

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Darunavir Viatriis 75 mg comprimidos revestidos por película  
Darunavir Viatriis 150 mg comprimidos revestidos por película  
Darunavir Viatriis 300 mg comprimidos revestidos por película  
Darunavir Viatriis 600 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Darunavir Viatriis 75 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de darunavir.

### Darunavir Viatriis 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de darunavir.

### Darunavir Viatriis 300 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de darunavir.

### Darunavir Viatriis 600 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de darunavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

### Darunavir Viatriis 75 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, brancos a esbranquiçados, de forma oval, biconvexos, com aproximadamente 9,7 mm por 4,6 mm, com a inscrição “M” numa das faces e “DV1” na face oposta.

### Darunavir Viatriis 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, brancos a esbranquiçados, em forma de cápsula, biconvexos, com aproximadamente 12,75 mm por 6,3 mm, com a inscrição “M” numa das faces e “DV2” na face oposta.

### Darunavir Viatriis 300 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, brancos a esbranquiçados, de forma oval, biconvexos, com aproximadamente 16,5 mm por 8,2 mm, com a inscrição “M” numa das faces do comprimido e “DV3” na face oposta.

### Darunavir Viatriis 600 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, brancos a esbranquiçados, de forma oval, biconvexos, com aproximadamente 21,2 mm por 10,6 mm, com a inscrição “M” numa das faces e “DV5” na face oposta.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg e 600 mg comprimidos pode ser usado para obter regimes de dose adequados (ver secção 4.2):

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

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

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

#### Posologia

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

#### *Doentes adultos previamente submetidos a TAR*

A dose recomendada é de 600 mg, duas vezes por dia, administrada com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia, com alimentos. Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg e 600 mg comprimidos pode ser utilizado para obter regimes de dose de 600 mg, duas vezes por dia.

A utilização de comprimidos de 75 mg e de 150 mg para atingir a dose recomendada é apropriada quando existe dificuldade em engolir os comprimidos de 300 mg ou 600 mg. Antes de prescrever os comprimidos de darunavir, deverá ser avaliada a capacidade de crianças jovens engolirem os comprimidos inteiros. Para crianças jovens que não conseguem engolir os comprimidos, deve verificar-se a existência de fórmulas mais adequadas que contêm darunavir.

#### *Doentes adultos sem TAR prévia*

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

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

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

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

<sup>a</sup> solução oral de ritonavir: 80 mg/ml

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

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

Um regime de dose diária de darunavir com ritonavir, tomado com alimentos, pode ser utilizado em doentes previamente expostos a medicamentos antirretrovirais, mas sem mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs)\* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células x10<sup>6</sup>/L.

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

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

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

<sup>a</sup> solução oral de ritonavir: 80 mg /ml

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

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

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

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

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

## Populações especiais

### *Idosos*

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

### *Compromisso hepático*

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

### *Compromisso renal*

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

### *População pediátrica*

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

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

### *Gravidez e pós-parto*

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

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

## Modo de administração

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

## **4.3 Contraindicações**

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

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

A administração concomitante da associação terapêutica rifampicina e darunavir com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.5).

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

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

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

- alfuzosina

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

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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

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

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

Darunavir liga-se predominantemente à  $\alpha_1$  glicoproteína ácida. Esta ligação à proteína é dependente da concentração e indicativa da saturação da ligação. Portanto, o deslocamento da proteína de medicamentos altamente ligados à  $\alpha_1$  glicoproteína ácida não pode ser excluído (ver secção 4.5).

#### Doentes previamente tratados com TAR – dose única diária

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

#### População pediátrica

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

#### Gravidez

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

#### Idosos

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

### Reações cutâneas graves

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

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

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

### Hepatotoxicidade

Têm sido relatados casos de hepatite induzida por fármacos (p. ex. hepatite aguda, hepatite citolítica) com darunavir. Durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir (N=3063), foram notificados casos de hepatite em 0,5% dos doentes a receber terapêutica antirretroviral combinada com darunavir/ritonavir. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica B ou C ativa, têm um risco aumentado para alterações da função hepática, incluindo reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, por favor, consulte a informação do produto relevante para estes medicamentos.

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

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

### Doentes com condições clínicas coexistentes

#### *Compromisso hepático*

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

#### *Compromisso renal*

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

#### *Doentes hemofílicos*

Tem sido referido aumento dos casos de hemorragia, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e

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

#### *Peso e parâmetros metabólicos*

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

#### Osteonecrose

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

#### Síndrome inflamatória de reconstituição imune

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

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

#### Interações medicamentosas

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

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

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

#### Darunavir Viatris contém sódio

Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg e 600 mg comprimidos revestidos por película contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### Medicamentos que podem ser afetados por darunavir potenciado com ritonavir

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

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

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

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

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

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

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

### *Medicamentos que afetam a exposição darunavir/ritonavir*

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

estão descritas na tabela de interações abaixo.

### Tabela de interações

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

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

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

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>              |  |  |
|---|--|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>                                  | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>  | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>  |
| <b>ANTIRRETROVIRAIS PARA O VIH</b>  |  |  |
| <i>Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase</i>                   |  |  |
| Dolutegravir  | dolutegravir AUC $\downarrow$ 22%<br>dolutegravir $C_{24h}$ $\downarrow$ 38%<br>dolutegravir $C_{max}$ $\downarrow$ 11%<br>darunavir $\leftrightarrow$ *<br>* Utilizando comparações de estudo cruzadas para dados farmacocinéticos históricos | Darunavir coadministrado com uma baixa dose de ritonavir e dolutegravir pode ser utilizado sem ajuste de dose.   |
| Raltegravir   | Alguns ensaios clínicos sugerem que raltegravir pode provocar uma redução moderada das concentrações plasmáticas de darunavir.   | Atualmente, o efeito de raltegravir nas concentrações plasmáticas de darunavir não parece ser clinicamente relevante. Darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e raltegravir pode ser utilizado sem ajustes de dose.   |
| <i>Análogos nucleos(t)ídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)</i> |  |  |
| Didanosina<br>400 mg, uma vez por dia                                       | didanosina AUC $\downarrow$ 9%<br>didanosina $C_{min}$ ND<br>didanosina $C_{máx}$ $\downarrow$ 16%<br>darunavir AUC $\leftrightarrow$<br>darunavir $C_{min}$ $\leftrightarrow$<br>darunavir $C_{máx}$ $\leftrightarrow$                        | Darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e didanosina pode ser utilizada, sem ajustes posológicos. A didanosina é para ser administrada com o estômago vazio, por isso deve ser administrada 1 hora antes ou 2 horas depois da administração de darunavir/ritonavir com alimentos. |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>                   |   |  |
|--|---|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>                                       | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>   | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>  |
| Tenofovir disoproxil<br>245 mg, uma vez por dia <sup>‡</sup>                     | tenofovir AUC ↑ 22%<br>tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37%<br>tenofovir C <sub>máx</sub> ↑ 24%<br>#darunavir AUC ↑ 21%<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24%<br>#darunavir C <sub>máx</sub> ↑ 16%<br>(↑ tenofovir resultado do efeito no transporte MDR-1 nos túbulos renais)   | A monitorização da função renal pode estar indicada quando darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, é coadministrado com tenofovir disoproxil, particularmente em doentes com doença renal ou sistémica, ou em doentes medicados com agentes nefrotóxicos.  |
| Emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida   | Tenofovir alafenamida ↔<br>Tenofovir ↑  | A dose recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida é 200/10 mg, uma vez por dia, quando utilizada com darunavir com uma dose baixa de ritonavir.  |
| Abacavir<br>Emtricitabina<br>Lamivudina<br>Estavudina<br>Zidovudina              | Não foi estudado. Com base nas diferentes vias de eliminação dos outros NRTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, que são essencialmente excretados por via renal, e abacavir para os quais o metabolismo não é mediado pelo CYP450, não é previsível a ocorrência de interações medicamentosas entre estes fármacos e darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir. | Darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir pode ser utilizado com estes NRTIs sem ajuste posológico.   |
| <b>Análogos não nucleo(s)tídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)</b> |   |  |
| Efavirenz<br>600 mg, uma vez por dia   | efavirenz AUC ↑ 21%<br>efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17%<br>efavirenz C <sub>máx</sub> ↑ 15%<br>#darunavir AUC ↓ 13%<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31%<br>#darunavir C <sub>máx</sub> ↓ 15%<br>(↑ efavirenz resultado da inibição do CYP3A4)<br>(↓ darunavir resultado da indução de CYP3A4)  | Está indicada a monitorização clínica para a toxicidade do sistema nervoso central, associada com o aumento na exposição ao efavirenz quando darunavir associado com uma dose baixa de ritonavir é coadministrado com efavirenz.<br><br>A associação de efavirenz com darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, pode resultar numa C <sub>min</sub> subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com darunavir/ritonavir, deve ser usado um regime de darunavir/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.4). |
| Etravirina<br>100 mg, duas vezes por dia   | etravirina AUC ↓ 37%<br>etravirina C <sub>min</sub> ↓ 49%<br>etravirina C <sub>máx</sub> ↓ 32%<br>darunavir AUC ↑ 15%<br>darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>darunavir C <sub>máx</sub> ↔   | A associação de darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e 200 mg de etravirina, duas vezes por dia, pode ser utilizada sem ajustes posológicos.   |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>   |  |   |
|--|--|---|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>   | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>  | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>   |
| Nevirapina<br>200 mg, duas vezes por dia   | nevirapina AUC ↑ 27%<br>nevirapina C <sub>min</sub> ↑ 47%<br>nevirapina C <sub>máx</sub> ↑ 18%<br># darunavir: as concentrações foram consistentes com os dados existentes (↑ nevirapina resultado da inibição do CYP3A)   | A associação de darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e nevirapina pode ser utilizada sem ajustes posológicos.   |
| Rilpivirina<br>150 mg, uma vez por dia   | rilpivirina AUC ↑ 130%<br>rilpivirina C <sub>min</sub> ↑ 178%<br>rilpivirina C <sub>máx</sub> ↑ 79%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11%<br>darunavir C <sub>máx</sub> ↔   | A coadministração de darunavir com uma dose baixa de ritonavir e rilpivirina pode ser utilizada sem ajustes posológicos.  |
| <b><i>Inibidores da Protease (IPs) do VIH – sem coadministração adicional de uma dose baixa de ritonavir<sup>†</sup></i></b> |  |   |
| Atazanavir<br>300 mg, uma vez por dia  | atazanavir AUC ↔<br>atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52%<br>atazanavir C <sub>máx</sub> ↓ 11%<br># darunavir AUC ↔<br># darunavir C <sub>min</sub> ↔<br># darunavir C <sub>máx</sub> ↔<br><br>Atazanavir: comparação de atazanavir/ritonavir 300/100 mg, uma vez por dia vs. atazanavir 300 mg, uma vez por dia em associação com darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia.<br>Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia em associação com atazanavir 300 mg, uma vez por dia. | A associação de darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e atazanavir pode ser utilizada sem ajustes posológicos.   |
| Indinavir<br>800 mg, duas vezes por dia  | indinavir AUC ↑ 23%<br>indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125%<br>indinavir C <sub>máx</sub> ↔<br># darunavir AUC ↑ 24%<br># darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44%<br># darunavir C <sub>máx</sub> ↑ 11%<br><br>Indinavir: comparação de indinavir/ritonavir 800/100 mg, duas vezes por dia vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg, duas vezes por dia.<br>Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com indinavir 800 mg, duas vezes por dia.   | Quando utilizado em coadministração com darunavir associado com uma dose baixa de ritonavir, em casos de intolerância, pode ser necessário um ajuste da dose de indinavir de 800 mg, duas vezes por dia, para 600 mg, duas vezes por dia. |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>   |   |  |
|--|---|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>   | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>   | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>  |
| Saquinavir<br>1.000 mg, duas vezes por dia   | #darunavir AUC ↓ 26%<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42%<br>#darunavir C <sub>máx</sub> ↓ 17%<br>saquinavir AUC ↓ 6%<br>saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 18%<br>saquinavir C <sub>máx</sub> ↓ 6%<br><br>Saquinavir: comparação de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg, duas vezes por dia vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg, duas vezes por dia.<br>Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com saquinavir 1.000 mg duas vezes por dia. | Não se recomenda a coadministração de darunavir, associado com uma dose baixa de ritonavir, com saquinavir.  |
| <b>Inibidores da Protease (IPs) do VIH – com coadministração de uma dose baixa de ritonavir<sup>†</sup></b>          |   |  |
| Lopinavir/ritonavir<br>400/100 mg, duas vezes por dia<br><br>Lopinavir/ritonavir<br>533/133,3 mg, duas vezes por dia | lopinavir AUC ↑ 9%<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23%<br>lopinavir C <sub>máx</sub> ↓ 2%<br>darunavir AUC ↓ 38% <sup>‡</sup><br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup><br>darunavir C <sub>máx</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup><br>lopinavir AUC ↔<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13%<br>lopinavir C <sub>máx</sub> ↑ 11%<br>darunavir AUC ↓ 41%<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55%<br>darunavir C <sub>máx</sub> ↓ 21%<br><sup>‡</sup> baseado nos valores de dose não normalizados  | Devido a uma diminuição de 40% na exposição de darunavir (AUC), não se estabeleceram doses de associação adequadas. Assim, está contraindicada a utilização concomitante de darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e o medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.3). |
| <b>ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES CCR5</b>  |   |  |
| Maraviroc<br>150 mg, duas vezes por dia  | maraviroc AUC ↑ 305%<br>maraviroc C <sub>min</sub> ND<br>maraviroc C <sub>máx</sub> ↑ 129%<br>as concentrações de darunavir/ritonavir foram consistentes com os dados existentes.   | A dose de maraviroc deve ser de 150 mg, duas vezes por dia quando coadministrado com darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir.   |
| <b>ANTAGONISTAS DOS ADRENORECEPTORES-<math>\alpha</math>1</b>  |   |  |
| Alfuzosina   | Tendo por base considerações teóricas, é expectável que darunavir aumente as concentrações plasmáticas de alfuzosina. (Inibição do CYP3A)   | A coadministração de darunavir com uma dose baixa de ritonavir e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3).   |
| <b>ANESTÉSICOS</b>   |   |  |
| Alfentanilo  | Não foi estudado. O metabolismo do alfentanilo é mediado via CYP3A, e como tal pode ser inibido pelo darunavir coadministrado com uma baixa dose de ritonavir.  | O uso concomitante com darunavir com uma baixa dose de ritonavir pode requerer uma redução da dose de alfentanilo e monitorização para os riscos de depressão respiratória prolongada ou retardada.  |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>  |  |  |
|---|--|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>  | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>  | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>  |
| <b>ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS</b>   |  |  |
| Disopiramida<br>Flecainida<br>Lidocaína (sistémica)<br>Mexiletina<br>Propafenona<br><br>Amiodarona<br>Bepridilo<br>Dronedarona<br>Ivabradina<br>Quinidina<br>Ranolazina | Não foi estudado. É expectável que darunavir aumente as concentrações plasmáticas destes antiarrítmicos.<br>(Inibição do CYP3A e/ou CYP2D6)  | É recomendada precaução e monitorização da concentração terapêutica, se disponível, quando estes antiarrítmicos são administrados concomitantemente com darunavir com uma baixa dose de ritonavir.<br><br>Darunavir coadministrado com uma baixa dose de ritonavir e amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ou ranolazina é contraindicado (ver secção 4.3). |
| Digoxina<br>0,4 mg dose única   | digoxina AUC ↑ 61%<br>digoxina C <sub>min</sub> ND<br>digoxina C <sub>máx</sub> ↑ 29%<br>(↑ digoxina resultado da provável inibição da gp-P)   | Como a digoxina tem uma margem terapêutica estreita, recomenda-se prescrever inicialmente a dose mais baixa no caso de a digoxina ser administrada a doentes sob terapêutica com darunavir/ritonavir. A dose de digoxina deve ser cuidadosamente titulada, a fim de se obter o efeito clínico desejado, enquanto se avalia o estado clínico global do indivíduo.                 |
| <b>ANTIBIÓTICOS</b>   |  |  |
| Claritromicina<br>500 mg, duas vezes por dia  | claritromicina AUC ↑ 57%<br>claritromicina C <sub>min</sub> ↑ 174%<br>claritromicina C <sub>máx</sub> ↑ 26%<br>#darunavir AUC ↓ 13%<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1%<br>#darunavir C <sub>máx</sub> ↓ 17%<br>Não se detetaram concentrações do metabolito 14-OH-claritromicina, quando associado com darunavir/ritonavir.<br>(↑ claritromicina resultado da inibição do CYP3A4 e possível inibição da gp-P) | Deve ter-se precaução quando a claritromicina é associada com darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir.<br><br>Para doentes com compromisso renal, a dose recomendada deve ser consultada no Resumo das Características do Medicamento da claritromicina.  |
| <b>ANTICOAGULANTE/INIBIDOR DA AGREGAÇÃO PLAQUETAR</b>   |  |  |
| Apixabano<br>Rivaroxabano   | Não foi estudado. A coadministração de darunavir potenciado com uma baixa dose de ritonavir e estes anticoagulantes pode aumentar a concentração do anticoagulante.<br>(inibição CYP3A e/ou da gp-P)   | A utilização de darunavir potenciado com um anticoagulante oral direto (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.  |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b> |  |  |
|--|--|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>                     | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>  | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>  |
| Dabigatranato etexilato<br>Edoxabano                           | dabigatranato etexilato (150 mg):<br><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dose única:</u><br>dabigatranato AUC ↑ 72%<br>dabigatranato C <sub>max</sub> ↑ 64%<br><br><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia:</u><br>dabigatranato AUC ↑ 18%<br>dabigatranato C <sub>max</sub> ↑ 22% | Darunavir/ritonavir:<br>A monitorização clínica e/ou a redução de dose do ACOD deve ser considerada quando um ACOD transportado pela gp-P mas não metabolizado pelo CYP3A4, incluindo o dabigatranato etexilato e o edoxabano, é coadministrado com Darunavir/ritonavir.   |
| Ticagrelor   | Com base em considerações teóricas, a administração concomitante de <u>darunavir</u> potenciado com ticagrelor pode aumentar as concentrações de ticagrelor (CYP3A e/ou inibição da glicoproteína P).  | A administração concomitante de darunavir potenciado com ticagrelor é contraindicada (ver secção 4.3).   |
| Clopidogrel  | Não foi estudado. É esperado que a administração concomitante de clopidogrel com darunavir potenciado diminua a concentração plasmática do metabolito ativo de clopidogrel, que pode reduzir a atividade antiplaquetária do clopidogrel.   | A administração concomitante de clopidogrel com darunavir potenciado não é recomendada.<br><br>Recomenda-se a utilização de outros antiplaquetários não afetados pela inibição ou indução do CYP (ex.: prasugrel).   |
| Varfarina  | Não foi estudado. As concentrações de varfarina poderão ser afetadas quando coadministrada com darunavir com uma dose baixa de ritonavir.  | Recomenda-se monitorização do Quociente Internacional Normalizado (INR) quando a varfarina é associada ao darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir.   |
| <b>ANTICONVULSIVANTES</b>                                      |  |  |
| Fenobarbital<br>Fenitoína                                      | Não foi estudado.<br>É esperado que o fenobarbital e a fenitoína diminuam as concentrações plasmáticas do darunavir e do seu fármaco potenciador. (indutores das enzimas CYP450)   | Darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado em associação com estes medicamentos.   |
| Carbamazepina<br>200 mg, duas vezes por dia                    | carbamazepina AUC ↑ 45%<br>carbamazepina C <sub>min</sub> ↑ 54%<br>carbamazepina C <sub>máx</sub> ↑ 43%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15%<br>darunavir C <sub>máx</sub> ↔   | Não são necessários ajustes na dose de darunavir/ritonavir. Se houver necessidade de associar darunavir/ritonavir e carbamazepina, os doentes devem ser monitorizados para potenciais acontecimentos adversos relacionados com a carbamazepina. As concentrações de carbamazepina devem ser monitorizadas e a sua dose deve ser titulada para uma resposta adequada. Com base nestes resultados, pode ser necessário reduzir a dose de carbamazepina em 25% a 50%, na presença de darunavir/ritonavir. |
| Clonazepam   | Não foi estudado. A administração concomitante de clonazepam com darunavir potenciado pode aumentar as concentrações de clonazepam. (inibição do CYP3A)  | Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente darunavir potenciado com clonazepam.   |

| INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS  |   |  |
|--|---|--|
| Medicamentos por áreas terapêuticas  | Interação<br>Alteração geométrica média (%)   | Recomendações para<br>coadministração  |
| <b>ANTIDEPRESSIVOS</b>   |   |  |
| Paroxetina<br>20 mg uma vez por dia<br><br>Sertralina<br>50 mg uma vez por dia<br><br>Amitriptilina<br>Desipramina<br>Imipramina<br>Nortriptilina<br>Trazodona | paroxetina AUC ↓ 39%<br>paroxetina C <sub>min</sub> ↓ 37%<br>paroxetina C <sub>max</sub> ↓ 36%<br>#darunavir AUC ↔<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↔<br>sertralina AUC ↓ 49%<br>sertralina C <sub>min</sub> ↓ 49%<br>sertralina C <sub>max</sub> ↓ 44%<br>#darunavir AUC ↔<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6%<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↔<br><br>A utilização concomitante de darunavir com uma baixa dose de ritonavir e estes antidepressivos pode aumentar as concentrações do antidepressivo. (inibição CYP2D6 e/ou da CYP3A) | Se os antidepressivos são coadministrados com darunavir com uma baixa dose de ritonavir, a abordagem recomendada é uma titulação da dose do antidepressivo com base numa avaliação clínica da resposta antidepressiva. Além disso, os doentes a fazer uma dose estável destes antidepressivos, e que iniciaram tratamento com darunavir com uma baixa dose de ritonavir devem ser monitorizados para resposta antidepressiva.<br><br>Recomenda-se monitorização clínica e pode ser necessário ajuste de dose do antidepressivo caso estes antidepressivos sejam utilizados com darunavir coadministrado com uma baixa dose de ritonavir. |
| <b>ANTIEMÉTICOS</b>  |   |  |
| Domperidona  | Não foi estudado.   | A coadministração de domperidona com darunavir potenciado é contraindicada.  |
| <b>ANTIFÚNGICOS</b>  |   |  |
| Voriconazol  | Não foi estudado. O ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas do voriconazol. (indutores das enzimas CYP450)   | Voriconazol não deve ser coadministrado com darunavir, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, exceto se a avaliação da relação benefício/risco justificar a utilização de voriconazol.  |
| Fluconazol<br>Isavuconazol<br>Itraconazol<br>Posaconazol<br><br>Clotrimazol  | Não foi estudado. Darunavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de antifúngicos e o posaconazol, isavuconazol, itraconazol ou fluconazol pode aumentar as concentrações de darunavir. (Inibição do CYP3A e da gp-P)<br><br>Não foi estudado. A utilização sistémica concomitante de clotrimazol e darunavir coadministrado em associação com uma dose baixa de ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou clotrimazol.<br>Darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (com base no modelo farmacocinético populacional)                       | Recomenda-se precaução e monitorização clínica. Quando é necessária coadministração, a dose diária de itraconazol não deve exceder os 200 mg.  |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>                  |  |  |
|---|--|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>                                      | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>  | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>  |
| <b>MEDICAMENTOS ANTIGOTA</b>  |  |  |
| Colquicina  | Não foi estudado. A utilização concomitante de colquicina e darunavir, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, pode aumentar a exposição à colquicina. (inibição do CYP3A e/ou da gp-P)  | Recomenda-se uma redução da dose de colquicina ou a interrupção do tratamento com colquicina em doentes com função renal ou hepática normal, se necessitarem de tratamento com darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir. Em doentes com compromisso renal ou hepático, a colquicina com darunavir em associação com uma dose baixa de ritonavir está contraindicada (ver secções 4.3 e 4.4). |
| <b>ANTIMALÁRICOS</b>  |  |  |
| Arteméter/<br>Lumefantrina<br>80/480 mg, 6 doses em 0, 8, 24, 36, 48 e 60 horas | arteméter AUC ↓ 16%<br>arteméter C <sub>min</sub> ↔<br>arteméter C <sub>max</sub> ↓ 18%<br>dihidroartemisinina AUC ↓ 18%<br>dihidroartemisinina C <sub>min</sub> ↔<br>dihidroartemisinina C <sub>max</sub> ↓ 18%<br>lumefantrina AUC ↑ 175%<br>lumefantrina C <sub>min</sub> ↑ 126%<br>lumefantrina C <sub>max</sub> ↑ 65%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13%<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔  | A combinação de darunavir e arteméter/lumefantrina pode ser usada sem ajustes de dose; contudo, devido ao aumento da exposição da lumefantrina, a combinação deve ser utilizada com precaução.   |
| <b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>  |  |  |
| Rifampicina<br>Rifapentina  | Não foi estudado. A rifapentina e a rifampicina são indutores potentes do CYP3A4 e foi demonstrado que provoca uma diminuição acentuada nas concentrações de outros inibidores da protease, o que pode resultar em falência virológica e desenvolvimento de resistências. (indutor das enzimas do CYP450). Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reações hepáticas com rifampicina. | A combinação de rifapentina e darunavir administrado concomitantemente com uma baixa dose de ritonavir não está recomendada.<br><br>Está contraindicada a administração concomitante da associação terapêutica rifampicina e darunavir com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.3).   |



