

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir (na forma de etanolato), 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina e 10 mg de tenofovir alafenamida (na forma de fumarato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido de cor amarela a amarela-acastanhada, em forma de cápsula, de 22 mm x 11 mm, mencionando “8121” num dos lados e “JG” no outro lado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Symtuza é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos, com um peso corporal de, pelo menos 40 kg).

Os testes genotípicos devem orientar a utilização de Symtuza (ver secções 4.2, 4.4, e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção pelo VIH-1.

#### Posologia

A dose recomendada em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, pesando pelo menos 40 kg, é de um comprimido, tomado uma vez por dia, com alimentos.

#### *Doentes sem terapêutica antirretroviral (TAR) prévia*

A dose recomendada é de um comprimido revestido por película de Symtuza, tomado 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+ ≥ 100 células x 10<sup>6</sup>/l podem utilizar um comprimido revestido por película de Symtuza, tomado uma vez por dia, com alimentos (ver secção 5.1).

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

#### *Aconselhamento relativo à omissão de doses*

Se uma dose de Symtuza for omitida durante as 12 horas após a hora em que habitualmente é tomada, os doentes devem ser instruídos a tomar a dose prescrita de Symtuza, 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 1 hora após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de Symtuza, juntamente com alimentos, o mais rapidamente possível. Se o doente vomitar mais de 1 hora após a toma do medicamento, o doente não necessita tomar outra dose de Symtuza até à próxima toma programada.

### Populações especiais

#### *Idosos*

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

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste da dose de Symtuza em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh), no entanto, Symtuza deve ser utilizado com precaução nestes doentes, uma vez que os componentes de Symtuza, darunavir e cobicistate são metabolizados pelo sistema hepático.

Symtuza não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), assim, Symtuza não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste da dose de Symtuza em doentes com taxa de filtração glomerular estimada (eTFG), de acordo com a fórmula Cockcroft-Gault ( $eTFG_{CG} \geq 30$  ml/min).

Symtuza não deve ser iniciado em doentes com uma  $eTFG_{CG} < 30$  ml/min, uma vez que não existem dados disponíveis sobre a utilização de Symtuza nesta população (ver secções 5.1 e 5.2).

Symtuza deve ser descontinuado em doentes com uma  $eTFG_{CG}$  que diminui para valores abaixo de 30 ml/min durante o tratamento (ver secções 5.1 e 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de Symtuza em crianças com idade entre 3 e 11 anos, ou com peso corporal  $< 40$  kg, ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Symtuza não deve ser utilizado em crianças 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 darunavir/cobicistate (dois dos componentes de Symtuza) durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir (ver secções 4.4 e 5.2). Portanto, a terapêutica com Symtuza não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidem durante o tratamento com Symtuza devem ser transferidas para um regime alternativo (ver secções 4.4 e 4.6).

### Modo de administração

Symtuza deve ser tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos (ver secção 5.2). O comprimido não deve ser esmagado.

## **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 listados abaixo devido ao potencial para reações adversas graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5):

- alfuzosina
- amiodarona, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina
- colquicina quando utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal (ver secção 4.5)
- rifampicina
- derivados ergotamínicos (ex.: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- dapoxetina
- domperidona
- naloxegol
- pimizida, quetiapina, sertindol, lurasidona (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**

##### Doentes com TAR prévia

Symtuza não deve ser utilizado em doentes previamente tratados com uma ou mais DRV-MARs (ver secção 5.1) ou com valores de ARN do VIH-1  $\geq 100.000$  cópias/ml ou número de células CD4+  $< 100$  células  $\times 10^6/l$ .

##### 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 Symtuza não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidem durante o tratamento com Symtuza devem ser transferidas para um regime alternativo (ver secções 4.2 e 4.6).

##### Doentes coinfectados pelo VIH e vírus da hepatite B ou C

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

A segurança e eficácia de Symtuza em doentes coinfectados pelo VIH-1 e pelo vírus da hepatite C (VHC) não foram estabelecidas. O tenofovir alafenamida é ativo contra o vírus da hepatite B (VHB).

Em caso de terapêutica antiviral concomitante para a hepatite C, consultar também o Resumo das Características do Medicamento destes mesmos medicamentos.

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

Symtuza não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que contenham tenofovir disoproxil (ex: fumarato, fosfato ou succinato), lamivudina ou adefovir dipivoxil utilizado no tratamento da infecção pelo VHB.

#### Disfunção mitocondrial

Os análogos dos nucleósidos e nucleótidos demonstraram causar, *in vitro* e *in vivo*, lesões mitocondriais de grau variável. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleósidos. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e doenças metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos são geralmente transitórios. Foram notificadas algumas afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se até ao momento se as afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleósidos e nucleótidos, mesmo as crianças VIH negativas, devem ter um acompanhamento clínico e laboratorial e, em caso de sinais ou sintomas relevantes, devem ser sujeitas a uma investigação completa quanto à possibilidade de disfunção mitocondrial. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais quanto à utilização de terapêutica antirretroviral em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH.

#### Idosos

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

#### Hepatotoxicidade

Têm sido notificados casos de hepatite (ex. hepatite aguda, hepatite citolítica) com darunavir/ritonavir. Durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir (N = 3.063), foi notificada hepatite em 0,5% dos doentes que receberam terapêutica antirretroviral combinada com darunavir/ritonavir. Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite B ou C crónica, têm 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 o Resumo das Características do Medicamento destes mesmos medicamentos.

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

Se houver evidência de aparecimento ou agravamento de disfunção hepática (incluindo elevação clinicamente significativa das enzimas hepáticas e/ou sintomas, tais como fadiga, anorexia, náusea, icterícia, urina escura, sensibilidade hepática, hepatomegalia) em doentes a tomar Symtuza, a interrupção ou descontinuação do tratamento deve ser imediatamente considerada (ver secção 5.3).

#### Nefrotoxicidade

Foram notificados casos de compromisso renal pós-comercialização, incluindo insuficiência renal aguda e tubulopatia renal proximal com medicamentos que contêm tenofovir alafenamida. Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade resultante da exposição crónica a níveis baixos de tenofovir devido à administração de tenofovir alafenamida (ver secção 5.3). Recomenda-se a avaliação da função renal em todos os doentes antes ou aquando do início do tratamento com Symtuza, bem como a sua monitorização durante o tratamento em todos os doentes, conforme clinicamente adequado. Em doentes que desenvolvam uma diminuição clinicamente significativa da função renal ou evidências de tubulopatia renal proximal, deve considerar-se a descontinuação de Symtuza.

#### 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 Symtuza 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 consultar o Resumo das Características do Medicamento de cobicistate.

### Doentes com doenças concomitantes

#### *Compromisso hepático*

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

#### *Doentes hemofílicos*

Têm ocorridos casos de hemorragia, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose, em doentes com hemofilia do 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.

### 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. Symtuza 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.

### Alergia a sulfonamida

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

### 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 inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI)

Foi notificada SIRI em doentes infetados pelo VIH tratados com TARC. Em doentes com infeção pelo VIH com imunodepressão grave aquando do início da 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 concomitantemente 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 SIRC. 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).

#### Infeções oportunistas

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

#### Interações com outros medicamentos

##### *Administração concomitante com outros medicamentos*

Symtuza é indicado para utilização como um regime completo para o tratamento da infeção pelo VIH-1 e não deve ser administrado com outros produtos antirretrovirais (ver secção 4.5). Symtuza não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que requeiram potenciação farmacocinética com ritonavir ou cobicistate. Symtuza não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir disoproxil (na forma de fumarato, fosfato ou succinato), lamivudina, ou adefovir dipivoxil utilizado no tratamento da infeção pelo VHB.

#### População pediátrica

Symtuza não deve ser utilizado em doentes pediátricos com idade inferior a 3 anos (ver secções 4.2 e 5.3).

#### Excipientes

Este medicamento 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**

Não foram realizados estudos de interação com Symtuza. As interações que foram identificadas em estudos com componentes individuais de Symtuza, isto é, com darunavir (em associação uma dose baixa de ritonavir), cobicistate, emtricitabina ou tenofovir alafenamida, determinam as interações que podem ocorrer com Symtuza.

#### Darunavir e 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, OATP1B1 e 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 Symtuza e de medicamentos metabolizados primariamente pelo CYP3A ou transportados pela gp-P, BCRP, MATE1, OATP1B1 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 a tabela abaixo).

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

A administração concomitante de Symtuza 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.

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

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 Symtuza, 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.

#### Emtricitabina

Estudos de interação *in vitro* e de farmacocinética clínica demonstraram que o potencial para a ocorrência de interações mediadas pelo CYP envolvendo a emtricitabina com outros medicamentos é baixa.

A emtricitabina não inibiu a reação de glucuronidação de um substrato não específico da UGT *in vitro*. A administração concomitante de emtricitabina com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações da emtricitabina e/ou do medicamento administrado concomitantemente. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações da emtricitabina.

#### Tenofovir alafenamida

O tenofovir alafenamida é transportado pela glicoproteína-P (gp-P) e pela proteína de resistência do cancro da mama (BCRP). Os medicamentos que afetam fortemente a atividade da gp-P e BCRP podem levar a alterações na absorção do tenofovir alafenamida. Prevê-se que os medicamentos que induzem a atividade da gp-P (ex., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) diminuam a absorção do tenofovir alafenamida, resultando na diminuição da concentração plasmática do tenofovir alafenamida o que pode levar à perda do efeito terapêutico de tenofovir alafenamida e ao desenvolvimento de resistência. Prevê-se que a administração concomitante de tenofovir alafenamida com outros medicamentos que inibem a gp-P (ex., cobicistate, ritonavir, ciclosporina) aumente a absorção e a concentração plasmática do tenofovir alafenamida. Desconhece-se se a administração concomitante de tenofovir alafenamida e de inibidores da xantina oxidase (ex.: febuxostate) aumentará a exposição sistêmica ao tenofovir.

O tenofovir alafenamida não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 *in vitro*. Não é um inibidor do CYP3A4 *in vivo*. O tenofovir alafenamida é um substrato do OATP1B1 e do OATP1B3 *in vitro*. A distribuição do tenofovir alafenamida no organismo pode ser afetada pela atividade do OATP1B1 e do OATP1B3.

