).

A administração concomitante de REZOLSTA 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. Estas interações estão descritas na tabela de interações abaixo.

Medicamentos que afetam a exposição a darunavir/cobicistate

O darunavir e o cobicistate são metabolizados pelo CYP3A. É expectável que os medicamentos que induzem a atividade do CYP3A aumentem a depuração do darunavir e do cobicistate, o que resulta na diminuição das concentrações plasmáticas de darunavir e cobicistate (ex.: efavirenz, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, rifapentina, rifabutina, hipericão) (ver secção 4.3 e a tabela de interações abaixo).

A administração concomitante de REZOLSTA com outros medicamentos que inibem o CYP3A pode diminuir a depuração de darunavir e de cobicistate e pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destas substâncias (ex.: antifúngicos azóis como o clotrimazol). Estas interações são descritas na tabela de interação que se encontra abaixo.

REZOLSTA não deve ser utilizado concomitantemente com produtos ou regimes que contenham ritonavir ou cobicistate. REZOLSTA não deve ser utilizado em associação com os componentes individuais do REZOLSTA (darunavir ou cobicistate). REZOLSTA não deve ser utilizado em associação com outros antirretrovirais que necessitam de um potenciador farmacológico, uma vez que as recomendações posológicas para esse regime ainda não foram estabelecidas.

Tabela de interações

As interações esperadas entre REZOLSTA e medicamentos antirretrovirais e não antirretrovirais são listadas na tabela seguinte e são baseadas nas interações identificadas com darunavir /ritonavir, darunavir/cobicistate e com cobicistate.

O perfil de interação do darunavir depende se o ritonavir ou o cobicistate são utilizados como potenciadores farmacocinéticos, pelo que pode haver diferentes recomendações para o uso

concomitante de darunavir com outros medicamentos. Na tabela abaixo são especificadas as recomendações para REZOLSTA quando diferem das recomendações para darunavir potenciado com dose baixa de ritonavir. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de PREZISTA para mais informações.

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 REZOLSTA relativamente a via de metabolismo, vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem tomadas no que se refere à coadministração.

INTERAÇÕES E RECOMENDAÇÕES DE DOSE COM OUTROS MEDICAMENTOS		
Exemplos de medicamento por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas à administração concomitante
ANTIRRETROVIRAIS VIH		
<i>Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase</i>		
Dolutegravir	Tendo como base considerações teóricas, não é espectável que dolutegravir afete a farmacocinética de REZOLSTA.	REZOLSTA e dolutegravir podem ser utilizados sem ajuste da dose.
Raltegravir	Alguns ensaios clínicos sugerem que raltegravir pode provocar uma ligeira diminuição das concentrações plasmáticas de darunavir.	Atualmente, o efeito de raltegravir sobre as concentrações plasmáticas de darunavir não parece ser clinicamente relevante. REZOLSTA e raltegravir podem ser utilizados sem ajuste da dose.
<i>Análogos núcleo(s)tídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)</i>		
Didanosina 400 mg, uma vez por dia	Tendo por base considerações teóricas, não são esperadas interações mecanísticas.	REZOLSTA e didanosina podem ser utilizados sem ajuste da dose. Quando a didanosina é administrada concomitantemente com REZOLSTA, a didanosina deve ser administrada com o estômago vazio 1 hora antes ou 2 h após a administração de REZOLSTA (o qual é administrado com alimentos).
Tenofovir disoproxil* *o estudo foi realizado com fumarato de tenofovir disoproxil	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas de tenofovir. (inibição da glicoproteína- P)	REZOLSTA e tenofovir disoproxil podem ser utilizados sem ajuste da dose. A monitorização da função renal pode ser indicada quando REZOLSTA é administrado em associação com tenofovir disoproxil, particularmente em doentes com doença sistémica ou renal subjacente, ou em doentes a tomar agentes nefrotóxicos.
Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	A dose recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida é de 200/10 mg, uma vez por dia, quando utilizada com REZOLSTA.

Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	Não é esperada interação entre estes medicamentos e REZOLSTA, tendo em consideração as diferentes vias de eliminação dos outros NRTIs (i.e. emtricitabina, lamivudina, estavudina e zidovudina), os quais são essencialmente excretados por via renal, e de abacavir no qual o metabolismo não é mediado pelo CYP.	REZOLSTA pode ser utilizado com estes NRTIs sem ajuste da dose.
Análogos não núcleo(s)tídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTI)		
Efavirenz	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que efavirenz diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou cobicistate. (indução do CYP3A)	A administração concomitante de REZOLSTA e efavirenz não é recomendada. Esta recomendação é diferente de darunavir potenciado com ritonavir. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de darunavir para mais informações.
Etravirina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que a etravirina diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou cobicistate. (Indução do CYP3A)	A administração concomitante de REZOLSTA e etravirina não é recomendada. Esta recomendação é diferente de darunavir potenciado com ritonavir. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de darunavir para mais informações.
Nevirapina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que a nevirapina diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou cobicistate (indução CYP3A). É expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas de nevirapina. (inibição do CYP3A)	A administração concomitante de REZOLSTA e nevirapina não é recomendada. Esta recomendação é diferente de darunavir potenciado com ritonavir. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de darunavir para mais informações.
Rilpivirina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas de rilpivirina. (inibição do CYP3A)	A administração concomitante de REZOLSTA e rilpivirina pode ser utilizada sem ajuste de dose, uma vez que o aumento esperado das concentrações de rilpivirina não é considerado clinicamente relevante.
ANTAGONISTAS CCR5		
Maraviroc 150 mg, duas vezes por dia	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas de maraviroc. (inibição do CYP3A)	A dose recomendada de maraviroc é de 150 mg, duas vezes por dia, quando administrado concomitantemente com REZOLSTA. Para mais detalhes, consultar o Resumo das Características do Medicamento de maraviroc.

ANTAGONISTAS DOS ADRENORECETORES- α1		
Alfuzosina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas de alfuzosina (inibição do CYP3A)	A coadministração de REZOLSTA e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3).
ANESTÉSICOS		
Alfentanilo	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas de alfentanilo.	O uso concomitante com REZOLSTA pode requerer uma redução da dose de alfentanilo e monitorização para os riscos de depressão respiratória prolongada ou retardada.
ANTIÁCIDOS		
Hidróxido de alumínio/magnésio, Carbonato de cálcio	Não são esperadas interações mecanísticas tendo por base considerações teóricas.	REZOLSTA e antiácidos podem ser utilizados concomitantemente sem ajuste da dose.
ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistémica) Mexiletina Propafenona Amiodarona Bepridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA 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 REZOLSTA. A administração concomitante de amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ou ranolazina com REZOLSTA é contraindicada. (ver secção 4.3).
Digoxina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas de digoxina. (inibição da glicoproteína-P)	Recomenda-se que seja utilizada inicialmente a menor dose possível de digoxina em doentes a receber REZOLSTA. A dose de digoxina deve ser cuidadosamente titulada para obter o efeito clínico desejado, avaliando simultaneamente o estado clínico geral do doente.
ANTIBIÓTICOS		
Claritromicina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que a claritromicina aumente as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou cobicistate. (inibição do CYP3A) As concentrações de claritromicina podem aumentar com a administração concomitante de REZOLSTA. (inibição do CYP3A)	Recomenda-se precaução quando se combina claritromicina com REZOLSTA. Para doentes com compromisso renal deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento da claritromicina para obter a dose recomendada.

ANTICOAGULANTE/INIBIDOR DA AGREGAÇÃO PLAQUETAR		
Apixabano Rivaroxabano	Tendo por base considerações teóricas, a administração concomitante de REZOLSTA com estes anticoagulantes pode aumentar as concentrações do anticoagulante, o que pode levar a um risco de hemorragia aumentado. (inibição do CYP3A e/ou da glicoproteína-P).	A administração concomitante de REZOLSTA 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): darunavir/cobicistate 800/150 mg dose única: dabigatrano AUC ↑ 164% dabigatrano Cmax ↑ 164% darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia: dabigatrano AUC ↑ 88% dabigatrano Cmax ↑ 99%	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 REZOLSTA.
Ticagrelor	Tendo por base considerações teóricas, a administração concomitante de REZOLSTA com ticagrelor pode aumentar as concentrações do ticagrelor. (inibição do CYP3A e/ou da glicoproteína-P).	A administração concomitante de REZOLSTA com ticagrelor é contraindicada (ver secção 4.3).
Clopidogrel	Com base em considerações teóricas, é esperado que a administração concomitante de REZOLSTA com clopidogrel diminua a concentração plasmática do metabolito ativo de clopidogrel, que pode reduzir a atividade antiplaquetária do clopidogrel.	A administração concomitante de REZOLSTA com clopidogrel não é recomendada. Recomenda-se a utilização de outros antiplaquetários não afetados pela inibição ou indução do CYP (ver secção 4.3).
Varfarina	Tendo por base considerações teóricas, REZOLSTA pode alterar as concentrações plasmáticas de varfarina.	Recomenda-se monitorização do Quociente Internacional Normalizado (INR) quando a varfarina é administrada concomitantemente com REZOLSTA.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que estes anticonvulsivantes diminuam as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou cobicistate. (indução do CYP3A).	A administração concomitante de REZOLSTA com estes anticonvulsivantes é contraindicada (ver secção 4.3).
Clonazepam	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações de clonazepam. (inibição do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente REZOLSTA com clonazepam.
ANTIDEPRESSIVOS		
Suplementos contendo hipericão	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que o hipericão diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou cobicistate. (indução do CYP3A).	A administração concomitante de REZOLSTA com hipericão é contraindicada (ver secção 4.3).