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

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

| INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS |   |  |
|---|---|--|
| Medicamentos por áreas terapêuticas                     | Interação<br>Alteração geométrica média (%)   | Recomendações para<br>coadministração  |
| <b>PRODUTOS À BASE DE PLANTAS</b>                       |   |  |
| Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> )               | Não foi estudado. É de esperar que o hipericão diminua as concentrações plasmáticas de darunavir e ritonavir.<br>(indutor do CYP450)  | Darunavir, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir não deve ser utilizado concomitantemente com produtos que contenham hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (ver secção 4.3). Se um doente já estiver a tomar hipericão, interrompa a administração de hipericão e se possível, verifique a carga viral. A exposição ao darunavir (e também a exposição a ritonavir) pode aumentar ao interromper a administração do hipericão. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a interrupção do tratamento com o hipericão. |
| <b>INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE</b>                   |   |  |
| Lovastatina<br>Sinvastatina                             | Não foi estudado. É de esperar que a lovastatina e a sinvastatina apresentem aumentos marcados das concentrações plasmáticas quando coadministradas com darunavir, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir.<br>(inibição do CYP3A) | O aumento das concentrações plasmáticas de lovastatina ou sinvastatina poderá causar miopatia, incluindo rabdomiólise. É contraindicada a utilização concomitante de darunavir, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, com lovastatina e sinvastatina (ver secção 4.3).   |
| Atorvastatina<br>10 mg, uma vez por dia                 | atorvastatina AUC ↑ 3-4 vezes<br>atorvastatina C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 vezes<br>atorvastatina C <sub>máx</sub> ↑ ≈2 vezes<br>#darunavir/ritonavir  | Quando se pretende administrar atorvastatina com darunavir, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de atorvastatina de 10 mg, uma vez por dia. A dose de atorvastatina poderá ser gradualmente aumentada em função da resposta clínica.  |
| Pravastatina<br>40 mg dose única                        | pravastatina AUC ↑ 81% <sup>†</sup><br>pravastatina C <sub>min</sub> ND<br>pravastatina C <sub>máx</sub> ↑ 63%<br><sup>†</sup> um aumento até 5 vezes foi verificado num subgrupo limitado de indivíduos  | Quando é necessário administrar pravastatina com darunavir em associação com uma dose baixa de ritonavir recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de pravastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.   |
| Rosuvastatina<br>10 mg uma vez por dia                  | rosuvastatina AUC ↑ 48% <sup>  </sup><br>rosuvastatina C <sub>máx</sub> ↑ 144% <sup>  </sup><br><sup>  </sup> baseado em resultados publicados com darunavir/ritonavir  | Quando é necessário administrar rosuvastatina com darunavir em associação com uma dose baixa de ritonavir, recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de rosuvastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.  |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>               |   |   |
|--|---|---|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>                                   | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>   | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>   |
| <b>OUTROS AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS</b>                              |   |   |
| Lomitapida   | Com base em considerações teóricas, é expectável que darunavir potenciado aumente a exposição da lomitapida quando coadministrado.<br>(inibição do CYP3A)   | A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).  |
| <b>ANTAGONISTAS DO RECEPTOR- H<sub>2</sub></b>                               |   |   |
| Ranitidina<br>150 mg, duas vezes por dia                                     | #darunavir AUC ↔<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>#darunavir C <sub>máx</sub> ↔  | Darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, pode ser coadministrado com antagonistas do recetor-H <sub>2</sub> sem necessidade de ajustes posológicos.   |
| <b>IMUNOSSUPRESSORES</b>   |   |   |
| Ciclosporina<br>Sirolítimus<br>Tacrolítimus<br><br>Everolítimus              | Não foi estudado. A exposição a estes imunossuppressores aumentará quando estes fármacos são coadministrados com darunavir, administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir. (inibição do CYP3A) | Deve proceder-se à monitorização dos níveis terapêuticos do fármaco imunossupressor quando ocorrer esta coadministração.<br><br>A administração concomitante de everolítimus e darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir não está recomendada.   |
| <b>BETA AGONISTAS INALADOS</b>   |   |   |
| Salmeterol   | Não foi estudado. A utilização concomitante de salmeterol e darunavir administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir, pode aumentar a concentração plasmática de salmeterol.                    | Não é recomendado o uso concomitante de salmeterol e darunavir administrado em associação com doses baixas de ritonavir. A associação com salmeterol pode resultar no aumento do risco de acontecimentos adversos cardiovasculares, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.   |
| <b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA A OPIÁCEOS</b>         |   |   |
| Metadona<br>Dose individual com intervalo de 55 mg a 150 mg, uma vez por dia | R(-) metadona AUC ↓ 16%<br>R(-) metadona C <sub>min</sub> ↓ 15%<br>R(-) metadona C <sub>max</sub> ↓ 24%   | Não são necessários ajustes na dose de metadona, quando for iniciada a coadministração com darunavir/ritonavir. Contudo, poderá ser necessário aumentar a dose de metadona quando a administração concomitante tiver uma duração mais longa, devido à indução do metabolismo pelo ritonavir. Assim, recomenda-se monitorização clínica, uma vez que a terapêutica de manutenção poderá ter que ser ajustada, para alguns doentes. |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>       |  |  |
|--|--|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>                           | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>  | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>  |
| Buprenorfina/naloxona<br>8/2 mg–16/4 mg, uma vez<br>por dia          | buprenorfina AUC ↓ 11%<br>buprenorfina C <sub>min</sub> ↔<br>buprenorfina C <sub>máx</sub> ↓ 8%<br>norbuprenorfina AUC ↑ 46%<br>norbuprenorfina C <sub>min</sub> ↑ 71%<br>norbuprenorfina C <sub>máx</sub> ↑ 36%<br>naloxona AUC ↔<br>naloxona C <sub>min</sub> ND<br>naloxona C <sub>máx</sub> ↔  | Não foi estabelecida a relevância clínica do aumento dos parâmetros farmacocinéticos da norbuprenorfina.<br>O ajuste posológico da buprenorfina poderá não ser necessário quando coadministrada com darunavir/ritonavir, mas é recomendada uma monitorização clínica cuidadosa dos sinais de toxicidade de opiáceos.                       |
| Fentanilo<br>Oxicodona<br>Tramadol                                   | Com base em considerações teóricas, darunavir potenciado pode aumentar a concentração plasmática destes analgésicos. (inibição do CYP2D6 e/ou do CYP3A)  | Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente darunavir potenciado com estes analgésicos.  |
| <b>CONTRACETIVOS HORMONAIS</b>                                       |  |  |
| Drospirenona<br>Etinilestradiol<br>(3 mg/0,02 mg uma vez<br>por dia) | Não foi estudado com darunavir/ritonavir.  | Recomenda-se monitorização clínica quando darunavir é coadministrado com um medicamento contendo drospirenona devido ao potencial para hipercaliémia.  |
| Etinilestradiol<br>Noretisterona<br>35 µg/1 mg, uma vez por<br>dia   | etinilestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup><br>etinilestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup><br>etinilestradiol C <sub>máx</sub> ↓ 32% <sup>β</sup><br>noretisterona AUC ↓ 14% <sup>β</sup><br>noretisterona C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup><br>noretisterona C <sub>máx</sub> ↔ <sup>β</sup><br><sup>β</sup> com darunavir/ritonavir | Devem utilizar-se medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando se coadministram contraceptivos contendo estrogénios com darunavir e uma dose baixa de ritonavir.<br><br>Doentes a utilizar estrogénios como terapêutica hormonal de substituição devem ser monitorizados para deteção de sinais de deficiência de estrogénios. |
| <b>ANTAGONISTA OPIOIDE</b>   |  |  |
| Naloxegol  | Não foi estudado.  | A coadministração de darunavir potenciado e naloxegol é contraindicada.  |

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



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

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

#### Amamentação

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

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

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

#### Fertilidade

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

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

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

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Sumário do perfil de segurança

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

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

#### Tabela de reações adversas

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

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

| Classes de Sistemas de órgãos<br>Categorias de frequência   | Reação adversa   |
|---|--|
| <i>Infeções e infestações</i>                               |  |
| Pouco frequentes  | herpes simplex   |
| <i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>             |  |
| Pouco frequentes<br>Raros                                   | trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia<br>aumento do número de eosinófilos   |
| <i>Doenças do sistema imunitário</i>                        |  |
| Pouco frequentes  | síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária, hipersensibilidade (ao fármaco)  |
| <i>Doenças endócrinas</i>                                   |  |
| Pouco frequentes  | hipotireoidismo, aumento dos níveis sanguíneos da hormona estimuladora da tireoide   |
| <i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>                 |  |
| Frequentes<br>Pouco frequentes                              | diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia<br>gota, anorexia, diminuição do apetite, perda de peso, aumento de peso, hiperglicemia, resistência à insulina, diminuição da lipoproteína de densidade elevada, aumento do apetite, polidipsia, aumento dos níveis sanguíneos da desidrogenase láctica  |
| <i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>                    |  |
| Frequentes<br>Pouco frequentes<br>Raros                     | Insónias<br>depressão, desorientação, ansiedade, alterações do sono, sonhos anormais, pesadelos, diminuição da libido<br>estado confusional, alteração do humor, agitação  |
| <i>Doenças do sistema nervoso</i>                           |  |
| Frequentes<br>Pouco frequentes<br>Raros                     | cefaleias, neuropatia periférica, tonturas<br>letargia, parestesia, hipoestesia, disgeusia, perturbação da atenção, falta de memória, sonolência<br>síncope, convulsões, ageusia, perturbação do ritmo de sono   |
| <i>Afeções oculares</i>                                     |  |
| Pouco frequentes<br>Raros                                   | hiperemia conjuntival, olho seco<br>perturbação visual   |
| <i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>                     |  |
| Pouco frequentes  | vertigens  |
| <i>Cardiopatias</i>   |  |
| Pouco frequentes<br>Raros                                   | enfarte do miocárdio, angina de peito, prolongamento do intervalo QT, taquicardia<br>enfarte agudo do miocárdio, bradicardia sinusal, palpitações  |
| <i>Vasculopatias</i>  |  |
| Pouco frequentes  | hipertensão, rubor   |
| <i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>     |  |
| Pouco frequentes<br>Raros                                   | dispneia, tosse, epistaxis, irritação na garganta<br>rinorreia   |
| <i>Doenças gastrointestinais</i>                            |  |
| Muito frequentes<br>Frequentes<br>Pouco frequentes<br>Raros | diarreia<br>vômitos, náuseas, dor abdominal, aumento da amilase sanguínea, dispepsia, distensão abdominal, flatulência<br>pancreatite, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, estomatite aftosa, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto abdominal, obstipação, aumento da lipase, eructação, disestesia oral<br>estomatite, hematemeses, queilite, lábio seco, língua saburosa |

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

<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 das reações adversas selecionadas

### *Erupção cutânea*

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

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

### *Parâmetros metabólicos*

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

### *Alterações musculoesqueléticas*

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

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

### *Síndrome inflamatória de reativação imunológica*

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

### *Sangramento em doentes hemofílicos*

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

### População pediátrica

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

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

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

### Outras populações especiais

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

De entre 1.968 doentes previamente submetidos a terapêutica tratados com darunavir coadministrado com ritonavir, 600/100 mg, duas vezes ao dia, 236 estavam coinfectados com hepatite B ou C. Doentes coinfectados têm maior probabilidade de ter elevação das transaminases hepáticas, quer no início, quer durante o tratamento, do que os doentes sem hepatite viral crónica (ver secção 4.4).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## 4.9 Sobredosagem

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.1.1 - Medicamentos anti-infecciosos; Antivíricos; Antirretrovirais; Inibidores da protease. Código ATC: J05AE10.

#### Mecanismo de ação

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

#### Atividade antiviral *in vitro*

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

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

#### Resistência

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup> Listas IAS-USA

### Resistência cruzada

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

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

## Resultados clínicos

### Doentes adultos

Para resultados de ensaios clínicos em doentes sem tratamento prévio com TAR, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Viatriis 400 mg e 800 mg comprimidos.

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR (TLOVR - tempo para perda de resposta virológica).

<sup>b</sup> Baseada numa aproximação normal da diferença na % de resposta

<sup>c</sup> NC=F

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

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

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

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

<sup>b</sup> Baseada numa aproximação normal da diferença na % de resposta

<sup>c</sup> Subtipos A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF e CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Diferença das médias

<sup>e</sup> Última observação feita no seguimento da imputação

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

Darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em doentes previamente submetidos a TAR, não deve ser usado em doentes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) ou ARN de VIH-1 ≥ 100.000 cópias/ml ou número de células CD4+ < 100 células x 10<sup>6</sup>/L (ver secções 4.2 e 4.4). Dados limitados estão disponíveis para doentes com VIH-1 de subtipo diferente de B.

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

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

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

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

<sup>b</sup> Imputação a LOCF (considerada a última observação efetuada).

<sup>c</sup> Intervalos de confiança de 95%.

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

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

#### Genótipo ou fenótipo iniciais e resultados virológicos

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

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

| Resposta (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml à semana 24) %, n/N               | Número de mutações no nível basal <sup>a</sup> |                |               |               | FC DRV no nível basal <sup>b</sup> |                |               |             |
|---|--|----------------|---------------|---------------|------------------------------------|----------------|---------------|-------------|
|   | Todos os intervalos                            | 0-2            | 3             | ≥ 4           | Todos os intervalos                | ≤ 10           | 10-40         | > 40        |
| Todos os doentes  | 45%<br>455/1014                                | 54%<br>359/660 | 39%<br>67/172 | 12%<br>20/171 | 45%<br>455/1014                    | 55%<br>364/659 | 29%<br>59/203 | 8%<br>9/118 |
| Doentes sem utilização de/com experiência prévia com ENF <sup>c</sup>   | 39%<br>290/741                                 | 50%<br>238/477 | 29%<br>35/120 | 7%<br>10/135  | 39%<br>290/741                     | 51%<br>244/477 | 17%<br>25/147 | 5%<br>5/94  |
| Doentes com utilização de e sem experiência prévia com ENF <sup>d</sup> | 60%<br>165/273                                 | 66%<br>121/183 | 62%<br>32/52  | 28%<br>10/36  | 60%<br>165/273                     | 66%<br>120/182 | 61%<br>34/56  | 17%<br>4/24 |

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

<sup>b</sup> variação da EC<sub>50</sub> (FC)

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

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

### Doentes pediátricos

Para obter os resultados dos ensaios clínicos realizados em doentes pediátricos sem TAR prévia com idades entre os 12 e 17 anos, ver o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Viatrix 400 mg e 800 mg comprimidos.

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

O estudo DELPHI é um ensaio aberto de Fase II que avalia a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de darunavir com uma baixa dose de ritonavir, em 80 doentes pediátricos com idades entre os 6 e os 17 anos e com, pelo menos, 20 kg de peso corporal, infetados por VIH-1 e sujeitos previamente a TAR. Estes doentes receberam tratamento com darunavir/ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 4.2 para recomendações de dose por peso corporal). A resposta virológica foi definida como uma diminuição da carga viral plasmática, ARN do VIH-1, de pelo menos 1,0 log<sub>10</sub> em relação aos valores no nível basal.