### Tabela de interações

As interações esperadas entre Symtuza e potenciais medicamentos concomitantes estão listadas abaixo na Tabela 1 e são baseadas em estudos realizados com os componentes de Symtuza, como agentes individuais ou em associação, ou são interações potenciais que podem ocorrer.

Os ensaios de interação com os componentes de Symtuza foram realizados apenas em adultos.

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. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de darunavir para mais informações.

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

<b>Tabela 1: Interações entre os componentes individuais de Symtuza e outros medicamentos</b>		
<b>INTERAÇÕES E RECOMENDAÇÕES DE DOSE COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>		
<b>Exemplos de medicamento por área terapêutica</b>	<b>Interação</b>	<b>Recomendações relativas à administração concomitante</b>
<b>ANTAGONISTAS DOS ADRENORECETORES ALFA</b>		
Alfuzosina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI aumente as concentrações plasmáticas de alfuzosina. (inibição do CYP3A)	A administração concomitante de Symtuza com alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3).
<b>ANESTÉSICOS</b>		
Alfentanilo	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI aumente as concentrações plasmáticas de alfentanilo.	O uso concomitante com Symtuza pode requerer uma redução da dose de alfentanilo e monitorização quanto aos riscos de depressão respiratória prolongada ou retardada.
<b>ANTIÁCIDOS</b>		
Hidróxido de alumínio/magnésio, Carbonato de cálcio	Não são esperadas interações mecánísticas tendo por base considerações teóricas.	Symtuza e antiácidos podem ser utilizados concomitantemente sem ajuste da dose.
<b>ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS</b>		
Disopiramida Flecainida Mexiletina Propafenona Lidocaína (sistémica)	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI aumente as concentrações plasmáticas destes antiarrítmicos. (inibição do CYP3A)	É recomendada precaução e monitorização da concentração, se disponível, quando estes antiarrítmicos são administrados concomitantemente com Symtuza.
Amiodarona Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina		A administração concomitante de amiodarona, dronedarona, ivabradina, quinidina, ou ranolazina e Symtuza é contraindicada (ver secção 4.3).

Digoxina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI 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 Symtuza. A dose de digoxina deve ser cuidadosamente titulada, para obter o efeito clínico desejado, avaliando simultaneamente o estado clínico geral do doente.
<b>ANTIBIÓTICOS</b>		
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 DRV/COBI. (inibição do CYP3A)	Recomenda-se precaução quando se combina claritromicina com Symtuza.  Para doentes com compromisso renal deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento da claritromicina para obter a dose recomendada.
<b>ANTICOAGULANTE/INIBIDOR DA AGREGAÇÃO PLAQUETAR</b>		
Apixabano Rivaroxabano	Tendo por base considerações teóricas, a administração concomitante de Symtuza com estes anticoagulantes pode aumentar as concentrações do anticoagulante. (inibição do CYP3A e/ou da glicoproteína-P)	A administração concomitante de Symtuza com um anticoagulante oral directo (ACOD) que seja metabolizado pelo CYP3A4 e transportado pela gp-P não é recomendada uma vez que pode levar a um risco aumentado de hemorragia.
Dabigatran etexilato Edoxabano	dabigatran etexilato (150 mg): <u>darunavir/cobicistate 800/150 mg dose única:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran Cmax ↑ 164%  <u>darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran Cmax ↑ 99%	São necessárias monitorização clínica e redução de dose quando um ACOD transportado pela gp-P mas não metabolizado pelo CYP3A4, incluindo o dabigatran etexilato e o edoxabano, é coadministrado com Symtuza.
Ticagrelor	Com base em considerações teóricas, a administração concomitante de DRV/COBI com ticagrelor pode aumentar as concentrações do ticagrelor. (inibição do CYP3A e/ou da glicoproteína-P)	A administração concomitante de Symtuza com ticagrelor é contraindicada (ver secção 4.3).
Clopidogrel	Com base em considerações teóricas, é esperado que a administração concomitante de Symtuza com clopidogrel diminua a concentração plasmática do metabolito ativo de clopidogrel, que pode reduzir a atividade antiplaquetária do clopidogrel.	A administração concomitante de Symtuza com clopidogrel não é recomendada. Recomenda-se a utilização de outros antiplaquetários não afetados pela inibição ou indução do CYP (ex. prasugrel) (ver secção 4.3).
Varfarina	Tendo por base considerações teóricas, DRV/COBI pode alterar as concentrações plasmáticas de varfarina.	Recomenda-se a monitorização do Quociente Internacional Normalizado (INR) quando a varfarina é administrada concomitantemente com Symtuza.

<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína  Oxcarbazepina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que estes anticonvulsivantes diminuam as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou cobicistate e/ou tenofovir alafenamida. (indução do CYP3A e/ou da glicoproteína-P)	A administração concomitante de Symtuza com estes anticonvulsivantes é contraindicada (ver secção 4.3).  A administração concomitante de Symtuza e oxcarbazepina não é recomendada. Em alternativa devem ser considerados os anticonvulsivantes.
Clonazepam	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que Symtuza aumente as concentrações de clonazepam (inibição do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente Symtuza com clonazepam.
<b>ANTIDEPRESSIVOS</b>		
Suplementos contendo hipericão	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que o hipericão diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou cobicistate e/ou tenofovir alafenamida. (indução do CYP3A e/ou da glicoproteína-P)	A administração concomitante de Symtuza com hipericão é contraindicada (ver secção 4.3).
Paroxetina Sertralina  Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI 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.  Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI aumente as concentrações plasmáticas destes antidepressivos. (inibição do CYP2D6 e/ou CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica e pode ser necessário ajuste de dose do antidepressivo, caso estes antidepressivos sejam utilizados com Symtuza.
<b>ANTIDIABÉTICOS</b>		
Metformina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI aumente as concentrações plasmáticas de metformina. (inibição do MATE1)	Recomenda-se monitorização clínica cuidadosa e ajuste da dose de metformina em doentes a tomar Symtuza.
<b>ANTIEMÉTICOS</b>		
Domperidona	Não foi estudado.	A coadministração de domperidona com Symtuza é contraindicada.

<b>ANTIFÚNGICOS</b>		
<p>Clotrimazol Fluconazol Itraconazol</p> <p>Isavuconazol Posaconazol</p> <p>Voriconazol</p>	<p>Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI aumente as concentrações plasmáticas destes antifúngicos, e as concentrações plasmáticas de darunavir, cobicistate e/ou tenofovir alafenamida podem aumentar com estes antifúngicos. (inibição do CYP3A e/ou da glicoproteína-P)</p> <p>As concentrações de voriconazol podem aumentar ou diminuir quando administrados concomitantemente com DRV/COBI.</p>	<p>Recomenda-se precaução e monitorização clínica. Se for necessária uma administração concomitante, a dose diária de itraconazol não deve exceder os 200 mg.</p> <p>O voriconazol não deve ser combinado com Symtuza, a não ser que uma avaliação do benefício/risco justifique a utilização de voriconazol.</p>
<b>MEDICAMENTOS ANTIGOTOSOS</b>		
<p>Colquicina</p>	<p>Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI aumente as concentrações plasmáticas de colquicina. (inibição do CYP3A e/ou da glicoproteína-P)</p>	<p>Recomenda-se uma redução da dose de colquicina ou uma interrupção do tratamento com colquicina em doentes com função renal ou hepática normal, caso seja necessário tratamento com Symtuza. A associação de colquicina e Symtuza é contraindicada em doentes com compromisso renal ou hepático (ver secção 4.3).</p>
<b>ANTIMALÁRICOS</b>		
<p>Arteméter/Lumefantrina</p>	<p>Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI aumente as concentrações plasmáticas de lumefantrina. (inibição do CYP3A)</p>	<p>Symtuza 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.</p>
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
<p>Rifampicina</p>	<p>Tendo por base considerações teóricas, é expectável que a rifampicina diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou cobicistate e/ou tenofovir alafenamida. (indução do CYP3A e/ou da gp-P)</p>	<p>A associação de rifampicina e Symtuza é contraindicada (ver secção 4.3).</p>



<b>ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS</b>		
Perfenazina Risperidona Tioridazina	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI aumente as concentrações plasmáticas destes neurolépticos. (inibição do CYP3A, CYP2D6 e/ou gp-P)	Recomenda-se monitorização clínica quando se administra Symtuza concomitantemente com perfenazina, risperidona ou tioridazina. Deve ser considerada uma redução da dose destes neurolépticos quando administrados concomitantemente com Symtuza.
Lurasidona Pimozida Quetiapina Sertindol		A associação de lurasidona, pimozida, quetiapina ou sertindol e Symtuza é contraindicada (ver secção 4.3).
<b>β-BLOQUEADORES</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI aumente as concentrações destes betabloqueadores. (inibição do CYP2D6)	Recomenda-se monitorização clínica quando Symtuza é administrado concomitantemente com betabloqueadores e deve ser considerada uma menor dose de betabloqueador.
<b>BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO</b>		
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamilo	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COB aumente as concentrações plasmáticas destes bloqueadores dos canais de cálcio. (inibição do CYP3A)	Recomenda-se monitorização clínica quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com Symtuza.
<b>CORTICOSTEROIDES</b>		
Corticosteroides principalmente metabolizados pelo CYP3A (incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona)	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI aumente as concentrações plasmáticas destes corticosteroides. (inibição do CYP3A)	O uso concomitante de Symtuza e corticosteroides (todas as vias de administração) que são metabolizados pelo CYP3A pode aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal.  A coadministração com corticosteroides metabolizados pelo CYP3A não é recomendada exceto se o potencial benefício para o doente for superior ao risco, neste caso os doentes deverão ser monitorizados relativamente aos efeitos sistémicos dos corticosteroides.  Devem ser considerados corticosteroides alternativos menos dependentes do metabolismo do CYP3A ex. beclometasona, particularmente para utilização a longo prazo.
Dexametasona (sistémica)	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 Symtuza.