Paroxetina Sertralina Trazodona	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas destes antidepressivos. (inibição do CYP2D6 e/ou CYP3A) No entanto, dados prévios de darunavir potenciado com ritonavir mostram uma diminuição das concentrações plasmáticas destes antidepressivos (mecanismo desconhecido); este último pode ser específico de ritonavir.	Recomenda-se monitorização clínica e pode ser necessário ajuste de dose do antidepressivo caso estes antidepressivos sejam utilizados com REZOLSTA.
Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas destes antidepressivos. (inibição do CYP2D6 e/ou CYP3A)	
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA 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 REZOLSTA.
ANTIEMÉTICOS		
Domperidona	Não foi estudado.	A coadministração de domperidona com REZOLSTA é contraindicada.
ANTIFÚNGICOS		
Clotrimazol Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas destes antifúngicos, e as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou cobicistate podem aumentar com estes antifúngicos. (inibição do CYP3A e/ou da gp-P)	Recomenda-se precaução e monitorização clínica. Se for necessária uma administração concomitante, a dose diária de itraconazol não deve exceder os 200 mg.
Voriconazol	As concentrações plasmáticas de voriconazol podem aumentar ou diminuir quando administrados concomitantemente com REZOLSTA.	O voriconazol não deve ser combinado com REZOLSTA, a não ser que uma avaliação do benefício/risco justifique a utilização de voriconazol.
MEDICAMENTOS ANTIGOTOSOS		
Colquicina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas de colquicina. (inibição do CYP3A e/ou glicoproteína-P).	Recomenda-se uma redução na dose de colquicina ou uma interrupção do tratamento com colquicina em doentes com função renal ou hepática normal, caso seja necessário tratamento com REZOLSTA. A associação de colquicina e REZOLSTA é contraindicada em doentes com compromisso renal ou hepático (ver secção 4.3).

ANTIMALÁRICOS		
Arteméter/Lumefantrina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas de lumefantrina. (inibição do CYP3A)	REZOLSTA e arteméter /lumefantrina podem ser utilizados sem ajuste de dose. No entanto, devido a um aumento na exposição a lumefantrina, a associação deve ser utilizada com precaução.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que a rifampicina diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou cobicistate. (indução do CYP3A)	A associação de rifampicina e REZOLSTA é contraindicada (ver secção 4.3).
Rifabutina Rifapentina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que estes antimicobacterianos diminuam as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou cobicistate. (indução do CYP3A)	A administração concomitante de REZOLSTA com rifabutina e rifapentina não é recomendada. Caso a associação seja necessária, a dose recomendada de rifabutina é de 150 mg, 3 vezes por semana, em dias designados (por exemplo, Segunda-Quarta-Sexta). É necessária maior monitorização das reações adversas associadas à rifabutina, incluindo neutropenia e uveíte, devido ao aumento esperado da exposição à rifabutina. Não se estudou uma maior redução posológica de rifabutina. Deve ser tido em consideração que a posologia de 150 mg, duas vezes por semana, pode não proporcionar uma exposição ótima à rifabutina, conduzindo, por sua vez, a um risco de resistência à rifampicina e à falência do tratamento. Devem ser tidas em consideração as recomendações oficiais relativas ao tratamento apropriado da tuberculose em doentes infetados pelo VIH. Esta recomendação é diferente de darunavir potenciado com ritonavir. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de darunavir para mais informações.

ANTINEOPLÁSTICOS		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina Everolímus Irinotecano	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas destes antineoplásticos. (inibição do CYP3A)	As concentrações destes medicamentos podem ser aumentadas quando administrados concomitantemente com REZOLSTA, resultando num potencial aumento dos acontecimentos adversos habitualmente associados a estes medicamentos antineoplásticos. Recomenda-se precaução na associação de um destes agentes antineoplásticos com REZOLSTA. A utilização concomitante de everolímus ou irinotecano e REZOLSTA não é recomendada.
ANTIPSIÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		
Perfenazina Risperidona Tioridazina Lurasidona Pimozida Sertindol Quetiapina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas destes neurolépticos. (inibição do CYP3A, CYP2D6 e/ou P-gp)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra REZOLSTA concomitantemente com perfenazina, risperidona ou tioridazina. Deve ser considerada uma redução da dose destes neurolépticos quando administrados concomitantemente com REZOLSTA. A associação de lurasidona, pimozida, quetiapina ou sertindol e REZOLSTA é contraindicada (ver secção 4.3).
β-BLOQUEADORES		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações destes betabloqueadores (inibição do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando REZOLSTA é administrado concomitantemente com betabloqueadores e deve ser considerada uma menor dose de betabloqueador.
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO		
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas destes bloqueadores dos canais de cálcio. (inibição do CYP3A e/ou do CYP2D6)	Recomenda-se monitorização clínica dos efeitos terapêuticos e efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com REZOLSTA.

CORTICOSTEROIDES		
Corticosteroides metabolizados principalmente pelo CYP3A (incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas destes corticosteroides. (inibição do CYP3A)	O uso concomitante de REZOLSTA e corticosteroides (todas as vias de administração) que são metabolizados pelo CYP3A poderá aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal. Não é recomendada a coadministração com corticosteroides metabolizados pelo CYP3A, a menos que o potencial benefício para o doente seja superior ao risco, nesse caso os doentes devem ser monitorizados relativamente a efeitos sistémicos dos corticosteroides. Devem ser considerados, particularmente para o uso a longo prazo, corticosteroides que sejam menos dependentes do metabolismo da CYP3A, como a beclometasona.
Dexametasona (sistémica)	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que a dexametasona (sistémica) diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou cobicistate. (indução do CYP3A)	A utilização de dexametasona sistémica deve ser realizada com precaução quando associada com REZOLSTA.
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA		
Bosentano	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que o bosentano diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou cobicistate. (indução do CYP3A) É expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas de bosentano. (inibição do CYP3A)	A administração concomitante de REZOLSTA com bosentano não é recomendada.
ANTIVIRAIS QUE ATUAM DIRETAMENTE NO VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)		
<i>Inibidores da NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Tendo por base considerações teóricas, REZOLSTA pode aumentar a exposição ao grazoprevir (inibição do OATP1B e CYP3A)	A utilização concomitante de REZOLSTA e elbasvir/grazoprevir é contraindicada (ver secção 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Tendo por base considerações teóricas, REZOLSTA pode aumentar a exposição a glecaprevir e pibrentasvir. (inibição da gp-P, BCRP e/ou OATP1B1/3)	Não é recomendada a administração concomitante de REZOLSTA com glecaprevir/pibrentasvir.