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

| DELPHI   |                             |
|--|-----------------------------|
| Resultados à semana 48   | darunavir/ritonavir<br>N=80 |
| ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml <sup>a</sup>   | 47,5% (38)                  |
| Alteração média do número de células CD4+ em relação aos valores no nível basal <sup>b</sup> | 147                         |

<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 suspenderam prematuramente o tratamento é imputada uma alteração igual a 0.

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

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

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

| ARIEL  |                        |                         |
|--|------------------------|-------------------------|
| <i>Resultados à semana 48</i>  | Darunavir/ritonavir    |                         |
|  | 10 kg a < 15 kg<br>N=5 | 15 kg a < 20 kg<br>N=16 |
| ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml <sup>a</sup>   | 80,0% (4)              | 81,3% (13)              |
| Alteração da percentagem de células CD4+ em relação aos valores do nível basal <sup>b</sup>  | 4                      | 4                       |
| Alteração média do número de células CD4+ em relação aos valores no nível basal <sup>b</sup> | 16                     | 241                     |

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

<sup>b</sup> NC=F

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

### *Gravidez e pós-parto*

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Avaliaram-se as propriedades farmacocinéticas do darunavir, coadministrado com ritonavir, em voluntários saudáveis adultos e em doentes infetados por VIH-1. A exposição ao darunavir foi maior nos doentes infetados por VIH-1 do que em indivíduos saudáveis. O aumento da exposição ao darunavir em doentes infetados por VIH-1 comparativamente com indivíduos saudáveis poderá ser explicado pela presença de concentrações mais elevadas da  $\alpha_1$  glicoproteína ácida (AGPA) em doentes com infeção por VIH-1, resultando numa maior ligação do darunavir à AAG plasmática, e consequentemente, em maiores concentrações plasmáticas.

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

### Absorção

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

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

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

### Distribuição

A ligação do darunavir às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%. O darunavir liga-se principalmente à  $\alpha_1$  glicoproteína ácida plasmática.

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

### Biotransformação

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

### Eliminação

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

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

### Populações especiais

#### *População pediátrica*

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

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

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

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

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 10 doentes pediátricos com experiência prévia em TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com peso corporal de 14 a < 20 kg, mostrou que doses em função do peso corporal, originaram uma exposição de darunavir comparável à atingida nos adultos que receberam darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia (ver secção 4.2). Além disso, a modelagem farmacocinética e a simulação de exposições a

darunavir em doentes pediátricos, em idades compreendidas entre os 3 e < 18 anos, confirmaram as exposições a darunavir conforme observado nos estudos clínicos e, permitiram a identificação dos regimes posológicos de darunavir/ritonavir, uma vez por dia, em função do peso corporal, para doentes pediátricos com pelo menos 15 kg de peso corporal, quer sem experiência prévia em TAR ou com experiência prévia em TAR sem mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs)\* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+ ≥ 100 células x10<sup>6</sup>/L (ver secção 4.2).

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

#### *Idosos*

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

#### *Sexo*

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

#### *Compromisso renal*

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

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

#### *Compromisso hepático*

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

#### *Gravidez e pós-parto*

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

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

<sup>a</sup> n=11 para AUC<sub>12h</sub>

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

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

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

Num estudo efetuado no rato, o número de corpos luteínicos e implantações uterinas diminuíram, na presença de toxicidade materna. Contudo, não se observaram efeitos sobre o acasalamento ou

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

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

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

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Sílica coloidal anidra  
Celulose microcristalina  
Crospovidona

Amidoglicolato de sódio  
Hipromelose  
Estearato de magnésio

#### Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Talco

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos  
Prazo de validade em uso após a primeira abertura do frasco: 100 dias.

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

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

#### Darunavir Viatris 75 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem blister de PVC/PE/PVDC-Al contendo 480 comprimidos e 480x1 comprimidos.  
Embalagem blister de PVC/Al/OPA-Al termoformada contendo 480 comprimidos e 480x1 comprimidos.  
Embalagem com frasco de HDPE com tampa de rosca de PP contendo 480 comprimidos.

#### Darunavir Viatris 150 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem blister de PVC/PE/PVDC-Al contendo 240 comprimidos e 240x1 comprimidos.  
Embalagem blister de PVC/Al/OPA-Al termoformada contendo 240 comprimidos e 240x1 comprimidos.  
Embalagem com frasco de HDPE com tampa de rosca de PP contendo 60 e 240 comprimidos.

#### Darunavir Viatris 300 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem blister de PVC/PE/PVDC-Al contendo 30, 60 e 120 comprimidos e 120x1 comprimidos.  
Embalagem blister de PVC/Al/OPA-Al termoformada contendo 30, 60 e 120 comprimidos e 120x1 comprimidos.  
Embalagem com frasco de HDPE com tampa de rosca de PP contendo 30 e 120 comprimidos.

#### Darunavir Viatris 600 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem blister de PVC/PE/PVDC-Al contendo 30 e 60 comprimidos e 60x1 comprimidos.  
Embalagem blister de PVC/Al/OPA-Al termoformada contendo 30 e 60 comprimidos e 60x1 comprimidos.  
Embalagem com frasco de HDPE com tampa de rosca de PP contendo 30, 60, 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

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

### Darunavir Viatris 75 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1140/001  
EU/1/16/1140/002  
EU/1/16/1140/003  
EU/1/16/1140/004  
EU/1/16/1140/005

### Darunavir Viatris 150 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1140/006  
EU/1/16/1140/007  
EU/1/16/1140/008  
EU/1/16/1140/009  
EU/1/16/1140/010  
EU/1/16/1140/011

### Darunavir Viatris 300 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1140/012  
EU/1/16/1140/013  
EU/1/16/1140/014  
EU/1/16/1140/015  
EU/1/16/1140/016  
EU/1/16/1140/017  
EU/1/16/1140/018  
EU/1/16/1140/019  
EU/1/16/1140/020  
EU/1/16/1140/021

### Darunavir Viatris 600 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1140/030  
EU/1/16/1140/031  
EU/1/16/1140/032  
EU/1/16/1140/033  
EU/1/16/1140/034  
EU/1/16/1140/035  
EU/1/16/1140/036  
EU/1/16/1140/037  
EU/1/16/1140/038

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

Data da primeira autorização: 4 de janeiro de 2017

Data da última renovação: 16 de setembro de 2021

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Darunavir Viatriis 400 mg comprimidos revestidos por película  
Darunavir Viatriis 800 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Darunavir Viatriis 400 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de darunavir.

Darunavir Viatriis 800 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Darunavir Viatriis 400 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, brancos a esbranquiçados, de forma oval, biconvexos, com aproximadamente 19,2 mm por 9,6 mm, com a inscrição “M” numa das faces e “DV4” na face oposta.

Darunavir Viatriis 800 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, brancos a esbranquiçados, de forma oval, biconvexos, com aproximadamente 21,2 mm por 10,6 mm, com a inscrição “M” numa das faces e “DV8” na face oposta.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

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

## 4.2 Posologia e modo de administração

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

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

### Posologia

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

### *Doentes adultos sem TAR prévia*

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

### *Doentes adultos previamente submetidos a TAR*

Os regimes de dose recomendados são os seguintes:

- Nos doentes previamente submetidos a TAR, que não tenham desenvolvido mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs)\* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de células CD4+  $\geq$  100 células x 10<sup>6</sup>/L (ver secção 4.1), pode ser utilizado um regime de dose de 800 mg, uma vez por dia, administrado com cobicistate 150 mg, uma vez por dia, ou ritonavir 100 mg, uma vez por dia e com alimentos. Darunavir 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser utilizado para obter um regime de 800 mg, uma vez por dia.
- Em todos os outros doentes previamente submetidos a TAR ou no caso do teste de genotipagem do VIH-1 não estar disponível, o regime de dose recomendado é 600 mg, duas vezes por dia, tomado com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia e com alimentos. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Viatriis 75 mg, 150 mg, 300 mg ou 600 mg comprimidos.

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

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

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

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

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

Os regimes de dose recomendados são os seguintes:

- Nos doentes previamente submetidos a TAR, sem DRV-MARs\* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células x 10<sup>6</sup>/L (ver secção 4.1), pode ser utilizada uma dose de 800 mg, uma vez por dia, administrado com ritonavir 100 mg, uma vez por dia e com alimentos, ou de 800 mg, uma vez por dia, com cobicistate 150 mg, uma vez por dia, com alimentos (em doentes adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos). Darunavir Viatris 400 mg e 800 mg comprimidos pode ser utilizado para obter um regime de 800 mg, uma vez por dia. Não foi estabelecida a dose de cobicistate a utilizar com darunavir em crianças com menos de 12 anos de idade.
- Para todos os outros doentes previamente submetidos a TAR ou no caso de o teste de genotipagem do VIH-1 não estar disponível, o regime de dose recomendado consta do Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg e 600 mg comprimidos.

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

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

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

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

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

#### Populações especiais

##### *Idosos*

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

##### *Compromisso hepático*

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

##### *Compromisso renal*

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

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

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

#### *População pediátrica*

Darunavir não deve ser utilizado em crianças

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

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

/L

Darunavir Viatris comprimidos de 400 mg e 800 mg não são adequados para esta população de doentes. Estão disponíveis outras formulações, ver o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Viatris comprimidos de 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg.

#### *Gravidez e pós-parto*

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

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

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

Darunavir/ritonavir pode ser considerado como alternativa.

#### Modo de administração

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

### **4.3 Contraindicações**

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

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

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

Aplicável ao darunavir potenciado com ritonavir ou cobicistate:

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

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

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

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

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

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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

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

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

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

##### Doentes previamente tratados com TAR – dose única diária

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

##### População pediátrica

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

##### Gravidez

Darunavir/ritonavir deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial. Aconselha-se precaução em mulheres grávidas com tratamento concomitante que possa

diminuir ainda mais a exposição a darunavir (ver secção 4.5 e 5.2).

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

#### Idosos

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

#### Reações cutâneas graves

Durante o programa de desenvolvimento clínico de darunavir/ritonavir (N=3.063), têm sido relatadas reações cutâneas graves, que podem ser acompanhadas de febre e/ou elevação das transaminases, em 0,4% dos doentes. Têm sido notificados casos raros (< 0,1%) de DRESS (Erupção Cutânea com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos) e de síndrome de Steven-Johnson e, durante a experiência pós-comercialização, casos de necrose epidérmica tóxica e pustulose exantematosa aguda generalizada. Darunavir/ritonavir deve ser imediatamente descontinuado se se desenvolverem sinais ou sintomas de reações cutâneas graves. Estes podem incluir mas não estão limitados a erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou das articulações, vesículas, lesões orais, conjuntivite, hepatite e/ou eosinofilia.

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

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

#### Hepatotoxicidade

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

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

Se houver evidência de aparecimento ou agravamento de disfunção hepática (incluindo elevação clinicamente significativa das enzimas hepáticas e/ou sintomas, tais como fadiga, anorexia, náusea, icterícia, urina escura, sensibilidade do fígado, hepatomegalia) em doentes a tomar darunavir utilizado

em combinação com cobicistate ou uma baixa dose de ritonavir, a interrupção ou suspensão do tratamento deve ser imediatamente considerada.

### Doentes com condições clínicas coexistentes

#### *Compromisso hepático*

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

#### *Compromisso renal*

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

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

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

#### *Doentes hemofílicos*

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

#### *Peso e parâmetros metabólicos*

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

#### Osteonecrose

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

### Síndrome inflamatória de reconstituição imune

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

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

### Interações medicamentosas

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

#### *Potenciador farmacocinético e medicamentos concomitantes*

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

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

A associação de efavirenz com darunavir potenciado pode resultar numa  $C_{\min}$  subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com darunavir, deve ser usado um regime de darunavir/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Viatriis 75 mg, 150 mg, 300 mg e 600 mg comprimidos (ver secção 4.5).

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

### Darunavir Viatriis contém sódio

Darunavir Viatriis 400 mg e 800 mg comprimidos revestidos por película contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O perfil de interação do darunavir pode variar dependendo se é utilizado o ritonavir ou o cobicistate como fármacos indutores. As recomendações dadas para a utilização concomitante de darunavir e

outros medicamentos podem por isso variar dependendo se darunavir é potenciado com ritonavir ou com cobicistate (ver secções 4.3 e 4.4), e é também necessária precaução durante o primeiro tempo de tratamento, se se substituir o fármaco potenciador de ritonavir para cobicistate (ver secção 4.4).

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

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

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

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

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

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

#### Medicamentos que podem ser afetados por darunavir potenciado com ritonavir

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

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

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

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

Um estudo clínico que utilizou uma grande quantidade de medicamentos metabolizados pelos

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

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

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

#### Medicamentos que podem ser afetados por darunavir potenciado com cobicistate

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

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

#### Tabela de interações

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

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

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

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

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

utilizado.