<b>ANTAGONISTAS DOS RECETORES DA ENDOTELINA</b>		
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 Symtuza aumente as concentrações plasmáticas de bosentano. (inibição do CYP3A)	A administração concomitante de Symtuza com bosentano não é recomendada.
<b>DERIVADOS DA CRAVAGEM DO CENTEIO</b>		
ex. Dihidroergotamina Ergometrina Ergotamina Metilergonovina	Tendo por base considerações teóricas, DRV/COBI pode aumentar a exposição a derivados a cravagem do centeio.	A administração concomitante de Symtuza e derivados da cravagem do centeio é contraindicada (ver secção 4.3).
<b>ANTIVIRAIS QUE ATUAM DIRETAMENTE NO VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)</b>		
<b><i>Inibidores da NS3-4A</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	Tendo por base considerações teóricas, Symtuza pode aumentar a exposição ao grazoprevir. (inibição do OATP1B e do CYP3A)	A administração concomitante de Symtuza com elbasvir/grazoprevir é contraindicada (ver secção 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Tendo por base considerações teóricas, DRV/COBI pode aumentar a exposição a glecaprevir e pibrentasvir. (inibição da gp-P, BCRP e/ou OATP1B1/3)	Não é recomendada a administração concomitante de Symtuza com glecaprevir/pibrentasvir.
Daclatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Tendo por base considerações teóricas, não é esperada uma interação clinicamente relevante.	Symtuza e sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir ou daclatasvir podem ser utilizados concomitantemente sem ajuste da dose.
<b>Produtos à base de plantas</b>		
Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Tendo por base considerações teóricas, o hipericão pode diminuir substancialmente a exposição a DRV/COBI (indução do CYP3A4) e a TAF (indução da glicoproteína-P).	A utilização concomitante de Symtuza com estes produtos é contraindicada (ver secção 4.3).

<b>INIBIDORES DA HMG CO-A REDUTASE</b>		
<p>Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina</p> <p>Lovastatina Sinvastatina</p>	<p>Atorvastatina (10 mg uma vez por dia): atorvastatina AUC ↑ 290% atorvastatina C<sub>max</sub> ↑ 319% atorvastatina C<sub>min</sub> ND</p> <p>Rosuvastatina (10 mg uma vez por dia): rosuvastatina AUC ↑ 93% rosuvastatina C<sub>max</sub> ↑ 277% rosuvastatina C<sub>min</sub> ND</p> <p>Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI aumente as concentrações plasmáticas de fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, lovastatina e sinvastatina. (inibição do CYP3A e/ou do transporte)</p>	<p>A utilização concomitante de um inibidor da HMG-CoA redutase e Symtuza pode aumentar as concentrações plasmáticas do agente redutor de lípidos, o que pode conduzir a acontecimentos adversos, tais como miopatia. Quando se pretenda efetuar a administração concomitante do inibidor da HMG-CoA redutase e Symtuza, 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 Symtuza com lovastatina e sinvastatina é contraindicada. (ver secção 4.3)</p>
<b>OUTROS AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS</b>		
Lomitapida	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que Symtuza aumente a exposição da lomitapida quando coadministrado. (inibição do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada (ver secção 4.3)
<b>ANTAGONISTAS DOS RECETORES H<sub>2</sub></b>		
Cimetidina Famotidina Nizatidina Ranitidina	Tendo por base considerações teóricas, não são esperadas interações mecanísticas.	Symtuza pode ser administrado concomitantemente com antagonistas dos recetores H <sub>2</sub> sem ajuste de dose.
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>		
Ciclosporina Sirolímus Tacrolímus  Everolímus	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI aumente as concentrações plasmáticas destes imunossuppressores. (inibição do CYP3A) É esperado que a administração concomitante de ciclosporina aumente a concentração plasmática de tenofovir alafenamida. (inibição da glicoproteína-P)	É necessário realizar monitorização da concentração do agente imunossupressor quando é efetuada uma administração concomitante com Symtuza.  A utilização concomitante de everolímus e Symtuza não é recomendada.
<b>AGONISTAS BETA INALADOS</b>		
Salmeterol	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COBI aumente as concentrações plasmáticas de salmeterol. (inibição do CYP3A)	A utilização concomitante de salmeterol e Symtuza 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.

<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES</b>		
Buprenorfina/naloxona	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COB possa aumentar as concentrações plasmáticas de buprenorfina e/ou norbuprenorfina.	Pode não ser necessário ajustar a dose de buprenorfina quando administrada concomitantemente com Symtuza, contudo é recomendada uma monitorização clínica cuidadosa quanto aos sinais de toxicidade opioide.
Metadona	Tendo por base considerações teóricas, DRV/COB pode 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 Symtuza. 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 DRV/COB possa aumentar as concentrações plasmáticas destes analgésicos. (inibição do CYP2D6 e/ou CYP3A).	Recomenda-se monitorização clínica quando Symtuza é administrado concomitantemente com estes analgésicos.
<b>CONTRACETIVOS À BASE DE ESTROGÉNIOS</b>		
Drospirenona Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg uma vez por dia)	drospirenona AUC ↑ 58% drospirenona C <sub>max</sub> ↑ 15% drospirenona C <sub>min</sub> ND	Recomendam-se medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando contraceptivos à base de estrogénios são administrados concomitantemente com Symtuza. 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 Symtuza é administrado concomitantemente com produtos contendo drospirenona devido ao potencial para hipercaliémia.
Etinilestradiol	etinilestradiol AUC ↓ 30% etinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% etinilestradiol C <sub>min</sub> ND	
Noretisterona	Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COB possa alterar as concentrações plasmáticas da noretisterona.	
<b>ANTAGONISTA OPIÓIDE</b>		
Naloxegol	Não foi estudado.	A coadministração de Symtuza e naloxegol é contraindicada.

<b>FOSFODIESTERASE, INIBIDORES TIPO 5 (PDE-5)</b>		
<p>Para o tratamento da disfunção erétil</p> <p>Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p> <p>Avanafil</p>	<p>Tendo por base considerações teóricas, é expectável que DRV/COB 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 erétil com Symtuza. Se for indicada a utilização concomitante de Symtuza 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 Symtuza 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 DRV/COB 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 administrado concomitantemente com Symtuza. Existe um potencial acrescido de acontecimentos adversos associados ao sildenafil (incluindo distúrbios visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope). Deste modo, a administração concomitante de Symtuza 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 Symtuza não é recomendada.</p>
<b>INIBIDORES DAS BOMBAS DE PROTÕES</b>		
<p>Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol</p>	<p>Tendo por base considerações teóricas, não são esperadas interações mecanísticas.</p>	<p>Symtuza pode ser administrado concomitantemente com inibidores da bomba de protões sem qualquer ajuste de dose.</p>



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

#### Amamentação

A emtricitabina é excretada no leite humano. Desconhece-se se darunavir, cobicistate ou tenofovir alafenamida são excretados no leite humano. Estudos em animais demonstraram que darunavir, cobicistate e tenofovir são excretados no leite. Os estudos realizados em ratos demonstraram que darunavir é excretado no leite e doses elevadas (1.000 mg/kg/dia) causaram toxicidade da descendência.

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

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, cobicistate, emtricitabina ou tenofovir alafenamida 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 Symtuza exerça um efeito sobre a reprodução ou fertilidade.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Symtuza sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser informados que podem ocorrer tonturas durante o tratamento com Symtuza (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

O perfil global de segurança de Symtuza é baseado nos dados do ensaio comparativo de Fase 2, GS-US-299-0102, aleatorizado e com dupla ocultação (N=103 em darunavir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida [D/C/F/TAF]), dados de dois ensaios de Fase 3, TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N=362 em D/C/F/TAF) e TMC114IFD3013 (EMERALD, N=763 em D/CF/TAF), e em todos os dados disponíveis de ensaios clínicos e de pós-comercialização dos seus componentes. Como Symtuza contém darunavir, cobicistate, emtricitabina e tenofovir alafenamida, podem ser esperadas reações adversas associadas a cada um dos componentes individuais.

As reações adversas mais frequentes (>5%) notificadas em doentes sem tratamento prévio na Fase 2 (GS-US-299-0102) e estudo de Fase 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, análise da Semana 96), foram diarreia (22,6%), cefaleia (13,1%), erupção cutânea (12,7%), náusea (9,7%), fadiga (8,0%) e dor abdominal (5,8%).

As reações adversas mais frequentes (>5%) notificadas em doentes virológicamente suprimidos previamente tratados (Estudo EMERALD TMC114IFD3013, análise da Semana 96) foram diarreia (10,5%), cefaleia (10,4%), artralgia (7,7%), dor abdominal (7,5%), fadiga (5,9%) e erupção cutânea (5,1%).

#### Tabela de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgão (CSO) e categoria de frequência na Tabela 2. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ),

frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e desconhecidos (a frequência não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2**

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b> <b>Categorias de frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
frequentes	anemia
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
frequentes	hipersensibilidade (ao fármaco)
pouco frequentes	síndrome inflamatória de reconstituição imunitária
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
frequentes	diabetes mellitus, anorexia, hipercolesterolemia, lipoproteína de baixa densidade aumentada, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia
pouco frequentes	hiperglicemia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
frequentes	sonhos anormais
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
muito frequentes	cefaleias
frequentes	tonturas
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
muito frequentes	diarreia
frequentes	vômitos, náuseas, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, flatulência
pouco frequentes	pancreatite aguda, enzimas pancreáticas aumentadas
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
frequentes	enzimas hepáticas aumentadas
pouco frequentes	hepatite aguda <sup>a</sup> , hepatite citolítica <sup>a</sup>
<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, urticária
pouco frequente	angioedema
raros	reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos <sup>a</sup> , Síndrome de Stevens-Johnson <sup>a</sup>
desconhecido	necrólise epidérmica tóxica <sup>a</sup> , pustulose exantematosa aguda generalizada <sup>a</sup>
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
frequentes	artralgia, mialgia
pouco frequentes	osteonecrose

<i>Doenças renais e urinárias</i>	
raros	nefropatia por cristais <sup>a§</sup>
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	
pouco frequentes	ginecomastia <sup>a</sup>
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
frequentes	astenia, fadiga
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
frequentes	aumento da creatinina sanguínea

<sup>a</sup> Reações adversas adicionais apenas observadas com darunavir/ritonavir em outros ensaios ou na experiência de pós-comercialização.

<sup>§</sup> 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*

A erupção cutânea é uma reação adversa frequente em doentes tratados com darunavir. Os casos de erupção cutânea foram maioritariamente ligeiros a moderados, ocorrendo frequentemente ao longo das primeiras quatro semanas de tratamento e desaparecendo com a continuação do tratamento (ver secção 4.4). Nos ensaios de Fase 2/3 em doentes sem tratamento prévio, 12,7% (59/465) dos doentes tratados com Symtuza apresentaram erupção cutânea (de grau 1, na maioria dos casos), 1,5% (7/465) dos doentes descontinuou o tratamento devido a erupção cutânea, dos quais um caso foi devido a erupção cutânea e hipersensibilidade. No ensaio de Fase 3 em doentes virológicamente suprimidos previamente tratados (Estudo EMERALD TMC114IFD3013), 5,1% (39/763) dos doentes tratados com Symtuza apresentaram erupções cutâneas (de grau 1, na maioria dos casos); nenhum doente descontinuou o tratamento devido às erupções cutâneas.