INIBIDORES DA HMG CO-A REDUCTASE		
<p>Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina</p> <p>Lovastatina Sinvastatina</p>	<p>Atorvastatina (10 mg uma vez por dia): atorvastatina AUC ↑ 290% atorvastatina C_{max} ↑ 319% atorvastatina C_{min} ND</p> <p>Rosuvastatina (10 mg uma vez por dia): rosuvastatina AUC ↑ 93% rosuvastatina C_{max} ↑ 277% rosuvastatina C_{min} ND</p> <p>Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas da fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, lovastatina e simvastatina. (inibição do CYP3A e/ou do transporte)</p>	<p>A utilização concomitante de um inibidor da HMG-CoA reductase e REZOLSTA pode aumentar as concentrações plasmáticas do agente redutor de lípidos, o que pode conduzir a acontecimentos adversos, tais como miopatia.</p> <p>Quando se pretenda efetuar a administração concomitante do inibidor da HMG-CoA reductase e REZOLSTA, recomenda-se iniciar com a dose mais baixa e titular até ao efeito clínico desejado, efetuando simultaneamente a monitorização da segurança.</p> <p>A utilização concomitante de REZOLSTA com lovastatina e sinvastatina é contraindicada. (ver secção 4.3)</p>
OUTROS AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS		
Lomitapida	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente a exposição da lomitapida quando administrado concomitantemente. (inibição do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada (ver secção 4.3)
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H₂		
Cimetidina Famotidina Nizatidina Ranitidina	Tendo por base considerações teóricas, não são esperadas interações mecanísticas.	REZOLSTA pode ser administrado concomitantemente com antagonistas dos receptores H ₂ sem ajuste de dose.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina Sirolímus Tacrolímus	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas destes imunossuppressores. (inibição do CYP3A)	É necessário realizar monitorização terapêutica do agente imunossupressor quando é efetuada uma administração concomitante.
Everolímus		A utilização concomitante de everolímus e REZOLSTA não é recomendada.
AGONISTAS BETA INALADOS		
Salmeterol	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas de salmeterol. (inibição do CYP3A)	A utilização concomitante de salmeterol e REZOLSTA não é recomendada. A associação pode resultar num risco aumentado de acontecimentos adversos cardiovasculares com salmeterol, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES		
Buprenorfina/naloxona	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA possa aumentar as concentrações plasmáticas de buprenorfina e/ou norbuprenorfina.	Pode não ser necessário ajustar a dose de buprenorfina quando administrada concomitantemente com REZOLSTA, contudo é recomendada uma monitorização clínica rigorosa relativamente a sinais de toxicidade opioide.
Metadona	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA possa aumentar as concentrações plasmáticas de metadona. Com darunavir potenciado por ritonavir observou-se uma ligeira diminuição das concentrações plasmáticas da metadona. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de darunavir para mais informações.	Não é expectável que seja necessário ajuste da dose de metadona quando se inicia a administração concomitante com REZOLSTA. Recomenda-se monitorização clínica, uma vez que a terapêutica de manutenção pode ter que ser ajustada em alguns doentes.
Fentanilo Oxicodona Tramadol	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA possa aumentar as concentrações plasmáticas destes analgésicos. (inibição do CYP2D6 e/ou CYP3A).	Recomenda-se monitorização clínica quando REZOLSTA é administrado concomitantemente com estes analgésicos.
CONTRACETIVOS À BASE DE ESTROGÉNIOS		
Drospirenona (3 mg uma vez por dia) Etinilestradiol (0,02 mg uma vez por dia) Noretisterona	drospirenona AUC ↑ 58% drospirenona C _{max} ↑ 15% drospirenona C _{min} ND etinilestradiol AUC ↓ 30% etinilestradiol C _{max} ↓ 14% etinilestradiol C _{min} ND Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA possa alterar as concentrações plasmáticas da noretisterona. (inibição do CYP3A, inibição do UGT/SULT)	Recomendam-se medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando contraceptivos à base de estrogénios são administrados concomitantemente com REZOLSTA. Doentes que usem estrogénios como terapia de substituição hormonal devem ser clinicamente monitorizadas para detetar sinais de deficiência de estrogénios. Recomenda-se monitorização clínica quando REZOLSTA é administrado concomitantemente com produtos contendo drospirenona devido ao potencial para hipercaliémia.
ANTAGONISTA OPIOIDE		
Naloxegol	Não foi estudado.	A coadministração de REZOLSTA e naloxegol é contraindicada.

FOSFODIESTERASE, INIBIDORES TIPO 5 (PDE-5)		
<p>Para o tratamento da disfunção eréctil</p> <p>Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p> <p>Avanafil</p>	<p>Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas destes inibidores PDE-5. (inibição do CYP3A)</p>	<p>Recomenda-se precaução com a administração concomitante dos inibidores PDE-5 para o tratamento da disfunção eréctil com REZOLSTA. Se for indicada a utilização concomitante de REZOLSTA com sildenafil, vardenafil ou tadalafil, recomenda-se que a dose única de sildenafil não exceda os 25 mg em 48 horas, a dose única de vardenafil não exceda 2,5 mg em 72 horas e que a dose única de tadalafil não exceda 10 mg em 72 horas.</p> <p>A associação de avanafil e REZOLSTA está contraindicada (ver secção 4.3).</p>
<p>Para o tratamento da hipertensão pulmonar arterial</p> <p>Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Tendo por base considerações teóricas, é expectável que REZOLSTA aumente as concentrações plasmáticas destes inibidores do PDE-5. (inibição do CYP3A)</p>	<p>Ainda não foi estabelecida uma dose segura e eficaz de sildenafil para o tratamento da hipertensão pulmonar quando administrada concomitantemente com REZOLSTA. Existe um potencial acrescido de acontecimentos adversos associados ao sildenafil (incluindo distúrbios visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope). Deste modo, a administração concomitante de REZOLSTA e sildenafil quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar é contraindicada (ver secção 4.3).</p> <p>A administração concomitante de tadalafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar com REZOLSTA não é recomendada.</p>
INIBIDORES DAS BOMBAS DE PROTÕES		
<p>Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol</p>	<p>Tendo por base considerações teóricas, não são esperadas interações mecanísticas.</p>	<p>REZOLSTA pode ser administrado concomitantemente com inibidores da bomba de protões sem qualquer ajuste de dose.</p>

Amamentação

Desconhece-se se darunavir ou cobicistate são excretados no leite humano. Os estudos realizados no rato demonstraram que darunavir é excretado no leite e que doses elevadas (1.000 mg/kg/dia) causaram toxicidade da descendência. Estudos em animais demonstraram que cobicistate é excretado no leite. Devido ao potencial para reações adversas em lactentes, as mulheres deverão ser aconselhadas a não amamentar caso estejam a ser tratadas com REZOLSTA.

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

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de darunavir ou cobicistate na fertilidade. Não ocorreram efeitos sobre o acasalamento ou fertilidade em animais (ver secção 5.3). Com base nos estudos em animais, não é expectável que REZOLSTA exerça um efeito sobre o acasalamento ou fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de REZOLSTA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos. No entanto, foram notificados casos de tonturas em alguns doentes durante o tratamento com regimes contendo darunavir administrado com cobicistate, o que deve ser tido em consideração quando se avalia a capacidade de o doente conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil global de segurança de REZOLSTA é baseado nos dados de ensaios clínicos disponíveis acerca de darunavir potenciado com cobicistate ou ritonavir, de cobicistate e dos dados de pós-comercialização obtidos para darunavir/ritonavir.

Uma vez que REZOLSTA contém darunavir e cobicistate, podem ser esperadas reações adversas associadas a cada componente individual.

As reações adversas mais frequentemente relatadas nos dados agrupados do ensaio de Fase III GS-US-216-130 e o braço de REZOLSTA do ensaio TMC114FD2HTX3001 de Fase III foram diarreia (23%), náuseas (17%), erupção cutânea (13%) e cefaleias (10%). As reações adversas graves foram diabetes mellitus, hipersensibilidade (fármaco), síndrome de reativação imunológica, erupção cutânea, síndrome de Stevens-Johnson e vômitos. Todas estas reações adversas graves ocorreram num doente (0,1%), à exceção da erupção cutânea que ocorreu em 4 doentes (0,6%).

As reações adversas mais frequentemente relatadas durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir e na forma de notificações espontâneas são diarreia, náuseas, erupção cutânea, cefaleia e vômitos. As reações adversas graves mais frequentes são a falência renal aguda, enfarte do miocárdio, síndrome de reativação imunológica, trombocitopenia, osteonecrose, diarreia, hepatite e pirexia.

Na análise às 96 semanas, o perfil de segurança de 800/100 mg de darunavir/ritonavir, uma vez por dia, em participantes sem tratamento prévio foi semelhante ao observado com 600/100 mg de darunavir/ritonavir, duas vezes por dia, em participantes com tratamento prévio, exceto para os casos de náuseas, os quais foram observados mais frequentemente em participantes sem tratamento prévio. Tal deveu-se aos casos de náuseas de intensidade ligeira.

Lista tabelar das reações adversas

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgão (CSO) e categorias de frequências. Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. 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 calculada a partir dos dados disponíveis).