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

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

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>                   |   |  |
|--|---|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>                                       | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>   | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>  |
| Emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida   | Tenofovir alafenamida ↔<br>Tenofovir ↑  | A dose recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida é 200/10 mg, uma vez por dia, quando utilizada com darunavir potenciado.   |
| Abacavir<br>Emtricitabina<br>Lamivudina<br>Estavudina<br>Zidovudina              | Não foi estudado. Com base nas diferentes vias de eliminação dos outros NRTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, que são essencialmente excretados por via renal, e abacavir para os quais o metabolismo não é mediado pelo CYP450, não é previsível a ocorrência de interações medicamentosas entre estes fármacos e darunavir potenciado. | Darunavir potenciado pode ser utilizado com estes NRTIs sem ajuste posológico.<br><br>Darunavir coadministrado com cobicistate reduz a depuração da creatinina. Consulte a secção 4.4, se a depuração da creatinina for utilizada para ajuste da dose de emtricitabina ou lamivudina.  |
| <b>Análogos não nucleo(s)tídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)</b> |   |  |
| Efavirenz<br>600 mg, uma vez por dia   | efavirenz AUC ↑ 21%<br>efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17%<br>efavirenz C <sub>máx</sub> ↑ 15%<br># darunavir AUC ↓ 13%<br># darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31%<br># darunavir C <sub>máx</sub> ↓ 15%<br>(↑ efavirenz resultado da inibição do CYP3A4)<br>(↓ darunavir resultado da indução de CYP3A4)   | Está indicada a monitorização clínica para a toxicidade do sistema nervoso central, associada com o aumento na exposição ao efavirenz quando darunavir associado com uma dose baixa de ritonavir é coadministrado com efavirenz.<br><br>A associação de efavirenz com darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, pode resultar numa C <sub>min</sub> subótima de darunavir. Se efavirenz for utilizado em associação com darunavir/ritonavir, deve ser usado um regime de darunavir/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia (ver secção 4.4).<br><br>A coadministração de darunavir coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4). |
| Etravirina<br>100 mg, duas vezes por dia   | etravirina AUC ↓ 37%<br>etravirina C <sub>min</sub> ↓ 49%<br>etravirina C <sub>máx</sub> ↓ 32%<br>darunavir AUC ↑ 15%<br>darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>darunavir C <sub>máx</sub> ↔   | A associação de darunavir coadministrado com uma dose baixa de ritonavir e 200 mg de etravirina, duas vezes por dia, pode ser utilizada sem ajustes posológicos.<br><br>A coadministração de darunavir coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4).   |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b> |   |   |
|--|---|---|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>                     | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>   | <b>Recomendações para coadministração</b>   |
| Nevirapina<br>200 mg, duas vezes por dia                       | nevirapina AUC ↑ 27%<br>nevirapina C <sub>min</sub> ↑ 47%<br>nevirapina C <sub>max</sub> ↑ 18%<br># darunavir: as concentrações foram consistentes com os dados existentes<br>(↑ nevirapina resultado da inibição do CYP3A) | A associação de darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e nevirapina pode ser utilizada sem ajustes posológicos.<br><br>A coadministração de darunavir coadministrado com cobicistate não está recomendada (ver secção 4.4). |
| Rilpivirina<br>150 mg, uma vez por dia                         | rilpivirina AUC ↑ 130%<br>rilpivirina C <sub>min</sub> ↑ 178%<br>rilpivirina C <sub>max</sub> ↑ 79%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11%<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔                                  | Darunavir potenciado e rilpivirina podem ser utilizados sem ajustes posológicos.  |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>   |   |  |
|--|---|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>   | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>   | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>  |
| <b><i>Inibidores da Protease (IPs) do VIH – sem coadministração adicional de uma dose baixa de ritonavir<sup>†</sup></i></b> |   |  |
| Atazanavir<br>300 mg, uma vez por dia  | <p>atazanavir AUC ↔<br/>           atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 52%<br/>           atazanavir C<sub>máx</sub> ↓ 11%<br/>           # darunavir AUC ↔<br/>           # darunavir C<sub>min</sub> ↔<br/>           # darunavir C<sub>máx</sub> ↔</p> <p>Atazanavir: comparação de atazanavir/ritonavir 300/100 mg, uma vez por dia vs. atazanavir 300 mg, uma vez por dia em associação com darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia.<br/>           Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia em associação com atazanavir 300 mg, uma vez por dia.</p> | <p>A associação de darunavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, e atazanavir pode ser utilizada sem ajustes posológicos.</p> <p>Darunavir coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requeira um fármaco potenciador, através da coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5).</p>   |
| Indinavir<br>800 mg, duas vezes por dia  | <p>indinavir AUC ↑ 23%<br/>           indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125%<br/>           indinavir C<sub>máx</sub> ↔<br/>           # darunavir AUC ↑ 24%<br/>           # darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44%<br/>           # darunavir C<sub>máx</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: comparação de indinavir/ritonavir 800/100 mg, duas vezes por dia vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg, duas vezes por dia.<br/>           Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com indinavir 800 mg, duas vezes por dia.</p>   | <p>Quando utilizado em coadministração com darunavir associado com uma dose baixa de ritonavir, em casos de intolerância, pode ser necessário um ajuste da dose de indinavir de 800 mg, duas vezes por dia, para 600 mg, duas vezes por dia.</p> <p>Darunavir coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requeira um fármaco potenciador, através da coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5).</p> |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>   |  |   |
|--|--|---|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>   | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>  | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>   |
| Saquinavir<br>1.000 mg, duas vezes<br>por dia  | # darunavir AUC ↓ 26%<br># darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42%<br># darunavir C <sub>máx</sub> ↓ 17%<br>saquinavir AUC ↓ 6%<br>saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 18%<br>saquinavir C <sub>máx</sub> ↓ 6%<br><br>Saquinavir: comparação de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg, duas vezes por dia vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg, duas vezes por dia.<br>Darunavir: comparação de darunavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg em associação com saquinavir 1.000 mg duas vezes por dia. | Não se recomenda a coadministração de darunavir, associado com uma dose baixa de ritonavir, com saquinavir.<br><br>Darunavir coadministrado com cobicistate não deve ser utilizado em combinação com um outro antirretroviral que requeira um fármaco potenciador, através da coadministração com um inibidor de CYP3A4 (ver secção 4.5). |
| <b><i>Inibidores da Protease (IPs) do VIH – com coadministração de uma dose baixa de ritonavir<sup>†</sup></i></b>         |  |   |
| Lopinavir/ritonavir<br>400/100 mg, duas vezes<br>por dia<br><br>Lopinavir/ritonavir<br>533/133,3 mg, duas<br>vezes por dia | lopinavir AUC ↑ 9%<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23%<br>lopinavir C <sub>máx</sub> ↓ 2%<br>darunavir AUC ↓ 38% <sup>‡</sup><br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup><br>darunavir C <sub>máx</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup><br>lopinavir AUC ↔<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13%<br>lopinavir C <sub>máx</sub> ↑ 11%<br>darunavir AUC ↓ 41%<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55%<br>darunavir C <sub>máx</sub> ↓ 21%<br><sup>‡</sup> baseado nos valores de dose não normalizados   | Devido a uma diminuição de 40% na exposição de darunavir (AUC), não se estabeleceram doses de associação adequadas. Assim, está contraindicada a utilização concomitante de darunavir potenciado e o medicamento de associação lopinavir/ritonavir (ver secção 4.3).  |
| <b>ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES CCR5</b>  |  |   |
| Maraviroc<br>150 mg, duas vezes por<br>dia   | maraviroc AUC ↑ 305%<br>maraviroc C <sub>min</sub> ND<br>maraviroc C <sub>máx</sub> ↑ 129%<br>as concentrações de darunavir/ritonavir foram consistentes com os dados existentes.  | A dose de maraviroc deve ser de 150 mg, duas vezes por dia quando coadministrado com darunavir potenciado.  |
| <b>ANTAGONISTAS DOS ADRENORECEPTORES-<math>\alpha</math>1</b>  |  |   |
| Alfuzosina   | Tendo por base considerações teóricas, é expectável que darunavir aumente as concentrações plasmáticas de alfuzosina. (Inibição do CYP3A)  | A coadministração de darunavir potenciado e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3).   |
| <b>ANESTÉSICOS</b>   |  |   |
| Alfentanilo  | Não foi estudado. O metabolismo do alfentanilo é mediado via CYP3A, e como tal pode ser inibido pelo darunavir potenciado.   | O uso concomitante com darunavir pode requerer uma redução da dose de alfentanilo e monitorização para os riscos de depressão respiratória prolongada ou retardada.   |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>  |  |   |
|---|--|---|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>  | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>  | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>   |
| <b>ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS</b>   |  |   |
| Disopiramida<br>Flecainida<br>Lidocaína (sistémica)<br>Mexiletina<br>Propafenona<br><br>Amiodarona<br>Bepridilo<br>Dronedarona<br>Ivabradina<br>Quinidina<br>Ranolazina | Não foi estudado. É expectável que darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antiarrítmicos.<br>(Inibição do CYP3A e/ou CYP2D6)   | É recomendada precaução e monitorização da concentração terapêutica, se disponível, quando estes antiarrítmicos são administrados concomitantemente com darunavir potenciado.<br><br>A coadministração de darunavir potenciado e amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina, ou ranolazina é contraindicada (ver secção 4.3).                      |
| Digoxina<br>0,4 mg dose única   | digoxina AUC ↑ 61%<br>digoxina C <sub>min</sub> ND<br>digoxina C <sub>máx</sub> ↑ 29%<br>(↑ digoxina resultado da provável inibição da gp-P)   | Como a digoxina tem uma margem terapêutica estreita, recomenda-se prescrever inicialmente a dose mais baixa no caso de a digoxina ser administrada a doentes sob terapêutica com darunavir potenciado. A dose de digoxina deve ser cuidadosamente titulada, a fim de se obter o efeito clínico desejado, enquanto se avalia o estado clínico global do indivíduo. |
| <b>ANTIBIÓTICOS</b>   |  |   |
| Claritromicina<br>500 mg, duas vezes por dia  | claritromicina AUC ↑ 57%<br>claritromicina C <sub>min</sub> ↑ 174%<br>claritromicina C <sub>máx</sub> ↑ 26%<br>#darunavir AUC ↓ 13%<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1%<br>#darunavir C <sub>máx</sub> ↓ 17%<br>Não se detetaram concentrações do metabolito 14-OH-claritromicina, quando associado com darunavir/ritonavir.<br>(↑ claritromicina resultado da inibição do CYP3A4 e possível inibição da gp-P) | Deve ter-se precaução quando a claritromicina é associada com darunavir potenciado.<br><br>Para recomendações de dose em doentes com compromisso renal, deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento da claritromicina.  |
| <b>ANTICOAGULANTE/INIBIDOR DA AGREGAÇÃO PLAQUETAR</b>   |  |   |
| Apixabano<br>Rivaroxabano   | Não foi estudado. A coadministração de darunavir potenciado, com estes anticoagulantes pode aumentar a concentração do anticoagulante.<br>(CYP3A e/ou inibição da gp-P)  | A administração de darunavir potenciado com um anticoagulante oral direto (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.  |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b> |   |   |
|--|---|---|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>                     | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>   | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>   |
| Dabigatrano etexilato<br>Edoxabano                             | <p>dabigatrano etexilato (150 mg):<br/><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dose única:</u><br/>dabigatrano AUC ↑ 72%<br/>dabigatrano Cmax ↑ 64%</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia:</u><br/>dabigatrano AUC ↑ 18%<br/>dabigatrano Cmax ↑ 22%</p> <p><u>darunavir/cobicistate 800/150 mg dose única:</u><br/>dabigatrano AUC ↑ 164%<br/>dabigatrano Cmax ↑ 164%</p> <p><u>darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia:</u><br/>dabigatrano AUC ↑ 88%<br/>dabigatrano Cmax ↑ 99%</p> | <p>Darunavir/ritonavir:<br/>A monitorização clínica e/ou a redução de dose do ACOD deve ser considerada quando um ACOD transportado pela gp-P mas não metabolizado pelo CYP3A4, incluindo o dabigatrano etexilato e o edoxabano, é coadministrado com darunavir/ritonavir.</p> <p>Darunavir/cobicistate:<br/>São necessárias monitorização clínica e redução de dose quando um ACOD transportado pela gp-P mas não metabolizado pelo CYP3A4, incluindo o dabigatrano etexilato e o edoxabano, é coadministrado com darunavir/cobicistate.</p> |
| Ticagrelor   | Com base em considerações teóricas, a administração concomitante de darunavir potenciado com ticagrelor pode aumentar as concentrações de ticagrelor (CYP3A e/ou inibição da glicoproteína P).  | A administração concomitante de darunavir potenciado com ticagrelor é contraindicada (ver secção 4.3).  |
| Clopidogrel  | Não foi estudado. É esperado que a administração concomitante de clopidogrel com darunavir potenciado diminua a concentração plasmática do metabolito ativo de clopidogrel, que pode reduzir a atividade antiplaquetária do clopidogrel.  | <p>A administração concomitante de clopidogrel com darunavir potenciado não é recomendada.</p> <p>Recomenda-se a utilização de outros antiplaquetários não afetados pela inibição ou indução do CYP (ex.: prasugrel).</p>   |
| Varfarina  | Não foi estudado. As concentrações de varfarina poderão ser afetadas quando coadministrada com darunavir potenciado.  | Recomenda-se monitorização do Quociente Internacional Normalizado (INR) quando a varfarina é associada ao darunavir potenciado.   |