#### *Parâmetros metabólicos*

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

No ensaio de Fase 3 de Symtuza realizado em doentes sem tratamento prévio, observaram-se aumentos, face ao nível basal, nos parâmetros lipídicos em jejum relativos ao colesterol total, colesterol direto de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicéridos na Semana 48 e 96 (ver Tabela 3). A mediana dos aumentos, face ao nível basal, foi superior no grupo de D/C/F/TAF em comparação com o grupo do DRV/cobicistate (COBI)+F/tenofovir disoproxil fumarato (TDF) na Semana 48.

**Tabela 3**

Parâmetro lipídico	Mediana do nível basal	Aumento da mediana face ao nível basal		
		Semana 48 D/C/F/TAF	Semana 48 D/C + F/TDF	Semana 96* D/C/F/TAF
Colesterol total (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
Colesterol LDL (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
Colesterol HDL (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Triglicéridos (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 para todos os 4 parâmetros lipídicos quando comparado D/C/F/TAF versus D/C + F/TDF na Semana 48

\* Sem dados disponíveis para o comparador a partir da Semana 48

#### *Alterações musculoesqueléticas*

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

### *Osteonecrose*

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco geralmente reconhecidos, doença pelo VIH em estado avançado ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

### *Síndrome de reativação imunológica*

Em doentes com infeção pelo VIH com défice imunológico grave na altura da instituição da TARC, 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 aumenta a creatinina sérica devido à inibição da secreção tubular da creatinina sem afetar a função glomerular renal, conforme avaliado, por exemplo, pela utilização de Cistatina C (Cist C) como marcador de filtração.

Num ensaio de Fase 3 de Symtuza, realizado em doentes sem tratamento prévio, ocorreram aumentos na creatina sérica e reduções na eTFG<sub>CG</sub> na primeira avaliação em tratamento (Semana 2), as quais permaneceram estáveis até à semana 96. Na Semana 48, as alterações face ao nível basal foram menores com D/C/F/TAF em comparação com D/C+F/TDF. A mediana da alteração da eTFG<sub>CG</sub> foi de -5,5 ml/min com D/C/F/TAF e -12,0 ml/min com D/C+F/TDF ( $p < 0,001$ ). Utilizando a Cist C como marcador de filtração, as alterações medianas da taxa de filtração glomerular estimada, calculadas utilizando a fórmula CKD-EPI (eTFG<sub>CKD-EPI CistC</sub>), foram de 4,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 1,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), respetivamente. Na Semana 96, a mediana da alteração da eTFG<sub>CG</sub> foi de -5,2 ml/min com D/C/F/TAF. Utilizando a Cist C como marcador de filtração, a alteração mediana da taxa de filtração glomerular estimada calculada utilizando a fórmula CKD-EPI (eTFG<sub>CKD-EPI CistC</sub>) (N = 22) foi de +4,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> com D/C/F/TAF.

### População pediátrica

A segurança de Symtuza em doentes pediátricos não foi investigada. Contudo, a segurança dos componentes de Symtuza foi avaliada através do ensaio clínico TMC114-C230 (N = 12) para o darunavir com ritonavir, e do GS US 292 0106 (N = 50) para uma associação de dose fixa contendo elvitegravir, cobicistate, emtricitabina e tenofovir alafenamida. Os dados destes estudos demonstraram que o perfil global de segurança dos componentes de Symtuza em doentes pediátricos com idade entre 12 e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg foi similar ao observado na população adulta (ver secção 5.1).

### Outras populações especiais

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

A informação disponível sobre a utilização dos componentes de Symtuza em doentes coinfectados com o vírus da hepatite B e/ou C é limitada.

De entre os 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 nível basal, quer associadas ao tratamento, do que os doentes sem hepatite viral crónica. A segurança da emtricitabina e do tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa, foi avaliada em, aproximadamente, 70 doentes coinfectados pelo VIH/VHB atualmente a receberem tratamento para o VIH num ensaio clínico aberto (GS-US-292-1249). Com base nesta experiência limitada, o perfil de segurança de emtricitabina/tenofovir alafenamida em doentes com coinfeção pelo VIH/VHB parece ser semelhante ao observado nos doentes com monoinfeção pelo VIH-1 (ver secção 4.4).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

## **4.9 Sobredosagem**

A experiência humana de sobredosagem aguda com Symtuza é limitada.

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a evidência de toxicidade (ver secção 4.8).

Não existe antídoto específico para a sobredosagem com Symtuza. O tratamento da sobredosagem com Symtuza consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente.

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico, associação de antivirais para tratamento da infeção pelo VIH, código ATC: J05AR22

#### 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 sistémica dos substratos CYP3A, tais como darunavir, nos quais a biodisponibilidade é limitada e a semivida é encurtada devido ao metabolismo dependente do CYP3A.

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

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

### Atividade antiviral *in vitro*

O darunavir, emtricitabina e tenofovir alafenamida demonstraram ter efeitos antivirais aditivos a sinérgicos em ensaios de associação de dois fármacos, realizado em culturas de células.

O darunavir demonstra atividade contra estirpes laboratoriais e isolados clínicos de VIH-1 e estirpes laboratoriais de VIH-2 em linhas de linfócitos T com infecção aguda, células mononucleares de sangue periférico humano e monócitos/macrófagos humanos, apresentando valores medianos de CE<sub>50</sub> entre 1,2 e 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/ml). O darunavir demonstra atividade antiviral *in vitro* contra um amplo painel de isolados primários de VIH-1 do grupo M (A, B, C, D, E, F, G) e do grupo O, apresentando valores de CE<sub>50</sub> compreendidos entre < 0,1 e 4,3 nM. Estes valores de CE<sub>50</sub> são muito inferiores a 50% dos limites da concentração de toxicidade celular de 87 µM a > 100 µM.

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

A atividade antiviral de emtricitabina contra isolados laboratoriais e clínicos de VIH-1 foi avaliada em linhagens celulares linfoblastóides, na linhagem celular MAGI-CCR5 e nas CsMSP. Os valores de CE<sub>50</sub> para a emtricitabina encontravam-se no intervalo de 0,0013 a 0,64 µM. A emtricitabina apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra os subtipos A, B, C, D, E, F e G do VIH-1 (os valores de CE<sub>50</sub> variaram de 0,007 a 0,075 µM) e demonstrou atividade específica de estirpe contra o VIH-2 (os valores de CE<sub>50</sub> variaram de 0,007 a 1,5 µM).

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

### 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 ao darunavir por parte dos vírus emergentes na experiência de seleção não pode ser explicada pelo aparecimento dessas mutações da protease.

Em estudos *in vivo*, as mutações associadas à resistência ao darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V e L89V) na protease do VIH-1 foram derivadas de dados dos ensaios clínicos realizados em doentes previamente tratados com TAR, todos os quais tratados previamente com inibidores da protease.

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

Os isolados do VIH-1 com sensibilidade diminuída ao tenofovir alafenamida exprimiram uma mutação K65R na TR do VIH-1; para além disso, observou-se transitoriamente uma mutação K70E na TR do VIH-1. Os isolados do VIH-1 com a mutação K65R apresentam sensibilidade reduzida de baixo nível ao abacavir, emtricitabina, tenofovir e lamivudina.

### *Resistência emergente em doentes infetados com VIH-1 sem tratamento prévio e doentes virologicamente suprimidos*

Durante 96 semanas de tratamento nos ensaios de Fase 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) em doentes sem tratamento prévio e TMC114IFD3013 (EMERALD) em doentes virologicamente suprimidos previamente tratados, foram realizados testes de resistência em amostras de doentes em

falência virológica definida por protocolo (FVDP) e com ARN do VIH-1  $\geq 400$  cópias/ml na falência ou em momentos posteriores. A tabela 4 apresenta a resistência emergente nos grupos Symtuza. Não foram observadas mutações associadas a resistência a DRV, primária a IP ou TDF/TAF.

**Tabela 4: Resistência emergente nos ensaios AMBER e EMERALD (Semana 96)**

Ensaio	Grupo de tratamento	Nº de indivíduos	Nº de indivíduos com FVDP (%)	Nº de indivíduos com FVDP com avaliação de resistência, (%)	Nº de indivíduos com $\geq 1$ RAM, emergente (%)		
					Protease Primária IP/DRV	TDF/TAF	Transcriptase reversa FTC
TMC114FD2HTX3001	Symtuza	362	15 (4,1)	9 (2,5)	0	0	1 (M184I/V) <sup>a</sup>
TMC114IFD3013	Symtuza	763	24 (3,1)	4 (0,5)	0	0	0
<b>Total da Fase 3</b>	<b>Symtuza</b>	<b>1125</b>	<b>39 (3,5)</b>	<b>13 (1,2)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,1)</b>

<sup>a</sup> Na semana 36, foi observado M184M/I/V conferindo resistência a FTC. Este indivíduo tinha uma mutação K103N no rastreo, indicando resistência NNRTI transmitida.

DRV = darunavir; FTC = emtricitabina; FVDP = falência virológica definida por protocolo; IP = inibidor da protease; RAM = Resistência associada à mutação; TDF = tenofovir disoproxil fumarato; TAF = tenofovir alafenamida

#### *Resistência cruzada em doentes infetados pelo VIH-1, sem terapêutica prévia e doentes virológicamente suprimidos*

O vírus resistente à emtricitabina com a mutação M184M/I/V apresentou resistência cruzada à lamivudina, mas reteve a sensibilidade ao abacavir, estavudina, tenofovir e à zidovudina.

#### Resultados clínicos

##### *Doentes sem tratamento prévio para VIH-1*

No estudo de fase 3, em dupla ocultação, TMC114FD2HTX3001 (AMBER), doentes sem tratamento prévio foram aleatoriamente distribuídos para receber Symtuza (N=362) ou uma combinação de uma associação de dose fixa de darunavir e cobicistate e uma associação de dose fixa de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato (F/TDF) (N=363) uma vez por dia. A resposta virológica foi definida como  $< 50$  cópias/ml, utilizando uma abordagem *snapshot* (ver Tabela 5).