Reações adversas 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 de reativação imunológica
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Frequentes	anorexia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Pouco frequentes	diabetes mellitus, dislipidemia hiperglicemia, hiperlipidemia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	sonhos anormais
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito frequentes	cefaleia
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	diarreia, náuseas
Frequentes	vômito, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, flatulência
Pouco frequentes	pancreatite aguda, enzimas pancreáticas aumentadas
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Frequentes	enzimas hepáticas aumentadas
Pouco frequentes	hepatite*, hepatite citolítica*
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Muito frequentes	erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa e prurítica, erupção cutânea generalizada e dermatite alérgica)
Frequentes	prurido
Pouco frequentes	síndrome de Stevens-Johnson [#] , angioedema, urticária
Raros	reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos*
Desconhecido	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, astenia
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Frequentes	creatinina sérica aumentada

* Estas reações adversas medicamentosas não foram reportadas nos ensaios clínicos com darunavir/cobicistate, mas têm sido observados com o tratamento darunavir/ritonavir e podem também ser esperados com darunavir/cobicistate.

Quando também considerados os dados do ensaio clínico DRV/COBI/emtricitabina/tenofovir alafenamida, a síndrome de Stevens-Johnson ocorreu raramente (1 em cada 2.551 indivíduos), consistente com o programa de ensaios clínicos de DRV/rtv (ver reações cutâneas graves na secção 4.4).

§ 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 com darunavir/ritonavir e darunavir/cobicistate, os casos de erupção cutânea foram maioritariamente ligeiros a moderados e verificaram-se frequentemente dentro das primeiras quatro semanas de tratamento, desaparecendo com a continuação do tratamento (ver secção 4.4). Os dados agrupados de um estudo de braço único que investigou a utilização de 800 mg de darunavir, uma vez por dia, em associação com 150 mg de cobicistate, uma vez por dia, e outros antirretrovirais, e um braço de um ensaio no qual foram administrados REZOLSTA 800/150 mg uma vez por dia e outros antirretrovirais, mostrou que 1,9% dos doentes descontinuaram o tratamento devido a erupção cutânea.

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 notificados casos de aumento dos níveis de CPK, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise durante a utilização de inibidores da protease do VIH, particularmente em associação com NRTIs.

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

Síndrome 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. Também têm sido descritas doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune). 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).

Hemorragia 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).

Depuração da creatinina estimada diminuída

O cobicistate tem demonstrado diminuir a depuração da creatinina devido à inibição da secreção tubular renal da creatinina. O aumento da creatinina sérica devido ao efeito inibitório do cobicistate não ultrapassa, normalmente, os 0,4 mg/dl.

O efeito do cobicistate na creatinina sérica foi investigado num ensaio de Fase I em indivíduos com função renal normal (eTFG \geq 80 ml/min, n = 12) e com compromisso renal ligeiro a moderado (eTFG: 50-79 ml/min, n = 18). Foi observada uma alteração da taxa de filtração glomerular estimada, calculada pelo método Cockcroft-Gault (eTFG_{CG}), relativamente aos valores basais, dentro de 7 dias após o início do tratamento com 150 mg de cobicistate entre participantes com função renal normal ($-9,9 \pm 13,1$ ml/min) e compromisso renal ligeiro a moderado ($-11,9 \pm 7,0$ ml/min). Estas diminuições na eTFG_{CG} eram reversíveis após a descontinuação do cobicistate e não afetaram a taxa de filtração glomerular real, conforme determinada pela depuração do fármaco iohexol.

Num ensaio de Fase III de braço único (GS-US-216-0130), foi observada uma diminuição na eTFG_{CG} na Semana 2, a qual permaneceu estável até à Semana 48. A alteração média da eTFG_{CG} relativamente aos valores basais foi de $-9,6$ ml/min na Semana 2 e $-9,6$ ml/min na Semana 48. No braço de REZOLSTA do ensaio TMC114FD2HTX3001 de Fase 3, a alteração média da eTFG_{CG} relativamente aos valores basais foi de $-11,1$ ml/min na semana 48 e a alteração média eTFG_{creatinina C} relativamente aos valores basais foi de $+2,9$ ml/min/ $1,73$ m² na semana 48.

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

População pediátrica

A segurança dos componentes de REZOLSTA foi avaliada em adolescentes com idade compreendida entre os 12 anos e inferior a 18 anos, com peso mínimo de 40 kg, durante o ensaio clínico GS-US-216-0128 (previamente tratados, virologicamente suprimidos, N = 7). As análises de segurança deste estudo em participantes adolescentes, não identificaram novas preocupações de segurança, comparativamente ao perfil de segurança conhecido de darunavir e cobicistate em participantes adultos.

Outras populações especiais

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

A informação disponível sobre a utilização de REZOLSTA em doentes coinfectados com o vírus hepatite B e/ou C é limitada. De entre 1.968 doentes previamente tratados que receberam darunavir administrado concomitantemente com 600/100 mg de ritonavir, duas vezes ao dia, 236 estavam coinfectados com hepatite B ou C. Os doentes coinfectados têm maior probabilidade de apresentar elevação das transaminases hepáticas, quer no início, quer associadas ao 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 REZOLSTA ou darunavir, administrado em associação com cobicistate, é limitada. Têm sido administradas 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 a voluntários saudáveis, sem que se registassem efeitos indesejáveis sintomáticos.

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistêmico, associação de antivirais para tratamento da infeção pelo VIH, código ATC: J05AR14

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-Pol, em células infetadas pelo vírus, prevenindo assim a formação de partículas víricas infecciosas maduras.

O cobicistate é um inibidor baseado no mecanismo dos citocromos P450 da subfamília dos CYP3A. A inibição do metabolismo mediado pelo CYP3A pelo cobicistate melhora a exposição sistêmica dos substratos CYP3A, tais como darunavir, nos quais a biodisponibilidade é limitada e a semivida é encurtada devido ao metabolismo dependente do CYP3A.

Atividade antiviral *in vitro*

O darunavir apresenta 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 apresenta 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 μ M a > 100 μ M.

O cobicistate não tem atividade antiviral detetável contra o VIH-1 e não antagoniza o efeito antiviral do darunavir.

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 redução da suscetibilidade a darunavir por parte dos vírus emergentes na experiência de seleção não pode ser explicada pelo aparecimento destas mutações da protease.

O perfil de resistência de REZOLSTA é resultante do darunavir. O cobicistate não seleciona nenhuma mutação de resistência do VIH, devido à sua ausência de atividade antiviral. O perfil de resistência de REZOLSTA é suportado por dois ensaios de Fase III realizados com darunavir/ritonavir em doentes sem tratamento prévio (ARTEMIS) e doentes com tratamento prévio (ODIN) e pela análise dos dados de 48 semanas do ensaio GS-US-216-0130 realizado em doentes sem tratamento prévio e em doentes com tratamento prévio.

Foram observadas taxas reduzidas de desenvolvimento de vírus do VIH-1 resistentes em doentes sem TAR prévia, tratados pela primeira vez com REZOLSTA ou com 800/100 mg de darunavir/ritonavir, uma vez por dia, em associação com outra TAR, e em doentes com TAR prévia, sem MARS associadas ao darunavir a receberem REZOLSTA ou 800/100 mg de darunavir/ritonavir, uma vez por dia, em associação com outras TAR. A tabela seguinte apresenta o desenvolvimento de mutações da protease do VIH-1 e perda da suscetibilidade aos IPs do VIH, em situações de falência virológica na avaliação do objetivo final, no contexto dos ensaios GS-US216-130, ARTEMIS e ODIN.

	GS-US216-0130 ^a		ARTEMIS ^b	ODIN ^b	
	Doentes sem tratamento prévio 800/150 mg de darunavir/cobicistate, uma vez por dia N = 295	Doentes com tratamento prévio 800/150 mg de darunavir/cobicistate, uma vez por dia N = 18	Doentes sem tratamento prévio 800/100 mg de darunavir/ritonavir uma vez por dia N = 343	Doentes com tratamento prévio 800/100 mg de darunavir/ritonavir, uma vez por dia N = 294	Doentes com tratamento prévio 600/100 mg de darunavir/ritonavir, duas vezes por dia N = 296
Número de indivíduos com falência virológica e dados genotípicos que desenvolveram mutações ^c no objetivo final, n/N					
Mutações primárias do IP (<i>major</i>)	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
MARs ao IP	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Número de indivíduos com falência virológica e dados fenotípicos que revelam perda de suscetibilidade aos IPs no objetivo final, comparativamente ao nível basal, n/N					
IP do VIH					
darunavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atazanavir	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indinavir	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
saquinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

^a As falências virológicas selecionadas para testar as resistências são definidas como: nunca suprimido: redução do ARN do VIH-1 $< 1 \log_{10}$ desde o nível basal e ≥ 50 cópias/ml na Semana 8, confirmada na visita seguinte; recorrência: ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml seguido de ARN do VIH-1 confirmado ≥ 400 cópias/ml ou aumento confirmado $> 1 \log_{10}$ do ARN do VIH-1 desde o nível mais baixo; descontinuações com o ARN do VIH1 ≥ 400 cópias/ml na última visita.