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

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

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>                        |   |  |
|---|---|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>  | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>   | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>  |
| Fluconazol<br>Isavuconazol<br>Itraconazol<br>Posaconazol<br><br>Clotrimazol           | Não foi estudado. Darunavir potenciado pode aumentar as concentrações plasmáticas de antifúngicos e o posaconazol, isavuconazol, itraconazol ou o fluconazol podem aumentar as concentrações de darunavir.<br>(Inibição do CYP3A e/ou da gp-P)<br><br>Não foi estudado. A utilização sistémica concomitante de clotrimazol e darunavir potenciado pode aumentar as concentrações plasmáticas de darunavir e/ou clotrimazol.<br>Darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (com base no modelo farmacocinético populacional) | Recomenda-se precaução e monitorização clínica.<br>Quando é necessária coadministração, a dose diária de itraconazol não deve exceder os 200 mg.   |
| <b>MEDICAMENTOS ANTIGOTA</b>  |   |  |
| Colquicina  | Não foi estudado. A utilização concomitante de colquicina e darunavir potenciado, pode aumentar a exposição à colquicina.<br>(Inibição do CYP3A e da gp-P)  | Recomenda-se uma redução da dose de colquicina ou a interrupção do tratamento com colquicina em doentes com função renal ou hepática normal, se necessitarem de tratamento com darunavir potenciado. Para doentes com compromisso renal ou hepático, a colquicina com darunavir potenciado é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.4). |
| <b>ANTIMALÁRICOS</b>  |   |  |
| Arteméter/<br>Lumefantrina<br>80/480 mg, 6 doses em<br>0, 8, 24, 36, 48 e 60<br>horas | arteméter AUC ↓ 16%<br>arteméter C <sub>min</sub> ↔<br>arteméter C <sub>max</sub> ↓ 18%<br>dihidroartemisinina AUC ↓ 18%<br>dihidroartemisinina C <sub>min</sub> ↔<br>dihidroartemisinina C <sub>max</sub> ↓ 18%<br>lumefantrina AUC ↑ 175%<br>lumefantrina C <sub>min</sub> ↑ 126%<br>lumefantrina C <sub>max</sub> ↑ 65%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13%<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔   | A combinação de darunavir potenciado e arteméter/lumefantrina pode ser usada sem ajustes de dose; contudo, devido ao aumento da exposição da lumefantrina, a combinação deve ser utilizada com precaução.  |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b> |  |  |
|--|--|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>                     | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>  | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>  |
| <b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>                                     |  |  |
| Rifampicina<br>Rifapentina                                     | Não foi estudado. A rifapentina e a rifampicina são indutores potentes do CYP3A4 e foi demonstrado que provoca uma diminuição acentuada nas concentrações de outros inibidores da protease, o que pode resultar em falência virológica e desenvolvimento de resistências. (indutor das enzimas do CYP450). Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reações hepáticas com rifampicina. | A combinação de rifapentina e darunavir potenciado não está recomendada.<br><br>Está contraindicada a combinação de rifampicina e darunavir potenciado (ver secção 4.3). |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b> |  |   |
|--|--|---|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>                     | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>  | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>   |
| Rifabutina<br>150 mg, uma vez em<br>dias alternados,           | <p>rifabutina AUC<sup>**</sup> ↑ 55%</p> <p>rifabutina C<sub>min</sub><sup>**</sup> ↑ ND</p> <p>rifabutina C<sub>máx</sub><sup>**</sup> ↔</p> <p>darunavir AUC ↑ 53%</p> <p>darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68%</p> <p>darunavir C<sub>máx</sub> ↑ 39%</p> <p><sup>**</sup> Soma das moléculas ativas da rifabutina (metabolitos da família da substância ativa + metabolito 25-<i>O</i>-desacetilo)</p> <p>O ensaio de interação demonstrou uma exposição sistêmica diária comparável, para a rifabutina, entre o tratamento com 300 mg, uma vez por dia, sozinho e com 150 mg, uma vez em dias alternados, em associação com darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg, duas vezes por dia) com um aumento de cerca de 10 vezes na exposição diária do metabolito ativo 25-<i>O</i>-desacetilo-rifabutina. Para além disso, a AUC da soma de todas as moléculas ativas da rifabutina (metabolitos da família da substância ativa + metabolito 25-<i>O</i>-desacetilo) aumentou 1,6 vezes, enquanto a C<sub>máx</sub> permaneceu comparável. Faltam ainda dados da comparação com uma dose de referência de 150 mg uma vez por dia.</p> <p>(A rifabutina é um indutor e substrato do CYP3A). Quando darunavir coadministrado com 100 mg de ritonavir foi coadministrado com rifabutina (150 mg uma vez em dias alternados) foi observado um aumento na exposição sistêmica de darunavir.</p> | <p>Uma redução da dose da rifabutina para 75% da dose habitual de 300 mg/dia (isto é, rifabutina a 150 mg uma vez em dias alternados) e o aumento da monitorização dos acontecimentos adversos relacionados com a rifabutina justifica-se em doentes em tratamento com a associação darunavir coadministrado com ritonavir. No caso de problemas de segurança, deve ser considerado um aumento adicional do intervalo entre as doses para a rifabutina e/ou monitorização dos níveis de rifabutina.</p> <p>No tratamento adequado da tuberculose em doentes infetados pelo VIH, deve ter-se em consideração as normas orientadoras oficiais.</p> <p>Com base no perfil de segurança de darunavir/ritonavir, este aumento de exposição ao darunavir na presença da rifabutina não implica um ajuste posológico para darunavir/ritonavir.</p> <p>Com base em modelos farmacocinéticos, esta redução da dose em 75% também é aplicável se os doentes receberem outras doses de rifabutina que não sejam a de 300 mg/dia.</p> <p>A coadministração de darunavir coadministrado com cobicistate e rifabutina não está recomendada.</p> |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>                        |   |   |
|---|---|---|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>  | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>   | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>   |
| <b>ANTINEOPLÁSTICOS</b>   |   |   |
| Dasatinib<br>Nilotinib<br>Vinblastina<br>Vincristina<br><br>Everolímus<br>Irinotecano | Não foi estudado. É expectável que darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antineoplásicos.<br>(Inibição do CYP3A)                     | As concentrações destes medicamentos podem ser aumentadas quando administrados concomitantemente com darunavir potenciado, resultando num potencial aumento dos acontecimentos adversos habitualmente associados a estes medicamentos antineoplásicos. Recomenda-se precaução na associação de um destes agentes antineoplásicos com darunavir potenciado.<br><br>A utilização concomitante de everolímus ou irinotecano e darunavir potenciado não está recomendada. |
| <b>ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS</b>   |   |   |
| Quetiapina  | Não foi estudado. É expectável que darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antipsicóticos.<br>(Inibição do CYP3A)                      | A administração concomitante de darunavir potenciado e quetiapina está contraindicada pois pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina. As concentrações aumentadas de quetiapina podem levar ao coma (ver secção 4.3).   |
| Perfenazina<br>Risperidona<br>Tioridazina<br><br>Lurasidona<br>Pimozida<br>Sertindol  | Não foi estudado. É expectável que darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes antipsicóticos.<br>(Inibição do CYP3A, CYP2D6 e/ou da gp-P) | Pode ser necessária uma redução de dose destes medicamentos, quando coadministrado com darunavir potenciado.<br><br>A administração concomitante de darunavir potenciado e lurasidona, pimozida ou sertindol é contraindicada (ver secção 4.3).   |
| <b>β-BLOQUEADORES</b>   |   |   |
| Carvedilol<br>Metoprolol<br>Timolol   | Não foi estudado. É expectável que darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes β-bloqueadores.<br>(inibição do CYP2D6)                     | Recomenda-se monitorização clínica quando darunavir potenciado é administrado concomitantemente com betabloqueadores. Deve ser considerada uma dose menor de betabloqueador.  |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>  |   |  |
|---|---|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>  | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>   | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>  |
| <b>BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO</b>  |   |  |
| Amlodipina<br>Diltiazem<br>Felodipina<br>Nicardipina<br>Nifedipina<br>Verapamilo  | Não foi estudado. É expectável que darunavir potenciado aumente as concentrações plasmáticas destes bloqueadores dos canais de cálcio. (inibição do CYP3A e/ou CYP2D6).   | Recomenda-se monitorização dos efeitos terapêuticos e reações adversas quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com darunavir potenciado.   |
| <b>CORTICOSTEROIDES</b>   |   |  |
| Corticosteroides principalmente metabolizados pelo CYP3A (incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona) | <p>Fluticasona: num ensaio clínico onde foi administrado a indivíduos saudáveis, ritonavir 100 mg cápsulas, duas vezes ao dia, com 50 µg de propionato de fluticasona intranasal, 4 vezes ao dia e durante 7 dias, as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto os níveis intrínsecos de cortisol diminuíram aproximadamente 86% (intervalo de confiança de 90%, 82-89%). Quando a fluticasona é inalada, é esperado o aumento dos seus efeitos. Efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo a síndrome de Cushing ou supressão suprarrenal, foram notificados em doentes a receber ritonavir e fluticasona inalada ou administrada por via intranasal. Não são ainda conhecidos os efeitos do aumento da exposição sistémica da fluticasona, nos níveis plasmáticos do ritonavir.</p> <p>Outros corticosteroides: interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos podem ser aumentadas com a coadministração de darunavir potenciado, resultando na redução das concentrações de cortisol sérico.</p> | <p>A utilização concomitante de darunavir potenciado 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 suprarrenal.</p> <p>A coadministração com corticosteroides metabolizados pelo CYP3A não é recomendada, exceto se o potencial benefício para o doente for superior ao risco, neste caso os doentes deverão ser monitorizados relativamente aos efeitos sistémicos dos corticosteroides.</p> <p>Devem ser considerados corticoides alternativos menos dependentes do metabolismo do CYP3A, ex.: beclometasona, particularmente para utilização a longo prazo.</p> |
| Dexametasona (sistémica)  | Não foi estudado. A dexametasona pode reduzir a exposição ao darunavir. (indutor do CYP3A)  | A dexametasona deve ser utilizada com precaução quando administrada em associação com darunavir potenciado.  |