O total de 725 doentes tinha uma idade mediana de 34 anos (intervalo 18-71), 88,33% do sexo masculino, 83,2% Caucásianos, 11,1% Negros e 1,5% Asiáticos. O ARN do VIH-1 plasmático basal médio e a mediana da contagem basal de células CD4+ foram 4,48  $\log_{10}$  cópias/ml (SD = 0,61) e 453 x 10<sup>6</sup> células/l (intervalo 38-1,456 x 10<sup>6</sup> células/l), respetivamente.

Tabela 5: Resultados virológicos no estudo AMBER na Semana 48 e 96 ( <i>Snapshot</i> da FDA)	Semana 48		Semana 96*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
<b>Resposta virológica, %</b>			
<b>ARN do VIH-1 &lt;50 cópias/ml</b>	91,4%	88,4%	85,1%
Diferença entre tratamentos <sup>a</sup>	2,7 (95% CI: -1,6; 7,1)		-
<b>Falência virológica<sup>b</sup></b>	4,4%	3,3%	5,5%
ARN do VIH-1 $\geq 50$ cópias/ml	2,5%	2,5%	1,7%
Falência virológica resultando em descontinuação	0,3%	0	1,4% <sup>d</sup>
Descontinuação do medicamento em estudo por outros motivos e último ARN do VIH-1 $\geq 50$ cópias/ml disponível	1,7%	0,8%	2,5%
<b>Sem dados virológicos<sup>c</sup></b>	4,1%	8,3%	9,4%
Motivos			
Descontinuação do ensaio devido a evento adverso ou morte	2,2%	4,4%	2,2%
Descontinuação do medicamento em estudo por outros motivos e último disponível ARN do VIH-1 <50 cópias/ml	1,1%	2,5%	5,8%

Dados em falta durante o intervalo mas continuação no ensaio	0,8%	1,4%	1,4%
<b>Resposta virológica (ARN do VIH-1 &lt;50 cópias/ml; Análise <i>snapshot</i>) por subgrupo, n/N (%)</b>			
<b>Idade</b>			
<50 anos	299/326 (91,7%)	293/331 (88,5%)	276/326 (84,7%)
≥50 anos	32/36 (88,9%)	28/32 (87,5%)	32/36 (88,9%)
<b>Sexo</b>			
Masculino	292/318 (91,8%)	289/322 (89,8%)	270/318 (84,9%)
Feminino	39/44 (88,6%)	32/41 (78,0%)	38/44 (86,4%)
<b>Raça</b>			
Negra	34/40 (85,0%)	34/40 (85,0%)	28/40 (70,0%)
Não-Negra	281/305 (92,1%)	275/309 (89,0%)	266/305 (87,2%)
<b>Carga viral basal</b>			
≤100,000 cópias/ml	278/303 (91,7%)	265/293 (90,4%)	260/303 (85,8%)
>100,000 cópias/ml	53/59 (89,8%)	56/70 (80,0%)	48/59 (81,4%)
<b>Contagem basal de células CD4+</b>			
<200 células/mm <sup>3</sup>	16/22 (72,7%)	25/29 (86,2%)	16/22 (72,7%)
≥200 células/mm <sup>3</sup>	315/340 (92,6%)	296/334 (88,6%)	292/340 (85,9%)
<b>Alteração média da contagem de células CD4+ desde o nível basal</b>	188,7	173,8	228,8

<sup>a</sup> Baseado no teste MH de estrato ajustado onde os fatores de estratificação são o nível de ARN do VIH- <100.000 ou >100.000 cópias/ml e a contagem de células CD4+ (<200 ou ≥200 células/μl).

<sup>b</sup> Foram incluídos indivíduos que tinham ARN do VIH-1 ≥50 cópias/ml no intervalo da semana 48/96; indivíduos que interromperam precocemente devido a falta ou perda de eficácia por avaliação do investigador; e os indivíduos que interromperam por outras razões que não um evento adverso (EA), morte ou falta ou perda de eficácia e no momento da interrupção tiveram um ARN do VIH-1 ≥ 50 cópias/ml.

<sup>c</sup> Intervalo Semana 48: Dia 295 – Dia 378; Intervalo Semana 96: Dia 631 – Dia 714

<sup>d</sup> Cinco indivíduos foram retirados do estudo devido a motivos relacionados com a eficácia por avaliação do investigador (decisão médica), dos quais 3 tinham ARN VIH-1 < 50 cópias/ml enquanto em tratamento.

\* Sem dados disponíveis de comparador a partir da Semana 48

#### Alterações nas medições da densidade mineral óssea

No estudo de Fase 3 TMC114FD2HTX3001 em doentes sem tratamento prévio, o Symtuza foi associado a nenhuma ou a menores diminuições na densidade mineral óssea (DMO) em comparação com diminuições no grupo controlo (DRV/COBI+F/TDF) tal como analisado pela densitometria óssea na anca (Percentagem de variação da média marginal: 0,17% *versus* -2,69%,  $p < 0,001$ ) e coluna lombar (Percentagem de variação da média marginal: -0,68% *versus* -2,38%,  $p = 0,004$ ) após 48 semanas de tratamento. Após 96 semanas de tratamento com Symtuza as alterações percentuais (IC 95%) desde o nível basal na DMO na anca e região da coluna vertebral foram respetivamente: -0,26 (-0,96; 0,45) % e -0,93 (-1,82; -0,05) %.

#### Alterações em medições da função renal

Num estudo em doentes sem tratamento prévio, o Symtuza foi associado a um baixo impacto na taxa de filtração glomerular pelo método Cockcroft-Gault, em comparação com o grupo de controlo (DRV/COBI+F/TDF).

#### Doentes com tratamento prévio para VIH-1

O estudo de Fase 3 TMC114IFD3013 (EMERALD) avaliou a eficácia de Symtuza em doentes infetados com VIH-1 virológicamente suprimidos (menos de 50 cópias/ml de ARN do VIH-1). Os doentes estavam virológicamente suprimidos durante pelo menos 2 meses e não tiveram uma elevação da carga viral superior a 50 cópias/ml de ARN do VIH-1 mais do que uma vez no ano anterior à entrada no estudo. Foram permitidos no estudo doentes que tiveram falências anteriores durante regimes ARV sem darunavir. Os doentes não tinham antecedentes de falência virológica em regimes baseados em darunavir e, se o histórico de génotipos estivesse disponível, ausência de MARs associadas ao darunavir. Os doentes faziam um regime ARV estável (durante pelo menos 6 meses), que consistia num inibidor da protease potenciado [tanto darunavir uma vez por dia ou atazanavir (ambos potenciados com ritonavir ou cobicistate), ou lopinavir com ritonavir] associado a

emtricitabina e TDF. Estes doentes alteraram para Symtuza (N=763) ou continuaram o seu regime terapêutico (N=378) (aleatorização 2:1).

Os doentes tinham uma idade mediana de 46 anos (intervalo 19-78), 82% eram do sexo masculino, 75,5% Brancos, 20,9% Negros, 2,3% Asiáticos. A mediana da contagem basal de células CD4+ foi de  $628 \times 10^6$  células/mm<sup>3</sup> (intervalo  $111-1921 \times 10^6$  células/mm<sup>3</sup>). Os resultados virológicos da Semana 48 e 96 do ensaio EMERALD são disponibilizados na Tabela 6.

<b>Tabela 6: Resultados virológicos nas semanas 48 e 96 no ensaio EMERALD</b>			
	<b>Semana 48</b>		<b>Semana 96*</b>
	<b>Symtuza</b> N = 763	<b>bPI+F/TDF</b> N = 378	<b>Symtuza</b> N = 763
<b>Reativação virológica definida por protocolo<sup>a</sup> cumulativa, %</b>			
Taxa de reativação virológica definida por protocolo	2,5%	2,1%	3,1%
(95% CI) <sup>b</sup>	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Diferenças nas proporções	0,4 (95% CI: -1,5; 2,2)		
<b>Resultados snapshot da FDA</b>			
ARN do VIH-1 <50 cópias/ml	94,9%	93,7%	90,7%
<b>Falência virológica<sup>c</sup></b>	<b>0,8%</b>	<b>0,5%</b>	<b>1,2%</b>
Diferenças entre tratamentos <sup>d</sup>	0,3 (95% CI: -0,7; 1,2)		
ARN do VIH-1 ≥50 cópias/ml	0,5%	0,5%	0,7% <sup>f</sup>
Falência virológica- resultando em descontinuação	0	0	0
Falência virológica- descontinuação por outro motivo e último ARN do VIH-1 disponível ≥50 cópias/ml	0,3%	0	0,5%
<b>Sem dados virológicos</b>	<b>4,3%</b>	<b>5,8%</b>	<b>8,1%</b>
<b>Motivos</b>			
Descontinuação do ensaio devido a evento adverso ou morte	1,4%	1,1%	2,4%
Descontinuação do ensaio por outros motivos	2,5%	4,2%	5,0%
Dados em falta durante intervalo <sup>b</sup> mas continuação no ensaio	0,4%	0,5%	0,8%
<b>Reincidência virológica definida por protocolo cumulativa por subgrupo, %</b>			
<b>Idade</b>			
<50 anos	13/507 (2,6%)	7/252 (2,8%)	18/507 (3,6%)
≥50 anos	6/256 (2,3%)	1/126 (0,8%)	6/256 (2,3%)
<b>Sexo</b>			
Masculino	14/623 (2,2%)	7/313 (2,2%)	20/623 (3,2%)
Feminino	5/140 (3,6%)	1/65 (1,5%)	4/140 (2,9%)
<b>Raça</b>			
Negra	6/155 (3,9%)	1/82 (1,2%)	7/155 (4,5%)
Não-Negra	13/597 (2,2%)	7/293 (2,4%)	17/597 (2,8%)
<b>Falência ARV anterior</b>			
0	16/647 (2,5%)	8/325 (2,5%)	19/647 (2,9%)
≥1	3/116 (2,6%)	0/53 (0%)	5/116 (4,3%)

<sup>a</sup> ARN do VIH-1 ≥ 50 cópias/ml 2 vezes consecutivas, ou em caso de descontinuação ou à Semana 48/96 por qualquer motivo, 1 único ARN do VIH-1 ≥ 50 cópias/ml a partir do nível basal (inclusive)

<sup>b</sup> Teste Exato de Clopper-Pearson Bilateral 95% CI

<sup>c</sup> Foram incluídos indivíduos que tinham ≥ 50 cópias/ml no intervalo da semana 48; indivíduos que interromperam precocemente devido a falta ou perda de eficácia por avaliação do investigador; indivíduos que interromperam por outras razões que não um evento adverso (EA), morte ou falta ou perda de eficácia e no momento da descontinuação tiveram um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

<sup>d</sup> Baseado no ajuste do teste MH por IP potenciado no rastreio (ATV com rtv ou COBI, DRV com rtv ou COBI, LPV com rtv)

<sup>e</sup> Intervalo Semana 48: Dia 295 – Dia 378; Intervalo Semana 96: Dia 631 – Dia 714

<sup>f</sup> Os seguintes valores de carga viral foram observados para estes indivíduos na Semana 96: 54 cópias/ml, 78 cópias/ml, 111 cópias/ml, 152 cópias/ml, e 210 cópias/ml.