^b Falência virológica baseada no algoritmo censurado TLOVR não-VF (VIH-1 ARN > 50 cópias/ml).

^c Listas IAS-USA.

^d No GS-US216-0130, o fenótipo ao nível basal não estava disponível.

Resistência cruzada

Não se observou resistência cruzada com outros IPs do VIH nas falências virológicas do ensaio GS-US216-130. Consultar a tabela acima para obter informação sobre ARTEMIS e ODIN.

Resultados clínicos

O efeito antirretroviral de REZOLSTA é resultante do componente darunavir. A atividade de cobicistate como potenciador farmacocinético do darunavir foi demonstrada em ensaios farmacocinéticos. Nesses ensaios farmacocinéticos, a exposição a 800 mg de darunavir potenciado com 150 mg de cobicistate foi consistente com o observado quando potenciado com 100 mg de ritonavir. O darunavir, como componente de REZOLSTA, é bioequivalente a 800 mg de darunavir, uma vez por dia, em associação com 150 mg de cobicistate, uma vez por dia, quando administrados concomitantemente na forma de medicamentos individuais (ver secção 5.2).

A evidência da eficácia de REZOLSTA, uma vez por dia, baseia-se na análise de dados de 48 semanas provenientes do ensaio GS-US216-0130 realizado em doentes sem TAR prévia e em doentes com TAR prévia, o ensaio TMC114FD2HTX3001 em doentes sem TAR prévia, e dois ensaios de Fase III,

ARTEMIS e ODIN conduzidos com 800/100 mg de darunavir/ritonavir, q.d., em doentes sem TAR prévia e doentes com TAR prévia, respetivamente.

Descrição dos ensaios clínicos de REZOLSTA em adultos

Eficácia de 800 mg de darunavir, uma vez por dia, administrado concomitantemente com 150 mg de cobicistate, uma vez por dia, em doentes sem TAR prévia e doentes com TAR prévia.

O GS-US-216-0130 é um ensaio de Fase III, de braço único e aberto, que avaliou a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de darunavir com cobicistate em 313 doentes adultos infetados pelo VIH-1 (295 doentes sem tratamento prévio e 18 previamente tratados). Estes doentes receberam 800 mg de darunavir, uma vez por dia, em associação com 150 mg de cobicistate, uma vez por dia, com um regime de base otimizado (RBO) selecionado pelo investigador que consistiu em 2 NRTIs ativos.

Os doentes infetados pelo VIH-1 elegíveis para este ensaio tinham um genótipo no rastreio sem MARS ao darunavir e um ARN do VIH-1 plasmático ≥ 1.000 cópias/ml. A tabela seguinte apresenta os dados de eficácia da análise de 48 semanas do ensaio GS-US-216-0130:

Resultados na semana 48	GS-US-216-0130		
	Sem tratamento prévio 800/150 mg de darunavir/cobicistate uma vez por dia + RBO N = 295	Com tratamento prévio 800/150 mg de darunavir/cobicistate uma vez por dia + RBO N = 18	Todos os participantes 800/150 mg de darunavir/cobicistate uma vez por dia + RBO N = 313
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Alteração média log do ARN do VIH-1 relativamente ao nível basal (log ₁₀ cópias/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Alteração média do número de células CD4+ relativamente ao nível basal ^b	+174	+102	+170

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

^b Última observação feita no seguimento da imputação

Eficácia de darunavir/cobicistate em associação de dose fixa de 800/150 mg, uma vez por dia, em doentes sem TAR prévia

O TMC114FD2HTX3001 é um ensaio de Fase III aleatorizado e controlado, com dupla ocultação, para avaliar a eficácia e segurança de darunavir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida *versus* darunavir/cobicistate em associação de dose fixa + emtricitabina/tenofovir desoproxil fumarato. No braço de tratamento da associação de dose fixa darunavir/cobicistate, foram tratados 363 doentes adultos, infetados com VIH-1, sem tratamento prévio.

Os doentes infetados pelo VIH-1 elegíveis para este ensaio tinham um ARN do VIH-1 plasmático ≥ 1.000 cópias/ml. A tabela seguinte apresenta os dados de eficácia da análise de 48 semanas do braço darunavir/cobicistate do ensaio TMC114FD2HTX3001:

Resultados na semana 48	TMC114FD2HTX3001 (braço darunavir/cobicistate)
	Sem tratamento prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg, uma vez por dia + emtricitabina/tenofovir desoproxil fumarato N = 363
ARN VIH-1 < 50 cópias/ml ^a	321 (88,4%)
Falência virológica ^a	12 (3,3%)
Ausência de dados virológicos na análise de 48 semanas ^a	30 (8,3%)

Alteração média do número de células CD4+ relativamente ao nível basal ^b	+173,8
---	--------

^a Imputações de acordo com o algoritmo *Snapshot*.

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

Descrição dos estudos clínicos de darunavir/ritonavir em adultos

Eficácia de 800 mg de darunavir, uma vez por dia, administrado concomitantemente com 100 mg de ritonavir, uma vez por dia, em doentes sem TAR prévia.

A evidência da eficácia de 800/100 mg de darunavir/ritonavir, uma vez por dia, é baseada nas análises dos dados de 192 semanas do ensaio ARTEMIS de Fase III aleatorizado, controlado e aberto realizado em doentes infetados pelo VIH-1 sem tratamento prévio, que comparou 800/100 mg de darunavir/ritonavir, uma vez por dia, com 800/200 mg de lopinavir/ritonavir por dia (administrado na forma de regime de duas vezes por dia ou uma vez por dia). Ambos os braços utilizaram um regime de base fixo que consistia em 300 mg fumarato de tenofovir disoproxil, uma vez por dia, e 200 mg de emtricitabina, uma vez por dia.

A tabela seguinte apresenta os dados de eficácia das análises realizadas às 48 semanas e às 96 semanas no ensaio ARTEMIS:

ARTEMIS						
Resultados	Semana 48 ^a			Semana 96 ^b		
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg uma vez por dia N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg uma vez por dia N = 346	Diferença do tratamento (95% IC da diferença)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg uma vez por dia N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg por dia N = 346	Diferença do tratamento (95% IC da diferença)
ARN 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
Com ARN- VIH basal < 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
Com ARN- VIH basal ≥ 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
Contagem basal 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
Contagem basal 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
Alteração mediana do número de células CD4+ relativamente ao nível basal (x 10 ⁶ /l) ^e	+137	+141		+171	+188	

^a Dados baseados em análises às 48 semanas

^b Dados baseados em análises às 96 semanas

^c Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

^d Baseada numa aproximação normal da diferença na % da resposta

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

Na análise às 48 semanas, foi demonstrada não-inferioridade da resposta virológica ao tratamento com darunavir/ritonavir, definida na forma de percentagem de doentes com níveis plasmáticos de ARN do VIH < 50 cópias/ml (na margem de não inferioridade pré-definida de 12%) para ambas as populações de Intenção-em-Tratar (ITT) e No Protocolo (NP). Estes resultados foram confirmados na análise dos dados às 96 semanas de tratamento no ensaio ARTEMIS. Estes resultados foram sustentados até às 192 semanas de tratamento no ensaio ARTEMIS.

Eficácia de 800 mg de darunavir, uma vez por dia, administrado concomitantemente com 100 mg de ritonavir, uma vez por dia, em doentes com TAR prévia.

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

ODIN			
Resultados	Semana 48		
	darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia + RBO N = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia + RBO N = 296	Diferença entre tratamentos (95% IC da diferença)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Valores basais de ARN VIH-1 (cópias/ml)			
< 100,000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100,000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Valores basais do número de células CD4+ ($\times 10^6/l$)			
≥ 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 de 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	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Alteração média do número de células CD4+ relativamente ao nível basal ($\times 10^6/l$) ^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 na forma de percentagem de doentes com níveis plasmáticos de ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml, com o tratamento com 800/100 mg de darunavir/ritonavir, uma vez por dia, demonstrou não-inferioridade (na margem de não-inferioridade predefinida de 12%), quando comparado com 600/100 mg de darunavir/ritonavir, duas vezes por dia, em ambas as populações ITT e NP.

REZOLSTA não deve ser utilizado em doentes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV- MARs) ou ARN do VIH-1 ≥ 100.000 cópias/ml ou número de células CD4+

< 100 células x 10⁶/L (ver secções 4.2 e 4.4). Os dados disponíveis relativamente a doentes com VIH-1 de subtipo diferente de B são limitados.