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

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b> |   |  |
|--|---|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>                     | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>   | <b>Recomendações para coadministração</b>  |
| Atorvastatina<br>10 mg, uma vez por dia                        | atorvastatina AUC ↑ 3-4 vezes<br>atorvastatina C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 vezes<br>atorvastatina C <sub>máx</sub> ↑ ≈2 vezes<br># darunavir/ritonavir<br><br>atorvastatina AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup><br>atorvastatina C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup><br>atorvastatina C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup><br><sup>Ω</sup> com darunavir/cobicistate 800/150 mg                 | Quando se pretende administrar atorvastatina com darunavir potenciado, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de atorvastatina de 10 mg, uma vez por dia. A dose de atorvastatina poderá ser gradualmente aumentada em função da resposta clínica. |
| Pravastatina<br>40 mg dose única                               | pravastatina AUC ↑ 81% <sup>¶</sup><br>pravastatina C <sub>min</sub> ND<br>pravastatina C <sub>máx</sub> ↑ 63%<br><sup>¶</sup> um aumento até 5 vezes foi verificado num subgrupo limitado de indivíduos  | Quando é necessário administrar pravastatina com darunavir potenciado recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de pravastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.  |
| Rosuvastatina<br>10 mg uma vez por dia                         | rosuvastatina AUC ↑ 48% <sup>  </sup><br>rosuvastatina C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup><br><sup>  </sup> baseado em resultados publicados com darunavir/ritonavir<br><br>rosuvastatina AUC ↑ 93% <sup>§</sup><br>rosuvastatina C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup><br>rosuvastatina C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup><br><sup>§</sup> com darunavir/cobicistate 800/150 mg | Quando é necessário administrar rosuvastatina com darunavir potenciado recomenda-se iniciar com a dose mais baixa de rosuvastatina e titular até ao efeito clínico desejável, enquanto se monitoriza a segurança.  |
| <b>OUTROS AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS</b>                |   |  |
| Lomitapida   | Com base em considerações teóricas, é expectável que darunavir potenciado aumente a exposição da lomitapida quando coadministrado.<br>(Inibição do CYP3A)   | A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).   |
| <b>ANTAGONISTAS DO RECETOR- H<sub>2</sub></b>                  |   |  |
| Ranitidina<br>150 mg, duas vezes por dia                       | # darunavir AUC ↔<br># darunavir C <sub>min</sub> ↔<br># darunavir C <sub>máx</sub> ↔   | Darunavir potenciado, pode ser coadministrado com antagonistas do recetor-H <sub>2</sub> sem necessidade de ajustes posológicos.   |
| <b>IMUNOSSUPRESSORES</b>                                       |   |  |
| Ciclosporina<br>Sirolímus<br>Tacrolímus<br><br>Everolímus      | Não foi estudado. A exposição a estes imunossuppressores aumentará quando estes fármacos são coadministrados com darunavir potenciado.<br>(inibição do CYP3A)   | Deve proceder-se à monitorização dos níveis terapêuticos do fármaco imunossupressor quando ocorrer esta coadministração.<br><br>A administração concomitante de everolímus e darunavir potenciado não está recomendada.                                    |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>               |   |  |
|--|---|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>                                   | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>   | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>  |
| <b>BETA AGONISTAS INALADOS</b>   |   |  |
| Salmeterol   | Não foi estudado. A utilização concomitante de salmeterol e darunavir potenciado pode aumentar a concentração plasmática de salmeterol.   | Não é recomendado o uso concomitante de salmeterol e darunavir potenciado. A associação com salmeterol pode resultar no aumento do risco de acontecimentos adversos cardiovasculares, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.  |
| <b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA A OPIÁCEOS</b>         |   |  |
| Metadona<br>Dose individual com intervalo de 55 mg a 150 mg, uma vez por dia | R(-) metadona AUC ↓ 16%<br>R(-) metadona C <sub>min</sub> ↓ 15%<br>R(-) metadona C <sub>max</sub> ↓ 24%<br><br>Em contraste, darunavir/cobicistate pode aumentar as concentrações plasmáticas da metadona (ver RCM do cobicistate).   | Não são necessários ajustes na dose de metadona, quando for iniciada a coadministração com darunavir potenciado. Contudo, poderá ser necessário ajustes de dose de metadona quando a administração concomitante tiver uma duração mais longa. Assim, recomenda-se monitorização clínica, uma vez que a terapêutica de manutenção poderá ter que ser ajustada, para alguns doentes. |
| Buprenorfina/naloxona<br>8/2 mg–16/4 mg, uma vez por dia                     | buprenorfina AUC ↓ 11%<br>buprenorfina C <sub>min</sub> ↔<br>buprenorfina C <sub>max</sub> ↓ 8%<br>norbuprenorfina AUC ↑ 46%<br>norbuprenorfina C <sub>min</sub> ↑ 71%<br>norbuprenorfina C <sub>max</sub> ↑ 36%<br>naloxona AUC ↔<br>naloxona C <sub>min</sub> ND<br>naloxona C <sub>max</sub> ↔ | Não foi estabelecida a relevância clínica do aumento dos parâmetros farmacocinéticos da norbuprenorfina. O ajuste posológico da buprenorfina poderá não ser necessário quando coadministrada com darunavir potenciado, mas é recomendada uma monitorização clínica cuidadosa dos sinais de toxicidade de opiáceos.   |
| Fentanilo<br>Oxicodona<br>Tramadol   | Com base em considerações teóricas, darunavir potenciado pode aumentar a concentração plasmática destes analgésicos.<br>(Inibição do CYP2D6 e/ou do CYP3A)  | Recomenda-se monitorização clínica quando se administra concomitantemente darunavir potenciado com estes analgésicos.  |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>                                |  |  |
|---|--|--|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>  | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>  | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>  |
| <b>CONTRACETIVOS HORMONAIS</b>  |  |  |
| Drospirenona<br>Etinilestradiol<br>(3 mg/0,02 mg uma vez<br>por dia)                          | drospirenona AUC ↑ 58% <sup>ε</sup><br>drospirenona C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup><br>drospirenona C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>ε</sup><br>etinilestradiol AUC ↓ 30% <sup>ε</sup><br>etinilestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup><br>etinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>ε</sup><br><sup>ε</sup> com darunavir/cobicistate    | Recomenda-se monitorização<br>clínica quando darunavir é<br>administrado<br>concomitantemente com um<br>medicamento contendo<br>drospirenona devido ao<br>potencial para hipercaliemia.  |
| Etinilestradiol<br>Noretisterona<br>35 µg/1 mg, uma vez<br>por dia                            | etinilestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup><br>etinilestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup><br>etinilestradiol C <sub>máx</sub> ↓ 32% <sup>β</sup><br>noretisterona AUC ↓ 14% <sup>β</sup><br>noretisterona C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup><br>noretisterona C <sub>máx</sub> ↔ <sup>β</sup><br><sup>β</sup> com darunavir/ritonavir | Devem utilizar-se medidas<br>contracetivas alternativas ou<br>adicionais quando se<br>coadministram contracetivos<br>contendo estrogénios com<br>darunavir potenciado. Doentes<br>a utilizar estrogénios como<br>terapêutica hormonal de<br>substituição devem ser<br>monitorizados para deteção de<br>sinais de deficiência de<br>estrogénios.  |
| <b>ANTAGONISTA OPIOIDE</b>  |  |  |
| Naloxegol   | Não foi estudado.  | A coadministração de<br>darunavir potenciado e<br>naloxegol é contraindicada.  |
| <b>INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE DE TIPO 5 (PDE-5)</b>  |  |  |
| Para o tratamento da<br>disfunção erétil<br>Avanafil<br>Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil | Num ensaio de interação <sup>#</sup> , observou-se<br>uma exposição sistémica comparável ao<br>sildenafil após a administração de uma<br>dose única de 100 mg de sildenafil<br>isoladamente e de uma dose única de<br>25 mg de sildenafil coadministrada com<br>darunavir com uma dose baixa de<br>ritonavir.                              | A combinação de avanafil e<br>darunavir potenciado está<br>contraindicada (ver secção<br>4.3).<br>Recomenda-se precaução ao<br>utilizar outros inibidores da<br>fosfodiesterase de tipo 5, para<br>o tratamento da disfunção<br>erétil, concomitantemente com<br>darunavir potenciado. Caso<br>esteja indicada a utilização<br>concomitante de darunavir<br>potenciado, com sildenafil,<br>vardenafil ou tadalafil,<br>recomenda-se a administração<br>de sildenafil numa dose única<br>máxima de 25 mg em<br>48 horas, vardenafil numa<br>dose única máxima de 2,5 mg<br>dose em 72 horas ou tadalafil<br>numa dose única máxima de<br>10 mg em 72 horas. |

| <b>INTERAÇÕES E DOSES RECOMENDADAS COM OUTROS MEDICAMENTOS</b>                            |   |   |
|---|---|---|
| <b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>  | <b>Interação<br/>Alteração geométrica média (%)</b>   | <b>Recomendações para<br/>coadministração</b>   |
| <p>Para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar</p> <p>Sildenafil<br/>Tadalafil</p> | <p>Não foi estudado. A utilização de sildenafil ou tadalafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar concomitantemente com darunavir potenciado, pode aumentar a concentração plasmática de sildenafil ou tadalafil.<br/>(inibição do CYP3A)</p> | <p>Não foi estabelecida uma dose segura e eficaz de sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar administrado em associação com darunavir potenciado. Há um potencial para o aumento de acontecimentos adversos associados ao sildenafil (incluindo perturbações visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope). Portanto, é contraindicada a administração de darunavir potenciado e sildenafil, quando usado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3). Não é recomendada a administração de tadalafil, para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, em associação com darunavir potenciado.</p> |
| <b>INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES</b>   |   |   |
| <p>Omeprazol<br/>20 mg, uma vez por dia</p>   | <p># darunavir AUC ↔<br/># darunavir C<sub>min</sub> ↔<br/># darunavir C<sub>máx</sub> ↔</p>  | <p>Darunavir potenciado, pode ser coadministrado com inibidores da bomba de protões sem necessidade de ajustes posológicos.</p>   |



## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

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

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

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

### Amamentação

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

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

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

### Fertilidade

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

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

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

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Sumário do perfil de segurança

Durante o programa de desenvolvimento clínico (N=2613 indivíduos previamente tratados que iniciaram a terapêutica com darunavir/ritonavir 600/100 mg, duas vezes por dia), 51,3% dos indivíduos tiveram pelo menos uma reação adversa. O tempo de tratamento total médio foi 95,3 semanas. As reações adversas mais frequentemente relatadas nos ensaios clínicos e como notificações espontâneas são diarreia, náuseas, erupção cutânea, cefaleia e vômitos. As reações adversas graves mais frequentes são falência renal aguda, enfarte do miocárdio, síndrome inflamatória de reativação imunológica, trombocitopenia, osteonecrose, diarreia, hepatite e pirexia.

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

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

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

#### Tabela de reações adversas

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

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

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

|   |  |
|---|--|
| Pouco frequentes  | letargia, parestesia, hipoestesia, disgeusia, perturbação da atenção, falta de memória, sonolência   |
| Raros   | síncope, convulsões, ageusia, perturbação do ritmo de sono   |
| <i>Afeções oculares</i>   |  |
| Pouco frequentes  | hiperemia conjuntival, olho seco   |
| Raros   | perturbação visual   |
| <i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>                           |  |
| Pouco frequentes  | vertigens  |
| <i>Cardiopatias</i>   |  |
| Pouco frequentes  | enfarte do miocárdio, angina de peito, prolongamento do intervalo QT, taquicardia  |
| Raros   | enfarte agudo do miocárdio, bradicardia sinusal, palpitações   |
| <i>Vasculopatias</i>  |  |
| Pouco frequentes  | hipertensão, rubor   |
| <i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>           |  |
| Pouco frequentes  | dispneia, tosse, epistaxis, irritação na garganta  |
| Raros   | rinorreia  |
| <i>Doenças gastrointestinais</i>                                  |  |
| Muito frequentes  | diarreia   |
| Frequentes  | vômitos, náuseas, dor abdominal, aumento da amilase sanguínea, dispepsia, distensão abdominal, flatulência   |
| Pouco frequentes  | pancreatite, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, estomatite aftosa, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto abdominal, obstipação, aumento da lipase, eructação, disestesia oral   |
| Raros   | estomatite, hematemese, queilite, lábio seco, língua saburrosa   |
| <i>Afeções hepatobiliares</i>                                     |  |
| Frequentes  | aumento da alanina aminotransferase  |
| Pouco frequentes  | hepatite, hepatite citolítica, esteatose hepática, hepatomegalia, aumento das transaminases, aumento da aspartato aminotransferase, aumento dos níveis sanguíneos da bilirrubina, aumento dos níveis sanguíneos da fosfatase alcalina, aumento da gama-glutamyltransferase |
| <i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>                 |  |
| Frequentes  | erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa e pruriginosa), prurido  |
| Pouco frequentes  | angioedema, erupção cutânea generalizada, dermatite alérgica, urticária, eczema, eritema, hiperidrose, sudorese noturna, alopecia, acne, pele seca, pigmentação ungueal  |
| Raros   | DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dermatite seborreica, lesão da pele, xeroderma  |
| Desconhecido  | necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada   |
| <i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>      |  |
| Pouco frequentes  | mialgia, osteonecrose, espasmos musculares, fraqueza muscular, artralgia, dor nas extremidades, osteoporose, aumento da creatinafosfoquinase sanguínea   |
| Raros   | rigidez musculoesquelética, artrite, rigidez nas articulações  |
| <i>Doenças renais e urinárias</i>                                 |  |
| Pouco frequentes  | insuficiência renal aguda, insuficiência renal, nefrolitíase, aumento da creatinina sanguínea, proteinúria, bilirrubinúria, disúria, noctúria, polaquiúria   |
| Raros   | diminuição da depuração renal da creatinina, nefropatia por cristais <sup>s</sup>  |
| <i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>                      |  |
| Pouco frequentes  | disfunção erétil, ginecomastia   |
| <i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i> |  |
| Frequentes  | astenia, fadiga  |
| Pouco frequentes  | pirexia, dor no peito, edema periférico, mal-estar, sentir-se quente, irritabilidade, dor  |

|       |                                    |
|-------|------------------------------------|
| Raros | arrepios, sensação anormal, xerose |
|-------|------------------------------------|

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

*Reações adversas observadas com darunavir/cobicistate em doentes adultos*

| Classes de Sistemas de Órgãos<br>Categorias de frequência         | Reação adversa  |
|---|---|
| <i>Doenças do sistema imunitário</i>                              |   |
| Frequentes<br>Pouco frequentes                                    | hipersensibilidade (ao fármaco)síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária   |
| <i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>                       |   |
| Frequentes  | anorexia diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia   |
| <i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>                          |   |
| Frequentes  | sonhos anormais   |
| <i>Doenças do sistema nervoso</i>                                 |   |
| Muito frequentes  | cefaleias   |
| <i>Doenças gastrointestinais</i>                                  |   |
| Muito frequentes<br>Frequentes<br>Pouco frequentes                | diarreia, náuseas<br>vômitos, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, flatulência, aumento das enzimas pancreáticas<br>pancreatite aguda   |
| <i>Afeções hepatobiliares</i>                                     |   |
| Frequentes<br>Pouco frequentes                                    | aumento das enzimas hepáticas<br>hepatite*, hepatite citolítica*  |
| <i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>                 |   |
| Muito frequentes<br>Frequentes<br>Raros<br>Desconhecido           | erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa, pruriginosa, generalizada e dermatite alérgica)<br>angioedema, prurido, urticária<br>reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos*, síndrome de Stevens-Johnson*<br>necrólise epidérmica tóxica*, pustulose exantematosa aguda generalizada* |
| <i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>      |   |
| Frequentes<br>Pouco frequentes                                    | mialgia<br>osteonecrose*  |
| <i>Doenças renais e urinárias</i>                                 |   |
| Raros   | nefropatia por cristais*§   |
| <i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>                      |   |
| Pouco frequentes  | ginecomastia*   |
| <i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i> |   |
| Frequentes<br>Pouco frequentes                                    | fadiga<br>astenia   |
| <i>Exames complementares de diagnóstico</i>                       |   |
| Frequentes  | Aumento da creatinina sanguínea   |

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

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

## Descrição de reações adversas selecionadas

### *Erupção cutânea*

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

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

### *Parâmetros metabólicos*

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

### *Alterações musculoesqueléticas*

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

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

### *Síndrome inflamatória de reativação imunológica*

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

### *Sangramento em doentes hemofílicos*

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

## População pediátrica

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

- 80 doentes pediátricos previamente submetidos a TAR para o VIH-1, com idades entre os 6 e os 17 anos e com, pelo menos, 20 kg de peso corporal, que receberam tratamento com darunavir comprimidos com uma baixa dose de ritonavir, duas vezes por dia, em associação com outros agentes antirretrovirais.

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

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

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

#### Outras populações especiais

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

De entre 1.968 doentes previamente submetidos a terapêutica tratados com darunavir, coadministrado com ritonavir, 600/100 mg, duas vezes ao dia, 236 estavam coinfectados com hepatite B ou C. Doentes coinfectados têm maior probabilidade de ter elevação das transaminases hepáticas, quer no início, quer durante o tratamento, do que os doentes sem hepatite viral crónica (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## **4.9 Sobredosagem**

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

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para administração sistémica, inibidores. Código ATC: J05AE10.