\* Sem dados disponíveis de comparador a partir da Semana 48

### População pediátrica

A utilização de Symtuza em doentes adolescentes sem TAR prévia, com idades entre os 12 anos e < 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 Kg, é suportada por dois ensaios realizados em doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 (TMC114-C230 e GS-US-292-0106). Para mais detalhes, consultar o Resumo das Características do Medicamento de darunavir e emtricitabina/ tenofovir alafenamida.

Foi realizado um ensaio aberto de Fase 2 (TMC114-C230) para avaliar a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de darunavir com uma baixa dose de ritonavir em 12 doentes pediátricos infetados por VIH-1 sem TAR prévia, com idades entre os 12 anos e menos de 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 Kg. Estes doentes receberam darunavir/ritonavir 800/100 mg, tomado uma vez por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais. A resposta virológica foi definida como uma diminuição da carga viral plasmática de ARN do VIH-1 de, pelo menos, 1,0 log<sub>10</sub> em relação ao nível basal (ver Tabela 7).

<b>Tabela 7: Resposta virológica em adolescentes sem TAR prévia na Semana 48 (algoritmo TLOVR)</b>	
TMC114-C230	
Resultados na Semana 48	Darunavir/ritonavir (N = 12)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Mediana da alteração percentual de CD4+ face ao nível basal	14
Média da alteração da contagem de células CD4+ face ao nível basal <sup>b</sup>	221
Diminuição ≥ 1,0 log <sub>10</sub> na carga viral plasmática face ao nível basal	100%

<sup>a</sup> Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR

<sup>b</sup> Aos doentes que não completaram o tratamento é imputada falência: aos doentes que descontinuaram prematuramente é imputada uma alteração igual a 0.

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

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

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A biodisponibilidade de todos os componentes de Symtuza foi comparável à verificada quando darunavir 800 mg, cobicistate 150 mg e emtricitabina/tenofovir alafenamida 200/10 mg foram administrados concomitantemente em formulações separadas. A bioequivalência foi estabelecida após administração de dose única, com ingestão de alimentos, em indivíduos saudáveis (N = 96).

### Absorção

A biodisponibilidade absoluta de uma dose única de 600 mg de darunavir isoladamente foi de, aproximadamente, 37%, aumentando para cerca de 82% na presença de 100 mg de ritonavir, duas vezes ao dia. A biodisponibilidade absoluta de 200 mg de emtricitabina em cápsulas foi de 93%.

Todos os componentes foram rapidamente absorvidos após administração oral de Symtuza em indivíduos saudáveis. As concentrações plasmáticas máximas de darunavir, cobicistate, emtricitabina e tenofovir alafenamida foram alcançadas, respetivamente, às 4,00; 4,00; 2,00 e 1,50 horas após administração. A biodisponibilidade dos componentes de Symtuza não foi afetada quando a administração oral foi efetuada na forma de comprimido dividido, em comparação com um comprimido engolido inteiro.

A exposição a darunavir e cobicistate administrados na forma de Symtuza foi 30-45% inferior e 16-29% inferior, respetivamente, em jejum comparativamente com a ingestão de uma refeição. Para emtricitabina, a  $C_{max}$  foi 1,26 vezes superior em jejum, enquanto a área sob a curva (AUC) foi comparável entre a condição de jejum e a ingestão de uma refeição. Para tenofovir alafenamida, a  $C_{max}$  foi 1,82 vezes superior em jejum, enquanto a AUC foi 20% inferior na condição de jejum em comparação com a ingestão de uma refeição. Os comprimidos Symtuza devem ser tomados com alimentos. O tipo de alimentos não afeta a exposição a Symtuza.

### Distribuição

#### *Darunavir*

A ligação do darunavir às proteínas plasmáticas é de, aproximadamente, 95%. O darunavir liga-se essencialmente à  $\alpha$ 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.

#### *Emtricitabina*

*In vitro*, a ligação da emtricitabina às proteínas plasmáticas humanas foi  $< 4\%$  e independente da concentração no intervalo 0,02-200 mcg/ml. Na concentração plasmática máxima, a média da razão entre a concentração plasmática e a concentração sanguínea foi de, aproximadamente, 1,0 e a média da razão entre a concentração no sémen e a concentração plasmática foi de, aproximadamente, 4,0.

#### *Tenofovir alafenamida*

*In vitro*, a ligação do tenofovir às proteínas plasmáticas humanas é  $< 0,7\%$  e é independente da concentração no intervalo de 0,01-25 mcg/ml. *Ex vivo*, a ligação de tenofovir alafenamida a proteínas plasmáticas humanas, em amostras recolhidas durante os ensaios clínicos, foi de, aproximadamente, 80%.

### Biotransformação

#### *Darunavir*

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

### *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 [<sup>14</sup>C]-cobicistate, 99% da radiatividade 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.

### *Emtricitabina*

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

### *Tenofovir alafenamida*

O metabolismo é uma importante via de eliminação para o tenofovir alafenamida no ser humano, sendo responsável por > 80% de uma dose oral. Estudos *in vitro* demonstraram que o tenofovir alafenamida é metabolizado dando origem ao tenofovir (metabolito principal) pela catepsina A nas CsMSP (incluindo os linfócitos e outras células alvo do VIH) e macrófagos; e pela carboxilesterase-1 nos hepatócitos. *In vivo*, o tenofovir alafenamida é hidrolizado nas células de modo a formar tenofovir (metabolito principal), o qual é fosforilado dando origem ao metabolito ativo tenofovir difosfato.

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

### Eliminação

#### *Darunavir*

Após a administração de uma dose de 400/100 mg de [<sup>14</sup>C]-darunavir com ritonavir, foram recuperados nas fezes e urina, respetivamente, cerca de 79,5% e 13,9% da dose de [<sup>14</sup>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 eliminação intravenosa do darunavir isoladamente (150 mg) e em presença de uma dose baixa de ritonavir foi de 32,8 l/h e 5,9 l/h, respetivamente. A mediana da semivida plasmática terminal de darunavir após a administração de Symtuza é de 5,5 horas.

#### *Cobicistate*

Após a administração oral de [<sup>14</sup>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 Symtuza é de 3,6 horas.

#### *Emtricitabina*

A emtricitabina é excretada principalmente pelos rins, obtendo-se uma recuperação completa da dose na urina (aproximadamente 86%) e fezes (aproximadamente 14%). Treze por cento da dose de emtricitabina foi recuperada na urina na forma de três metabolitos. A eliminação sistémica da emtricitabina foi, em média, 307 ml/min. Após administração oral de Symtuza, a mediana da semivida de eliminação terminal de emtricitabina é de 17,2 horas.

#### *Tenofovir alafenamida*

O tenofovir alafenamida é eliminado principalmente após o metabolismo de tenofovir. A mediana da semivida de eliminação terminal de tenofovir alafenamida foi de 0,3 horas quando administrado na

forma de Symtuza. O tenofovir é eliminado do organismo pelos rins, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa. O tenofovir tem uma semivida plasmática mediana de, aproximadamente, 32 horas. A excreção renal do tenofovir alafenamida intacto é uma via menor em que menos de 1% é eliminada na urina. O metabolito farmacologicamente ativo, o tenofovir difosfato, tem uma semivida de 150-180 horas dentro das CsMSP.

### Populações especiais

#### *População pediátrica*

A farmacocinética de Symtuza não foi investigada em doentes pediátricos. Contudo, existem dados farmacocinéticos para os diferentes componentes de Symtuza que indicam que doses de 800 mg de darunavir, 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina e 10 mg de tenofovir alafenamida resultam numa exposição similar à dos adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg.

#### *Idosos*

A informação farmacocinética disponível em idosos (idade  $\geq 65$  anos) para Symtuza, bem como para os seus componentes individuais, é limitada.

Uma análise farmacocinética populacional em doentes infetados por VIH revelou que a farmacocinética de darunavir não apresenta diferenças consideráveis nos limites etários avaliados (18 a 75 anos) em doentes com infeção pelo VIH (N = 12, idade  $\geq 65$  anos) (ver secção 4.4).

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes resultantes da idade para o cobicistate, emtricitabina ou tenofovir alafenamida nos limites etários  $\leq 65$  anos.

#### *Género*

Uma análise farmacocinética populacional revelou que a exposição ao darunavir é ligeiramente superior (16,8%) nas mulheres infetadas pelo VIH-1 comparativamente aos homens. Esta diferença não é clinicamente relevante.

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes relacionadas com o género para o cobicistate, emtricitabina ou tenofovir alafenamida.

#### *Compromisso renal*

Symtuza não foi investigado em doentes com compromisso renal. Existem dados farmacocinéticos para os componentes (individuais) de Symtuza.

#### Darunavir

Os resultados de um estudo de equilíbrio de massas realizado com [ $^{14}\text{C}$ ]-darunavir com ritonavir revelaram que, aproximadamente, 7,7% da dose administrada de darunavir é excretada 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 (eTFG<sub>CG</sub> 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 (eTFG<sub>CG</sub> 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.

#### Emtricitabina

A exposição sistémica média da emtricitabina foi mais elevada em doentes com compromisso renal grave (eTFG<sub>CG</sub> < 30 ml/min) (33,7 mcg•h/ml) do que em indivíduos com função renal normal (11,8 mcg•h/ml).

### Tenofovir alafenamida

Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou tenofovir entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso renal grave ( $eTFG_{CG} > 15$  mas  $< 30$  ml/min) em estudos com tenofovir alafenamida. Não existem dados farmacocinéticos do tenofovir alafenamida em doentes com  $eTFG_{CG} < 15$  ml/min.