População pediátrica

A utilização de REZOLSTA em doentes adolescentes com idade compreendida entre os 12 anos e inferior a 18 anos, com peso mínimo de 40 kg, é suportado por ensaios em adultos e pelo ensaio GS-US-216-0128, em adolescentes infetados pelo VIH-1, avaliando os componentes de REZOLSTA. Para informações adicionais de suporte, consulte o Resumo das Características do Medicamento de darunavir e cobicistate.

No ensaio GS-US-216-0128, aberto, de Fase II/III, foram avaliadas a eficácia, segurança e farmacocinética de darunavir 800 mg e cobicistate 150 mg (administrados em comprimidos separados) e pelo menos 2 NRTIs, em 7 adolescentes infetados pelo VIH-1, previamente tratados e virologicamente suprimidos (ver secção 5.2). Os doentes estavam em regime antirretoviral estável (durante pelo menos 3 meses), consistindo em darunavir administrado com ritonavir, combinado com 2 NRTIs. O ritonavir foi substituído por cobicistate 150 mg, uma vez por dia, nos doentes, e continuaram darunavir (N=7) e 2 NRTIs.

Resultado virológico em adolescentes previamente submetidos a TAR e virologicamente suprimidos na semana 48	
GS-US-216-0128	
Resultados na semana 48	Darunavir/cobicistate + pelo menos 2 NRTIs (N = 7)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml por abordagem <i>Snapshot</i> da FDA	85,7% (6)
Alteração média da percentagem de células CD4+ relativamente ao nível basal ^a	-6,1%
Alteração média do número de células CD4+ relativamente ao nível basal ^a	-342 células/mm ³

^a Sem imputação (dados observados).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com REZOLSTA em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da infeção pelo VIH-1.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição ao darunavir demonstrou ser comparável num ensaio de biodisponibilidade entre REZOLSTA e 800/100 mg de darunavir/ritonavir, q.d., em estado estacionário e com alimentos em indivíduos saudáveis.

A bioequivalência entre REZOLSTA e 800/150 mg de darunavir/cobicistate administrados concomitantemente como agentes individuais foi estabelecida em condições de jejum e com alimentos em indivíduos saudáveis.

Absorção

Darunavir

A biodisponibilidade oral absoluta de uma dose única de 600 mg de darunavir isoladamente é de, aproximadamente, 37%.

O darunavir foi rapidamente absorvido após a administração por via oral de REZOLSTA em voluntários saudáveis. As concentrações máximas plasmáticas de darunavir na presença de cobicistate são geralmente obtidas dentro de 3 a 4,5 horas. Após administração oral de REZOLSTA em voluntários saudáveis, as concentrações máximas plasmáticas de cobicistate foram observadas 2 a 5 horas após administração da dose.

Quando administrado com alimentos, a exposição relativa de darunavir é 1,7 vezes superior em comparação com a administração sem alimentos. Deste modo, os comprimidos de REZOLSTA devem ser tomados com alimentos. O tipo de alimentos não afeta a exposição a REZOLSTA.

Distribuição

Darunavir

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

Após administração por via intravenosa, o volume de distribuição de darunavir isoladamente 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, duas vezes ao dia.

Cobicistate

O cobicistate tem uma ligação às proteínas plasmáticas humanas de 97 a 98% e uma relação da concentração média plasmática *versus* sanguínea de, aproximadamente, 2.

Biotransformação

Darunavir

As experiências *in vitro* com microsomas hepáticos humanos (MHHs) 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 inalterado. Foram identificados pelo menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir no homem; todos revelaram uma atividade, pelo menos, 10 vezes inferior à atividade do darunavir contra o VIH de tipo selvagem.

Cobicistate

O cobicistate é metabolizado por oxidação mediada pela via do CYP3A (major) e do CYP2D6 (minor) e não sofre glucoronidação. Após administração oral de ^{14}C -cobicistate, 99% da radioatividade plasmática circulante foi devida a cobicistate inalterado. São observados níveis baixos de metabolitos na urina e fezes, os quais não contribuem para a atividade inibitória do CYP3A pelo cobicistate.

Eliminação

Darunavir

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 eliminação 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.

Cobicistate

Após a administração oral de ^{14}C -cobicistate, 86% e 8,2% da dose foi recuperada nas fezes e urina, respetivamente. A mediana da semivida plasmática terminal de cobicistate após a administração de REZOLSTA é de, aproximadamente, 3-4 horas.

Populações especiais

População pediátrica

Os dados farmacocinéticos disponíveis para os diferentes componentes de REZOLSTA indicam que não houve diferenças clinicamente relevantes na exposição entre adultos e adolescentes.

Adicionalmente, foi estudada a farmacocinética de darunavir 800 mg coadministrado com cobicistate

150 mg em doentes pediátricos em 7 adolescentes com pelo menos 12 anos de idade e menos de 18 anos, com peso mínimo de 40 kg, que receberam darunavir 800 mg coadministrado com cobicistate 150 mg no Estudo GS-US-216-0128. A média geométrica da exposição (AUC_{24h}) em adolescentes foi semelhante para darunavir e aumentada em 19% para cobicistate quando comparado com exposições atingidas nos adultos que receberam darunavir 800 mg coadministrado 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 (%VC) GLSM	Adolescentes no Estudo GS-US-216-0128, dia 10 (Teste)^b Média (%VC) GLSM	Rácio GLSM (90% IC) (Teste/Referência)
N	60 ^c	7	
Parâmetro PK de 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 de 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 intensivos da Semana 24 de indivíduos que receberam DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Dados de PK intensivos 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 com o objetivo de estimar a AUC_{tau} e C_{tau} no Estudo GS-US-216-0128.

^e N = 57 e N = 5 para GLSM de C_{tau} no Estudo GS-US-216-0130 e no Estudo GS-US-216_0128, respetivamente.

Idosos

Darunavir

A informação disponível nesta população é limitada. Uma análise farmacocinética populacional realizada em doentes infetados pelo VIH revelou que a farmacocinética de darunavir não apresenta diferenças consideráveis nos limites etários avaliados (18 a 75 anos) em doentes infetados pelo VIH (n = 12, idade ≥ 65) (ver secção 4.4). Contudo, apenas estavam disponíveis dados limitados em doentes com idade superior a 65 anos.

Cobicistate

A farmacocinética de cobicistate ainda não foi completamente avaliada em doentes idosos (com idade igual ou superior a 65 anos).

Sexo

Darunavir

Uma análise farmacocinética populacional revelou que a exposição ao darunavir é ligeiramente superior (16,8%) nas mulheres infetadas pelo VIH comparativamente aos homens. Esta diferença não é clinicamente relevante.

Cobicistate

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes para o cobicistate resultantes do género.

Compromisso renal

REZOLSTA não foi investigado em doentes com compromisso renal.

Darunavir

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 na forma inalterada.

Embora o darunavir não tenha sido estudado em doentes com compromisso renal, uma análise farmacocinética populacional 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 pelo VIH (ver secções 4.2 e 4.4).

Cobicistate

Foi realizado um ensaio de farmacocinética do cobicistate em indivíduos não infetados pelo VIH-1 com compromisso renal grave (depuração estimada da creatinina inferior a 30 ml/min). Não foram observadas diferenças significativas na farmacocinética do cobicistate entre indivíduos com compromisso renal grave e indivíduos saudáveis, o que é consistente com a depuração renal reduzida do cobicistate.

Compromisso hepático

REZOLSTA não foi investigado em doentes com compromisso hepático.

Darunavir

O darunavir é essencialmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Num estudo de dose múltipla com darunavir/ritonavir (600/100 mg), duas vezes ao dia, demonstrou-se 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 as dos 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, pelo que a associação darunavir/ritonavir deve ser utilizada com precaução. O efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética do darunavir não foi estudado (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Cobicistate

O cobicistate é essencialmente metabolizado e eliminado através do fígado. Foi realizado um ensaio de farmacocinética do cobicistate em indivíduos não infetados pelo VIH-1 com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do cobicistate entre participantes com compromisso hepático moderado e indivíduos saudáveis. Os doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado não necessitam de ajuste da dose de REZOLSTA. O efeito do compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) na farmacocinética de cobicistate não foi estudado.

Infeção concomitante com o vírus da Hepatite B/Hepatite C

Os dados de farmacocinética obtidos em ensaios clínicos são insuficientes para determinar o efeito da infeção pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C na farmacocinética de darunavir e cobicistate (ver secções 4.4 e 4.8).

Gravidez e pós-parto

O tratamento com REZOLSTA durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir. Em mulheres a receber REZOLSTA durante o segundo trimestre de gravidez, a média dos valores intra-individuais de C_{max}, AUC_{24h} e C_{min} para darunavir total foram 49%, 56% e 92% inferiores, respetivamente, quando comparados com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os

valores de C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} para darunavir total foram 37%, 50% e 89% inferiores, respectivamente, 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 para estas exposições baixas é a redução acentuada na exposição a cobicistate como consequência da indução da enzima 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	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

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 pós-parto.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Darunavir

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, apenas se verificaram efeitos limitados resultantes do tratamento com darunavir. 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, vacuolização, 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 isoladamente. 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 diminuiu, 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 de dose, 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 secundários 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 devido à imaturidade do sistema enzimático metabolizante de fármacos em ratos juvenis. Não foi observada qualquer mortalidade relacionada com o tratamento 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.

REZOLSTA não deve ser utilizado em doentes pediátricos com idade inferior a 3 anos, devido a incerteza nos graus de desenvolvimento da barreira hemato-encefálica 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 ser humano. A administração repetida de darunavir em ratos causou indução das enzimas hepáticas microssomais 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) administrado concomitantemente com ritonavir foram entre 0,4 e 0,7 vezes (ratinhos) e 0,7 e 1 vez (ratos) em relação às observadas no ser humano, 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 ser humano.

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.

Cobicistate

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Não foram observados efeitos teratogénicos em ratos e coelhos nos estudos de toxicologia no desenvolvimento. Em ratos, as alterações de ossificação na coluna vertebral e no esterno dos fetos ocorreu numa dose que produziu toxicidade materna significativa.

Estudos *ex vivo* realizados em coelhos e estudos *in vivo* realizados em cães sugerem que cobicistate tem um potencial baixo de prolongamento do intervalo QT e pode prolongar ligeiramente o intervalo PR e diminuir a função ventricular esquerda em concentrações médias de, pelo menos, 10 vezes a exposição humana na dose recomendada de 150 mg, uma vez por dia.

Um estudo de carcinogenotoxicidade de longa duração com cobicistate realizado em ratos revelou um potencial tumorogénico específico para esta espécie, o qual é não é considerado relevante para o ser humano. Um estudo de carcinogenotoxicidade de longa duração realizado em ratinhos não demonstrou qualquer potencial carcinogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hipromelose
Sílica coloidal anidra
Celulose microcristalina silificada
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento em película do comprimido

Álcool polivinílico – parcialmente hidrolisado
Macrogol 3350
Dióxido de titânio
Talco
Óxido de ferro vermelho
Óxido de ferro negro

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos
6 semanas após abertura do frasco.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco branco de polietileno de alta densidade (PEAD) contendo 30 comprimidos, com tampa de polipropileno (PP) com selo hermético 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

EU/1/14/967/001

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

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2014

Data da última renovação: 31 de julho de 2019

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(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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 submissão dos 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

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimidos revestidos por película
darunavir/cobicistate

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir (na forma de etanolato) e 150 mg de cobicistate.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA 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
Não utilizar após 6 semanas da primeira abertura do frasco.

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. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/967/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

rezolsta

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****1. NOME DO MEDICAMENTO**

REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimidos revestidos por película
darunavir/cobicistate

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir (na forma de etanolato) e 150 mg de cobicistate.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA 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. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/967/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

REZOLSTA 800 mg/150 mg – comprimidos revestidos por película darunavir/cobicistate

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos 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 REZOLSTA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar REZOLSTA
3. Como tomar REZOLSTA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar REZOLSTA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é REZOLSTA e para que é utilizado

O que é REZOLSTA?

REZOLSTA contém as substâncias ativas darunavir e cobicistate.

O darunavir pertence a um grupo de medicamentos para o VIH designados “inibidores da protease” que atuam reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo para níveis muito baixos. É administrado com cobicistate, que aumenta a quantidade de darunavir no seu sangue.

O tratamento com REZOLSTA irá melhorar o seu sistema imunológico (defesas naturais do seu corpo) e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH, embora REZOLSTA não seja uma cura para a infeção pelo VIH.

Para que é utilizado?

REZOLSTA é utilizado para tratar adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais, com peso mínimo de 40 quilogramas e que estão infetados pelo VIH (ver Como tomar REZOLSTA).

REZOLSTA deve ser tomado em associação com outros medicamentos para o VIH. O seu médico irá falar consigo sobre qual será a melhor associação de medicamentos para o seu caso.

2. O que precisa de saber antes de tomar REZOLSTA

Não tome REZOLSTA

- se tem **alergia** a darunavir, cobicistate ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem **problemas graves de fígado**. Pergunte ao seu médico se tem dúvidas sobre a gravidade do seu problema de fígado. Poderão ser necessários alguns testes adicionais.

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 REZOLSTA com qualquer um dos seguintes medicamentos

Se estiver a utilizar qualquer um destes medicamentos, fale com o seu médico sobre a possibilidade de mudar para outro medicamento.

Medicamento	Ação do medicamento
<i>Alfuzosina</i>	para o tratamento da próstata aumentada
<i>Amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina</i>	para o tratamento de certas doenças do coração, por ex.: batimento anormal do coração
<i>Carbamazepina, fenobarbital e fenitoína</i>	para prevenir tonturas
<i>Astemizol ou terfenadina</i>	para o tratamento dos sintomas de alergia
<i>Colquicina</i> (se tem problemas de fígado/rins)	para o tratamento da gota ou da febre Mediterrânica familiar
<i>Produtos com a combinação lopinavir/ritonavir</i>	medicamentos anti-VIH
<i>Rifampicina</i>	para o tratamento de algumas infeções como a tuberculose
<i>Lurasidona, pimozida, quetiapina ou sertindol</i>	para o tratamento de perturbações psiquiátricas
<i>Alcalóides da cravagem do centeio</i> como <i>ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina e metilergonovia</i>	para o tratamento de enxaquecas
<i>Cisaprida</i>	para o tratamento de algumas perturbações gástricas
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	medicamento à base de plantas utilizado na depressão
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C
<i>Lovastatina, sinvastatina e lomitapida</i>	para baixar os níveis de colesterol
<i>Triazolam</i> ou <i>midazolam oral</i> (tomado pela boca)	para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade
<i>Sildenafil</i>	para o tratamento da tensão arterial elevada na circulação pulmonar. Existem outros usos para sildenafil. Ver secção “Outros medicamentos e REZOLSTA”.
<i>Avanafil</i>	para o tratamento da disfunção erétil
<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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar REZOLSTA.

As pessoas que tomam REZOLSTA podem continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção pelo VIH. Deve manter um contacto regular com o seu médico.

As pessoas que tomam REZOLSTA podem desenvolver uma erupção na pele. De forma pouco frequente, uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente colocar a vida em risco. Contacte o seu médico sempre que desenvolva uma erupção na pele.

Os doentes que tomam REZOLSTA e raltegravir (para a infeção pelo VIH), podem desenvolver erupções da pele (geralmente ligeiras ou moderadas) mais frequentemente do que os doentes que tomam os medicamentos em separado.

REZOLSTA 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 REZOLSTA.

Certifique-se de que verifica os seguintes pontos e que informa o seu médico caso algum lhe seja aplicável.

- Informe o seu médico se já teve **problemas de fígado**, incluindo infecção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá ter de avaliar a gravidade da sua doença de fígado antes de decidir se pode tomar REZOLSTA.
- Informe o seu médico se tem **problemas de rins**. O seu médico irá avaliar cuidadosamente se pode ser tratado com REZOLSTA.
- Informe o seu médico se tem **diabetes**. REZOLSTA 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 avançada pelo VIH e antecedentes de infeções não usuais devido a um sistema imunitário enfraquecido podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infecção anterior logo após iniciar um tratamento para o VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria na resposta imunológica, que permite ao organismo combater as infeções que eventualmente estejam presentes sem sintomas visíveis.
- Além das infeções oportunistas, também podem ocorrer **doenças autoimunes** (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) após começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem aparecer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza que começa nas mãos e pés e sobe até ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para que lhe seja dado o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. REZOLSTA 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 quaisquer **problemas musculoesqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença de ossos chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). Isto pode ser mais provável com tratamento a longo prazo para o VIH, danos mais graves para o sistema imunitário, excesso de peso, ou o uso de álcool ou outros medicamentos chamados corticosteroides. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, dores (especialmente na anca, joelho e ombro) ou dificuldade nos movimentos. Se notar quaisquer destes sintomas, por favor informe o seu médico.