### Compromisso hepático

Symtuza não foi investigado em doentes com compromisso hepático. Existem dados farmacocinéticos para os componentes (individuais) de Symtuza.

### 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. 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. O efeito do compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) na farmacocinética de cobicistate não foi estudado.

### Emtricitabina

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

### Tenofovir alafenamida

Não se observaram alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. O efeito do compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) na farmacocinética de tenofovir alafenamida 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, cobicistate, emtricitabina ou tenofovir alafenamida (ver secções 4.4 e 4.8).

### Gravidez e pós-parto

O tratamento com darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir (ver Tabela 8). Em mulheres a receber Symtuza 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, respetivamente, quando comparados com o pós-parto. A fração não ligada foi também substancialmente reduzida, incluindo quando comparados 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 enzimática associada à gravidez (ver abaixo).

**Tabela 8**

<b>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</b>			
<b>Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)</b>	<b>Segundo trimestre de gravidez (n=7)</b>	<b>Terceiro trimestre de gravidez (n=6)</b>	<b>Pós-parto (6-12 semanas) (n=6)</b>
$C_{max}$ , 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, respetivamente, 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, respetivamente, quando comparadas com pós-parto.

Não estão disponíveis dados de farmacocinética durante a gravidez para a emtricitabina e tenofovir alafenamida.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Darunavir

Os dados não clínicos com darunavir não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Darunavir não tem efeito sobre a fertilidade ou desenvolvimento embrionário precoce e DRV não apresenta potencial teratogénico em níveis de exposição inferiores aos da dose clínica recomendada em humanos.

Foi observado um aumento da mortalidade com convulsões em alguns ratos juvenis que receberam darunavir até aos 23 a 26 dias de idade (equivalente a menos de 2 anos de idade nos humanos). Estas observações foram atribuídas à imaturidade das enzimas hepáticas e da barreira hemato-encefálica. Symtuza não deve ser utilizado em doentes pediátricos com idade inferior a 3 anos, devido a incertezas relacionadas com o grau de desenvolvimento da barreira hemato-encefálica e das enzimas hepáticas no ser humano.

#### 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, tomado uma vez por dia.

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

### Emtricitabina

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

Emtricitabina tem demonstrado baixo potencial carcinogénico em ratinhos e ratos.

### Tenofovir alafenamida

Os estudos não clínicos de tenofovir alafenamida no rato e no cão revelaram que o osso e o rim são os órgãos alvo primários de toxicidade. A toxicidade óssea foi observada como redução da densidade mineral óssea no rato e no cão, com exposições de tenofovir, pelo menos, quatro vezes superiores às que são esperadas após a administração de Symtuza. Observou-se a presença de uma infiltração mínima de histiócitos no olho de cães com exposições de tenofovir alafenamida e de tenofovir, aproximadamente, 15 e 40 vezes superiores, respetivamente, às que são esperadas após a administração de Symtuza.

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio  
Celulose microcristalina  
Sílica coloidal anidra

#### Revestimento do comprimido

Macrogol 4000  
Álcool polivinílico – parcialmente hidrolisado  
Talco  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos  
Após abertura do frasco: 6 semanas

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem com um exsicante dentro do frasco para proteger os comprimidos da humidade. Manter o frasco bem fechado. Os comprimidos podem ser armazenados fora da embalagem original por um período até 7 dias e devem ser eliminados após esse tempo, se não forem tomados. Os comprimidos armazenados fora da embalagem original não devem ser colocados de novo dentro da embalagem.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco branco de polietileno de alta densidade (HDPE) com um exsicante de sílica gel (contido separadamente numa saqueta ou num cartucho), com tampa de polipropileno (PP) com selo hermético resistente à abertura por crianças.

Cada frasco contém 30 comprimidos.

Embalagens de um frasco ou três frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/17/1225/001 – 30 comprimidos revestidos por película

EU/1/17/1225/002 – 90 comprimidos revestidos por película (3 x 30)

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

Data da primeira autorização: 21 de setembro de 2017

Data da última renovação: 24 de maio de 2022

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida

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

Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir (na forma de etanolato), 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina e 10 mg de tenofovir alafenamida (na forma de fumarato).

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

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película (3 frascos contendo 30 comprimidos cada)

Os frascos não devem ser distribuídos individualmente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Não utilizar após 6 semanas depois da primeira abertura do frasco.

Data de abertura: \_\_\_\_\_

Data de eliminação: \_\_\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. É permitido o armazenamento fora da embalagem original por um período até 7 dias.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/17/1225/001 – 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/17/1225/002 – 90 comprimidos revestidos por película (3 x 30)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

symtuza

**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**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos  
darunavir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida

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

Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir (na forma de etanolato), 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina e 10 mg de tenofovir alafenamida (na forma de fumarato).

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

30 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película (3 frascos contendo 30 comprimidos cada)  
Os frascos não devem ser distribuídos individualmente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. É permitido o armazenamento fora da embalagem original por um período até 7 dias.

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

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

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

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

EU/1/17/1225/001 – 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/17/1225/002 – 90 comprimidos revestidos por película (3 x 30)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg – comprimidos revestidos por película darunavir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar 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 Symtuza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Symtuza
3. Como tomar Symtuza
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Symtuza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Symtuza e para que é utilizado**

Symtuza é um medicamento antirretroviral utilizado no tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 (VIH-1). Este é utilizado em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg. Symtuza contém quatro substâncias ativas:

- darunavir, um medicamento anti-VIH conhecido como inibidor da protease
- cobicistate, um potenciador do darunavir
- emtricitabina, um medicamento anti-VIH conhecido como inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa
- tenofovir alafenamida, um medicamento anti-VIH conhecido como inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa

Symtuza reduz a quantidade de VIH-1 presente no seu corpo, o que irá melhorar o seu sistema imunitário (as defesas naturais do seu organismo) e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH, mas Symtuza não é uma cura para a infeção pelo VIH.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Symtuza**

##### **Não tome Symtuza**

- se tem **alergia** (hipersensibilidade) ao darunavir, ao cobicistate, à emtricitabina, ao tenofovir alafenamida, ou a qualquer outro componente de Symtuza (indicados na secção 6).
- se tem **problemas de fígado graves**. Pergunte ao seu médico se tem dúvidas quanto à gravidade do seu problema de fígado. Pode ser necessário fazer 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 Symtuza com qualquer um dos seguintes medicamentos**

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

Medicamento	Utilização do medicamento
<i>Alfuzosina</i>	para tratar o aumento de tamanho da próstata
<i>Amiodarona, dronedarona, ivabradina, quinidina ou ranolazina</i>	para tratar certas doenças do coração (ex. batimento cardíaco anormal)
<i>Carbamazepina, fenobarbital e fenitoína</i>	para evitar convulsões
<i>Colquicina</i> (se tem problemas de rins e/ou fígado)	para tratar a gota
<i>O medicamento de associação lopinavir/ritonavir</i>	medicamento anti-VIH
<i>Rifampicina</i>	para tratar algumas infeções como a tuberculose
<i>Pimozida, lurasidona, quetiapina ou sertindol</i>	para tratar perturbações psiquiátricas
<i>Alcalóides da ergotamina, como ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina e metilergonovina</i>	para tratar a enxaqueca
<i>Hipericão (Hypericum perforatum)</i>	um produto à base de plantas para a depressão
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	para tratar a infeção por hepatite C
<i>Lovastatina, sinvastatina e lomitapida</i>	para baixar os níveis de colesterol
<i>Triazolam ou midazolam</i> (tomado pela boca)	para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade
<i>Sildenafil</i>	para tratar um distúrbio cardíaco e pulmonar chamado de hipertensão arterial pulmonar. Existem outros usos para sildenafil. Ver secção “Outros medicamentos e Symtuza”.
<i>Avanafil</i>	para tratar a disfunção erétil
<i>Ticagrelor</i>	para ajudar a impedir a agregação das plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco
<i>Naloxegol</i>	para tratamento da obstipação induzida por opióides
<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 utilizar Symtuza.

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

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

Existe a possibilidade de vir a ter problemas nos rins se tomar Symtuza durante um longo período de tempo.

Fale com o seu médico antes de tomar Symtuza. Informe imediatamente o seu médico se alguma destas situações se aplicar a si.

- se já teve **problemas de fígado**, incluindo infeção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar a gravidade da sua doença de fígado antes de decidir se pode tomar Symtuza.
- se tem uma infeção pelo vírus da **hepatite B**, os seus problemas de fígado podem piorar depois de parar de tomar Symtuza. É importante não parar de tomar Symtuza sem antes falar com o seu médico.
- se teve **doença nos rins** ou se as análises tiverem apresentado **alterações relativas aos seus rins**, antes ou durante o tratamento. Antes de iniciar e durante o tratamento com Symtuza, o seu médico pode pedir-lhe análises ao sangue para avaliar a função dos seus rins. O seu médico irá avaliar se Symtuza é o medicamento adequado para si.
- se tem **diabetes**. Symtuza pode aumentar os níveis de açúcar no sangue.
- se apresentar quaisquer **sintomas de infeção** (ex. inchaço dos gânglios linfáticos e febre). Alguns doentes com infeção avançada pelo VIH e antecedentes de infeções não usuais devido a

um sistema imunitário enfraquecido (infecções oportunistas), 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 imunitária, que permite ao organismo combater as infecções que eventualmente estejam presentes sem sintomas visíveis.

- se apresentar sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe imediatamente o seu médico. Para além das infecções oportunistas, as **doenças autoimunes** (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH, devido a uma melhoria na resposta imunitária do organismo. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.
- se tem **hemofilia**. Symtuza pode aumentar o risco de hemorragia.
- se é **alérgico a sulfonamidas** (ex. utilizadas para tratar certas infecções).
- se apresentar quaisquer **problemas musculares ou ósseos**. Alguns doentes que tomam medicamentos anti-VIH 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 o tratamento de longa duração para o VIH, se tiver danos mais graves no sistema imunitário, tiver excesso de peso, beber álcool ou tomar medicamentos chamados corticosteroides. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, dores (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade nos movimentos. Fale com o seu médico se apresentar quaisquer destes sintomas.

### **Idosos**

Symtuza foi utilizado apenas num número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertencer a este grupo etário, fale com o seu médico sobre a possibilidade de tomar Symtuza.