Crianças e adolescentes

REZOLSTA não se destina a ser utilizado em crianças com menos de 12 anos de idade ou com peso inferior a 40 quilogramas.

Outros medicamentos e REZOLSTA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos **não devem ser combinados** com REZOLSTA. Estes estão mencionados acima após o título **“Não combine REZOLSTA com qualquer um dos seguintes medicamentos”**.

REZOLSTA não pode ser associado com outro antirretroviral que contenha um potenciador ou com outro antirretroviral que requeira um potenciador. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Por isso, informe sempre o seu médico se está a tomar outros medicamentos anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre quais os medicamentos que podem ser associados.

Os efeitos de REZOLSTA podem ficar reduzidos se utilizar qualquer um dos seguintes produtos. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Bosentano* (para o tratamento da doença cardíaca)
- *Dexametasona* (injetável) (corticosteroides)
- *Efavirenz, etravirina, nevirapina* (para o tratamento da infecção pelo VIH)
- *Rifapentina, rifabutina* (para o tratamento de infeções bacterianas)

Os efeitos de outros medicamentos podem ficar afetados pelo tratamento com REZOLSTA e o seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Amlodipina, carvedilol, diltiazem, disopiramida, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nicardipina, nifedipina, propafenona, timolol, verapamil* (para a doença cardíaca), uma vez que o seu efeito terapêutico ou os seus efeitos indesejáveis podem ficar aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o seu efeito terapêutico ou os seus efeitos indesejáveis podem ficar alterados.
- *Clonazepam* (para prevenir convulsões).
- Contracetivos hormonais à base de estrogénio e terapêutica hormonal de substituição. REZOLSTA pode reduzir a sua eficácia. Recomendam-se métodos contracetivos não hormonais alternativos, quando utilizados para controlo da natalidade.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. REZOLSTA pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de danos musculares. O seu médico irá avaliar qual o regime de redução do colesterol que melhor se adequa à sua situação.
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (para diminuir a ação do seu sistema imunológico), uma vez que o seu efeito terapêutico ou os seus efeitos indesejáveis podem ficar aumentados.
- *Corticosteroides, incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças intestinais inflamatórias, doenças inflamatórias da pele, dos olhos, das articulações e dos músculos e outras doenças inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não for possível utilizar alternativas, o seu uso só deverá efetuar-se após avaliação médica e sob monitorização apertada do seu médico relativamente aos efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona, metadona* (medicamentos para tratar a dependência de opioides)
- *Salmeterol* (medicamento para o tratamento da asma)
- *Arteméter/lumefantrina* (uma associação de medicamentos para o tratamento da malária)
- *Dasatinib, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (medicamentos para o tratamento do cancro)
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (medicamentos psiquiátricos)
- *Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam* (medicamentos para o tratamento de problemas do sono e ansiedade)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para o tratamento de uma doença do coração e pulmão, chamada hipertensão arterial pulmonar)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C)
- *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 REZOLSTA 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-ação utilizado em procedimentos cirúrgicos)
- *Digoxina* (para o tratamento de certas doenças do coração)
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Clotrimazol, fluconazol, itraconazol, isavuconazol, posaconazol* (contra infeções fúngicas). O voriconazol apenas pode ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutina* (contra infeções bacterianas)
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou tensão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para o tratamento da depressão e ansiedade)
- *Maraviroc* (para o tratamento da infeção pelo VIH)

- *Colquicina* (para o tratamento da gota ou da febre Mediterrânica familiar). Se apresenta compromisso renal e/ou hepático veja a secção “**Não combine REZOLSTA com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.
- *Bosentano* (para tratar a tensão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam* quando utilizado sob a forma de injeção (medicamentos para o tratamento de problemas do sono e/ou ansiedade)
- *Metformina* (para o tratamento da diabetes tipo 2)
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para o tratamento da dor).

Esta **não** é uma lista completa de medicamentos. Informe o seu médico da lista completa de **todos** os medicamentos que esteja a tomar.

Gravidez e amamentação

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar REZOLSTA.

Devido ao potencial de efeitos indesejáveis em lactentes amamentados, as mulheres não devem amamentar se estiverem a ser tratadas com REZOLSTA.

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, se sentir tonturas após tomar REZOLSTA.

REZOLSTA 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 REZOLSTA

Tome este medicamento exatamente de acordo com as indicações do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Deve tomar REZOLSTA todos os dias e sempre com alimentos. REZOLSTA não atua adequadamente sem alimentos. Deve comer uma refeição completa ou ligeira no intervalo de 30 minutos antes de tomar REZOLSTA. O tipo de alimento não é importante.

- Engula o comprimido inteiro com uma bebida, por exemplo água ou leite. Se tiver dificuldade em engolir REZOLSTA, fale com o seu médico. O comprimido pode ser dividido utilizando um cortador de comprimidos. Após a divisão do comprimido, a dose total (ambas as metades) deve então ser tomada imediatamente com água ou leite.
- Tome os outros medicamentos para o VIH em associação com REZOLSTA tal como recomendado pelo seu médico.

Remover a tampa de abertura resistente a crianças



O frasco de plástico tem uma tampa de abertura resistente a crianças, pelo que deve 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 REZOLSTA do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar REZOLSTA

Caso se lembre **dentro de um período de 12 horas**, deve tomar os comprimidos imediatamente. Tome sempre com alimentos. Caso se lembre **após 12 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme é habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar depois de tomar REZOLSTA

Se vomitar **dentro de 4 horas** após tomar este medicamento, deve tomar outra dose de REZOLSTA, com alimentos, o mais rapidamente possível. Se vomitar **mais de 4 horas** depois de tomar o medicamento, então não necessita tomar outra dose de REZOLSTA até à próxima dose do esquema posológico habitual.

Contacte o seu médico **se tiver dúvidas** em relação ao que fazer se se esquecer de tomar uma dose ou se vomitar.

Não pare de tomar REZOLSTA sem falar primeiro com o seu médico

Depois de começar o tratamento, este não pode ser interrompido sem receber instruções do seu médico.

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar REZOLSTA 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 um dos seguintes efeitos indesejáveis

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de começar REZOLSTA, 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.

Um efeito indesejável comum de REZOLSTA é 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 REZOLSTA.

Outros efeitos indesejáveis graves observados em até 1 em cada 10 doentes foram diabetes. Em até 1 em cada 100 doentes foi notificada inflamação do pâncreas (pancreatite).

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- dor de cabeça
- diarreia, náuseas

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- reações alérgicas tais como comichão
- diminuição do apetite
- sonhos anormais
- vômitos, dor ou inchaço da barriga, indigestão, flatulência (libertação de gases com maior frequência)
- dor muscular
- cansaço
- alterações nos resultados das análises ao sangue, tais como alguns testes do seu fígado ou rim. O seu médico irá explicá-los.
- fraqueza.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- sintomas de infecção ou doenças autoimunes (síndrome inflamatória de reconstituição imune)
- osteonecrose (morte do tecido ósseo causada pela perda de fornecimento de sangue ao osso)
- aumento mamário
- alterações nos resultados das análises ao sangue, tais como alguns exames ao pâncreas, nível de açúcar elevado, níveis de lípidos (gorduras) alterados. O seu médico irá explicá-los.
- reações alérgicas como erupção urticariforme (urticária), inchaço grave da pele e outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos)
- erupção cutânea grave com bolhas e descamação da pele, particularmente à volta da boca, nariz, olhos e órgãos genitais.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- 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 pulmão)
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Efeitos indesejáveis de frequência desconhecida: uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente colocar a vida em risco:

- erupção na pele com bolhas e descamação de pele numa grande porção do corpo
- erupção de pele vermelha coberta com pequenas bolhas com pús que se podem espalhar pelo corpo, por vezes com febre.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos dos medicamentos para o VIH da mesma família que REZOLSTA. 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 REZOLSTA

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.

Não utilize este medicamento após 6 semanas da primeira abertura do frasco.

REZOLSTA 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 REZOLSTA

- As substâncias ativas são o darunavir e o cobicistate. Cada comprimido contém 800 mg de darunavir (na forma de etanolato) e 150 mg de cobicistate.
- Os outros ingredientes são hipromelose, celulose microcristalina silicificada, sílica coloidal anidra, crospovidona e estearato de magnésio. O revestimento por película contém álcool polivinílico – parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio, polietilenoglicol (macrogol), talco, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro negro.

Qual o aspeto de REZOLSTA e conteúdo da embalagem

Comprimidos revestidos por película, cor-de-rosa, de forma oval, com a gravação “TG” numa face e “800” na outra face. Frasco de plástico contendo 30 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04100 Borgo San Michele, 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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

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

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

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/>.