### **Crianças e adolescentes**

**Symtuza não deve ser utilizado em crianças abaixo dos 12 anos ou que pesem menos de 40 kg**, uma vez que não foi estudado em crianças com menos de 12 anos.

### **Outros medicamentos e Symtuza**

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

Existem alguns medicamentos que **não pode combinar** com Symtuza. Estes são mencionados por baixo do título “**Não combine Symtuza com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.

Symtuza não pode ser utilizado com outro medicamento 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.

Também não deve tomar Symtuza com medicamentos que contenham tenofovir disoproxil (ex. na forma de fumarato, fosfato ou succinato), lamivudina ou adefovir dipivoxil, ou medicamentos que requeiram os potenciadores ritonavir ou cobicistate.

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

- *Bosentano* (para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Dexametasona* (injetável) (corticosteroide)
- *Rifapentina, rifabutina* (para tratar as infecções bacterianas)
- *Oxcarbazepina* (para prevenir convulsões).

Os efeitos de outros medicamentos podem ser afetados se tomar Symtuza e o seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, felodipina, flecainida, mexiletina, nicardipina, nifedipina, propafenona, lidocaína, verapamilo* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Bosentano* (para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *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. Symtuza pode reduzir a sua eficácia. Recomendam-se métodos contracetivos não hormonais, quando utilizados para controlo da natalidade.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. Symtuza pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidadosa por parte do seu médico quanto aos efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona, metadona* (medicamentos para tratar a dependência de opióides).
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma).
- *Arteméter/lumefantrina* (uma associação de medicamentos para tratar a malária).
- *Dasatinib, irinotecano, nilotinib, vimblastina, vincristina* (medicamentos para tratar o cancro).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar uma doença do coração e pulmão, chamada hipertensão arterial pulmonar).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C).
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para tratar a dor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

O seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais e poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos, uma vez que os efeitos terapêuticos ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos ou de Symtuza podem ser influenciados quando associados. Informe o seu médico se está a tomar:

- *Dabigatrano etexilato, edoxabano, varfarina* (para diminuir a coagulação do sangue).
- *Alfentanilo* (analgésico injetável, forte e de curta-ação utilizado em procedimentos cirúrgicos)
- *Carvedilol, metoprolol, timolol* (para doenças do coração).
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração).
- *Claritromicina* (antibiótico).
- *Clotrimazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol* (para tratar infeções fúngicas). *O voriconazol apenas pode ser tomado após avaliação médica.*
- *Atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). O risco de danos musculares pode estar aumentado. O seu médico irá avaliar qual é o regime para baixar os níveis de colesterol mais adequado para a sua situação específica.
- *Rifabutina* (contra infeções bacterianas).
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação pulmonar).
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratar a depressão e ansiedade).
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (medicamentos psiquiátricos).
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (para diminuir a ação do seu sistema imunológico), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Colquicina* (antigota). Se tiver problemas de rins ou fígado veja a secção “**Não combine Symtuza com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.

- *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam* quando utilizados na forma de injeção (medicamentos para tratar problemas de sono ou ansiedade).
- *Metformina* (para tratar a diabetes tipo 2).

Esta **não** é uma lista completa de medicamentos. Informe o seu médico sobre **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 Symtuza.

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

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**

Symtuza pode causar tonturas. Não conduza nem utilize máquinas se sentir tonturas após tomar Symtuza.

### **Symtuza 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 Symtuza**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

**A dose recomendada para adultos e adolescentes a partir dos 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg** é de um comprimido por dia, tomado com alimentos.

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

- O comprimido não deve ser esmagado, devendo ser engolido inteiro. O comprimido pode ser tomado com uma bebida, como água, leite ou qualquer bebida nutricional. Tome Symtuza sensivelmente à mesma hora todos os dias.

### **Remover a tampa de abertura resistente a crianças**



O frasco de plástico tem uma tampa de abertura resistente a crianças e 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 Symtuza do que deveria**

Contacte imediatamente o seu médico ou os serviços de urgência do hospital mais próximo para aconselhamento. Leve consigo o frasco de comprimidos para que possa mostrar o que tomou.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Symtuza**

É importante que não se esqueça de tomar nenhuma dose de Symtuza.

Se se esquecer de tomar uma dose:

- **Caso se lembre dentro de um período de 12 horas** após a hora em que habitualmente toma Symtuza, deve tomar o comprimido imediatamente, com alimentos. Depois tome a dose seguinte à hora habitual.
- **Caso se lembre após 12 horas ou mais** depois da hora em que habitualmente toma Symtuza, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes, com alimentos, à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar dentro de 1 hora após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de Symtuza, juntamente com alimentos, o mais rapidamente possível. Se vomitar mais de 1 hora após a toma do medicamento, então não necessita de tomar outra dose de Symtuza até à próxima toma programada.

Contacte o seu médico caso tenha dúvidas do que fazer se se esquecer de tomar uma dose ou se vomitar.

#### **Não pare de tomar Symtuza sem falar primeiro com o seu médico**

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Mesmo que se sinta melhor, não pare de tomar Symtuza. Fale primeiro com o seu médico.

**Quando começar a ter pouca quantidade de Symtuza**, obtenha mais junto do seu médico ou farmacêutico. Isto é muito importante porque a quantidade de vírus pode começar a aumentar se o medicamento for interrompido, mesmo por um curto período de tempo. A doença pode tornar-se mais difícil de tratar.

**Se tem infeção pelo VIH e hepatite B**, é muito importante não parar de tomar Symtuza sem falar primeiro com seu médico. Pode precisar de fazer testes ao sangue durante vários meses depois de parar o tratamento com Symtuza. Em alguns doentes com doença de fígado avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento pode agravar a hepatite, o que pode colocar a vida em risco.

**Informe imediatamente o seu médico** acerca de sintomas novos ou não usuais depois de parar o tratamento, especialmente sintomas que associe à infeção da hepatite B.

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

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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. O seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue antes de iniciar Symtuza. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue com mais frequência, visto que tem uma maior probabilidade de desenvolver problemas de fígado. Informe o seu médico acerca dos sinais e sintomas de 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 (evacuações), náuseas, vômitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa, ou dor e desconforto do lado direito por baixo das costelas.

A erupção na pele pode afetar mais de 1 em cada 10 doentes que recebem Symtuza. Embora a maioria das erupções na pele seja ligeira e desapareça após algum tempo à medida que o tratamento continua, ocasionalmente uma erupção na pele pode ser grave ou potencialmente colocar a vida em risco. É importante falar com o seu médico se desenvolver uma erupção na pele. O seu médico irá aconselhá-lo sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com Symtuza.

Outros efeitos indesejáveis graves, observados até 1 em cada 10 doentes, foram diabetes, aumento dos níveis de gordura no sangue e sintomas de infecção. A inflamação do pâncreas (pancreatite) foi notificada em até 1 doente em 100.

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

- dor de cabeça
- diarreia
- erupção na pele.

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

- contagem baixa de glóbulos vermelhos (anemia)
- reações alérgicas tais como urticária, comichão
- diminuição do apetite (anorexia)
- sonhos anómalos
- vômitos, dor ou inchaço da barriga, indigestão, flatulência (libertação de gases)
- alteração nos resultados das análises ao sangue, tais como alguns testes aos seus rins. O seu médico irá explicá-los.
- tonturas
- dor nas articulações
- dor muscular, câibras musculares ou fraqueza
- fraqueza
- cansaço (fadiga)
- sensação de enjoo (náuseas).

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

- inchaço grave da pele e outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos)
- sintomas de infecção ou doenças autoimunes (síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária)
- aumento do tamanho do peito
- osteonecrose (danos ósseos causados pela perda de fornecimento de sangue ao osso)
- alteração nos resultados das análises ao sangue, tais como alguns testes ao seu pâncreas. O seu médico irá explicá-los.

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

- uma 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)
- erupção grave com bolhas e pele a descamar, especialmente em volta da boca, nariz, olhos e genitais (síndrome de Stevens-Johnson)
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida: uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal:

- erupção com bolhas e pele a descamar sobre grande parte do corpo
- erupção vermelha coberta por pequenos inchaços com pus que podem espalhar-se pelo corpo, por vezes acompanhada de febre.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH similares a Symtuza. Estes são:

- aumento do açúcar no sangue e agravamento da diabetes
- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram graves
- síndrome de reativação imunológica. Alguns doentes com infecção avançada pelo VIH (SIDA) e antecedentes de infeções oportunistas (infeções não usuais devido a um sistema imunitário enfraquecido), podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores logo após iniciar um tratamento para o VIH, incluindo Symtuza. Para 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 apresentar algum destes sintomas fale com o seu médico.**

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento de 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 avaliar estas alterações.

### **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 Symtuza**

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 utilizar este medicamento após 6 semanas depois da primeira abertura do frasco.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. **Manter o frasco bem fechado.** Os comprimidos podem ser armazenados fora da embalagem original por um período até 7 dias e devem ser eliminados após esse tempo, se não forem tomados. Os comprimidos armazenados fora da embalagem original não devem ser colocados de novo dentro da embalagem.

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 Symtuza**

As substâncias ativas são o darunavir, o cobicistate, a emtricitabina e o tenofovir alafenamida. Cada comprimido revestido por película (comprimido) contém 800 mg de darunavir (na forma de etanolato), 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina e 10 mg de tenofovir alafenamida (na forma de fumarato).

### **Os outros componentes são**

#### *Núcleo do comprimido:*

O núcleo do comprimido contém croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina e sílica coloidal anidra (consulte a secção 2 “Symtuza contém sódio”).

#### *Revestimento por película:*

O revestimento por película contém polietilenoglicol (macrogol), álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado), talco, dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro amarelo (E172).

### **Qual o aspeto de Symtuza e conteúdo da embalagem**

Comprimido revestido por película de cor amarela a amarela-acastanhada, em forma de cápsula, mencionando “8121” num dos lados e “JG” no outro lado.

Symtuza apresenta-se em frascos de 30 comprimidos (com um excicante de sílica gel que deve ser mantido dentro do frasco para ajudar a proteger os seus comprimidos). O excicante de sílica gel está contido separadamente numa saqueta ou num cartucho e não deve ser engolido.

Os comprimidos de Symtuza estão disponíveis em embalagens contendo um frasco ou três frascos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

#### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

#### **Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**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

**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  
medinfo@its.jnj.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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