#### Mecanismo de ação

O darunavir é um inibidor da dimerização e da atividade catalítica da protease do VIH-1 ( $K_D$  de 4.5 x

10<sup>-12</sup>M). Inibe seletivamente a clivagem das poliproteínas do VIH, codificadas pelas poliproteínas Gag e Pol, em células infetadas pelo vírus, prevenindo assim a formação de partículas víricas infecciosas maduras.

#### Atividade antiviral *in vitro*

O darunavir demonstra atividade contra estirpes laboratoriais e isolados clínicos de VIH-1 e estirpes laboratoriais de VIH-2 em linhas de linfócitos T com infeção aguda, células mononucleares de sangue periférico humano e monócitos/macrófagos humanos, apresentando valores medianos de CE<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.

#### Resistência

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup> Listas IAS-USA

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

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

| GS-US-216-130<br>Semana 48 |   |  |
|----------------------------|---|--|
|                            | Sem tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia<br>N=295 | Com tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia<br>N=18 |
| indinavir                  | 0/8   | 0/7  |
| lopinavir                  | 0/8   | 0/7  |
| saquinavir                 | 0/8   | 0/7  |
| tipranavir                 | 0/8   | 0/7  |

<sup>a</sup> As falências virológicas foram definidas como: nunca suprimido: redução do ARN do VIH-1 <1 log<sub>10</sub> confirmada desde o valor basal e ≥50 cópias/ml na semana 8; reativação: ARN do VIH-1 <50 cópias / ml, seguido de ARN do VIH-1 ≥ 400 cópias/ml confirmado ou aumento desde o valor mais baixo do ARN do VIH-1 > 1 log<sub>10</sub> confirmado; descontinuações com ARN do VIH-1 ≥ 400 cópias / ml na última visita

<sup>b</sup> Listas IAS-USA

<sup>c</sup> No GS-US216-130, o fenótipo basal não estava disponível.

### Resistência cruzada

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

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

### Resultados clínicos

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

### Doentes adultos

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

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

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

| GS-US-216-130                            |   |  |   |
|--|---|--|---|
| <i>Resultados à semana 48</i>            | Sem tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO<br>N=295 | Com tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO<br>N=18 | Todos os indivíduos darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO<br>N=313 |
| ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml <sup>a</sup> | 245 (83,1%)   | 8 (44,4%)  | 253 (80,8%)   |

|  | GS-US-216-130   |  |   |
|--|---|--|---|
| <i>Resultados à semana 48</i>  | Sem tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO<br>N=295 | Com tratamento antirretroviral prévio darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO<br>N=18 | Todos os indivíduos darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez por dia + RBO<br>N=313 |
| Mediana do log do ARN do VIH-1 em relação aos valores basais (log <sub>10</sub> cópias/ml) | -3,01   | -2,39  | -2,97   |
| Mediana da variação do número de células CD4+ em relação aos valores basais <sup>b</sup>   | +174  | +102   | +170  |

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

<sup>b</sup> Última observação feita no seguimento da imputação

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

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

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

| Resultados   | ARTEMIS  |   |  |  |   |  |
|--|--|---|--|--|---|--|
|  | Semana 48 <sup>a</sup>                                   |   |  | Semana 96 <sup>b</sup>                                   |   |  |
|  | Darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia<br>N=343 | Lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia<br>N=346 | Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença) | Darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia<br>N=343 | Lopinavir/ritonavir 800/200 mg por dia<br>N=346 | Diferença no tratamento (IC de 95% da diferença) |
| ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml <sup>c</sup><br>Todos os doentes | 83,7%<br>(287)   | 78,3%<br>(271)                                  | 5,3%<br>(-0,5; 11,2) <sup>d</sup>                | 79,0%<br>(271)   | 70,8%<br>(245)                                  | 8,2%<br>(1,7; 14,7) <sup>d</sup>                 |
| Valores iniciais ARN do VIH < 100.000                        | 85,8%<br>(194/226)                                       | 84,5%<br>(191/226)                              | 1,3%<br>(-5,2; 7,9) <sup>d</sup>                 | 80,5%<br>(182/226)                                       | 75,2%<br>(170/226)                              | 5,3%<br>(-2,3; 13,0) <sup>d</sup>                |
| Valores iniciais ARN do VIH ≥ 100.000                        | 79,5%<br>(93/117)  | 66,7%<br>(80/120)                               | 12,8%<br>(1,6; 24,1) <sup>d</sup>                | 76,1%<br>(89/117)  | 62,5%<br>(75/120)                               | 13,6%<br>(1,9; 25,3) <sup>d</sup>                |
| Valores iniciais Número de células CD4+ < 200                | 79,4%<br>(112/141)                                       | 70,3%<br>(104/148)                              | 9,2%<br>(-0,8; 19,2) <sup>d</sup>                | 78,7%<br>(111/141)                                       | 64,9%<br>(96/148)                               | 13,9%<br>(3,5; 24,2) <sup>d</sup>                |

| Resultados  | ARTEMIS  |   |   |  |   |   |
|---|--|---|---|--|---|---|
|   | Semana 48 <sup>a</sup>   |   |   | Semana 96 <sup>b</sup>   |   |   |
|   | Darunavir/ritonavir<br>800/100 mg,<br>uma vez por dia<br>N=343 | Lopinavir/ritonavir<br>800/200 mg<br>por dia<br>N=346 | Diferença no tratamento<br>(IC de 95% da diferença) | Darunavir/ritonavir<br>800/100 mg,<br>uma vez por dia<br>N=343 | Lopinavir/ritonavir<br>800/200 mg<br>por dia<br>N=346 | Diferença no tratamento<br>(IC de 95% da diferença) |
| Valores iniciais<br>Número de células CD4+<br>≥ 200   | 86,6%<br>(175/202)   | 84,3%<br>(167/198)                                    | 2,3%<br>(-4,6; 9,2) <sup>d</sup>                    | 79,2%<br>(160/202)   | 75,3%<br>(149/198)                                    | 4,0%<br>(-4,3; 12,2) <sup>d</sup>                   |
| Mediana da variação do número de células CD4+ em relação aos valores iniciais (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup> | 137  | 141   |   | 171  | 188   |   |

<sup>a</sup> Dados baseados na análise às 48 semanas

<sup>b</sup> Dados baseados na análise às 96 semanas

<sup>c</sup> Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR (TLOVR - tempo até à perda de resposta virológica).

<sup>d</sup> Baseada numa aproximação normal à diferença na % de resposta

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

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

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

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

| ODIN   |  |   |   |
|--|--|---|---|
| Resultados   | Darunavir/ritonavir<br>800/100 mg, uma vez<br>por dia + OBR<br>N=294 | Darunavir/ritonavir<br>600/100 mg, duas<br>vezes por dia + OBR<br>N=296 | Diferença no<br>tratamento<br>(IC de 95% da<br>diferença) |
| ARN do<br>VIH-1 < 50 cópias/ml <sup>a</sup>        | 72,1% (212)  | 70,9% (210)   | 1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>                             |
| Valores iniciais de<br>ARN do VIH-1<br>(cópias/ml) |  |   |   |
| < 100.000  | 77,6% (198/255)  | 73,2% (194/265)   | 4,4% (-3,0; 11,9)   |
| ≥ 100.000  | 35,9% (14/39)  | 51,6% (16/31)   | -15,7% (-39,2; 7,7)                                       |
| Valores iniciais do<br>número de células           |  |   |   |

| ODIN  |  |   |   |
|---|--|---|---|
| <i>Resultados</i>   | Darunavir/ritonavir<br>800/100 mg, uma vez<br>por dia + OBR<br>N=294 | Darunavir/ritonavir<br>600/100 mg, duas<br>vezes por dia + OBR<br>N=296 | Diferença no<br>tratamento<br>(IC de 95% da<br>diferença) |
| CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /L)   |  |   |   |
| ≥ 100   | 75,1% (184/245)  | 72,5% (187/258)   | 2,6% (-5,1; 10,3)   |
| < 100   | 57,1% (28/49)  | 60,5% (23/38)   | -3,4% (-24,5; 17,8)                                       |
| Com subtipo VIH-1   |  |   |   |
| Tipo B  | 70,4% (126/179)  | 64,3% (128/199)   | 6,1% (-3,4; 15,6)   |
| Tipo AE   | 90,5% (38/42)  | 91,2% (31/34)   | -0,7% (-14,0; 12,6)                                       |
| Tipo C  | 72,7% (32/44)  | 78,8% (26/33)   | -6,1% (-2,6; 13,7)  |
| Outros <sup>c</sup>   | 55,2% (16/29)  | 83,3% (25/30)   | -28,2% (-51,0; -5,3)                                      |
| Média da variação do<br>número de células<br>CD4+ em relação aos<br>valores iniciais<br>(x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup> | 108  | 112   | -5 <sup>d</sup> (-25; 16)                                 |

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

<sup>b</sup> Baseada numa aproximação normal da diferença na % de resposta

<sup>c</sup> Subtipos A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF e CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Diferença nas médias

<sup>e</sup> Última observação feita no seguimento da imputação

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

Darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em doentes previamente submetidos a TAR, não deve ser usado em doentes com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs) ou ARN de VIH-1 ≥ 100.000 cópias/ml ou número de células CD4+ < 100 células x 10<sup>6</sup>/L (ver secções 4.2 e 4.4). Dados limitados estão disponíveis para doentes com VIH-1 de subtipo diferente de B.

### Doentes pediátricos

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

**DIONE** é um ensaio aberto de Fase II, que avaliou a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de darunavir com uma baixa dose de ritonavir em 12 doentes pediátricos infetados por VIH-1 sem TAR prévia, com idades entre os 12 e menos de 18 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg. Estes doentes receberam darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia, em combinação com outros agentes antirretrovirais. A resposta virológica foi definida como uma diminuição da carga viral plasmática, ARN do VIH-1, de pelo menos 1,0 log<sub>10</sub> em relação aos valores no nível basal.

| DIONE  |                             |
|--|-----------------------------|
| <i>Resultados à semana 48</i>  | Darunavir/ritonavir<br>N=12 |
| ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml <sup>a</sup>   | 83,3% (10)                  |
| Alteração da percentagem de linfócitos CD4+ em relação aos valores do nível basal <sup>b</sup>     | 14                          |
| Alteração média do número de linfócitos CD4+ em relação aos valores no nível basal <sup>b</sup>    | 221                         |
| Diminuição ≥ 1,0 log <sub>10</sub> em relação aos valores de carga viral plasmática no 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 suspenderam prematuramente o tratamento é imputada uma alteração igual a 0.

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

| <b>Resultado virológico em adolescentes previamente tratados com TAR, virologicamente suprimidos à semana 48</b> |  |
|--|--|
| GS-US-216-0128   |  |
| Resultados à semana 48   | Darunavir/cobicistate + pelo menos 2 NRTIs (N=7) |
| ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml de acordo com a abordagem resumo da FDA  | 85,7% (6)  |
| Mediana da variação da percentagem de linfócitos CD4+ em relação aos valores iniciais <sup>a</sup>               | -6,1%  |
| Mediana da variação do número de linfócitos CD4+ em relação aos valores iniciais <sup>a</sup>                    | -342 células/mm <sup>3</sup>                     |

<sup>a</sup> Sem imputação (dados observados).

Para resultados adicionais de ensaios clínicos obtidos em doentes adultos e pediátricos submetidos previamente a TAR, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Darunavir Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg ou 600 mg comprimidos.

#### *Gravidez e pós-parto*

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Avaliaram-se as propriedades farmacocinéticas do darunavir, coadministrado com cobicistate ou ritonavir, em voluntários saudáveis adultos e em doentes infetados por VIH-1. A exposição ao darunavir foi maior nos doentes infetados por VIH-1 do que em indivíduos saudáveis. O aumento da exposição ao darunavir em doentes infetados por VIH-1 comparativamente com indivíduos saudáveis poderá ser explicado pela presença de concentrações mais elevadas da  $\alpha_1$  glicoproteína ácida (AGPA) em doentes com infeção por VIH-1, resultando numa maior ligação do darunavir à AAG plasmática, e consequentemente, em maiores concentrações plasmáticas.

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

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

### Absorção

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

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

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

### Distribuição

A ligação do darunavir às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%. O darunavir liga-se principalmente à  $\alpha$ 1 glicoproteína ácida plasmática.

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

### Biotransformação

As experiências *in vitro* com 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 ao fármaco original. Foram identificados pelo menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir no homem; todos estes metabolitos revelaram uma atividade pelo menos 10 vezes inferior à atividade do darunavir contra o VIH de tipo selvagem.

### Eliminação

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

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

### Populações Especiais

#### *População pediátrica*

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

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

dia (ver secção 4.2).

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

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

A farmacocinética do darunavir em combinação com ritonavir administrado uma vez por dia em 10 doentes pediátricos com experiência prévia em TAR, com idades entre os 3 e < 6 anos e com peso corporal de 14 a < 20 kg, mostrou que doses em função do peso corporal, originaram uma exposição de darunavir comparável à atingida nos adultos que receberam darunavir/ritonavir 800/100 mg, uma vez por dia (ver secção 4.2). Além disso, a modelagem farmacocinética e a simulação de exposições a darunavir em doentes pediátricos, em idades compreendidas entre os 3 e < 18 anos, confirmaram as exposições a darunavir conforme observado nos estudos clínicos e, permitiram a identificação dos regimes posológicos de darunavir/ritonavir, uma vez por dia, em função do peso corporal, para doentes pediátricos com pelo menos 15 kg de peso corporal, quer sem experiência prévia em TAR ou com experiência prévia em TAR sem mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs)\* e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de linfócitos CD4+  $\geq 100$  células x10<sup>6</sup>/L (ver secção 4.2).

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

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

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

|                                       | <b>Adultos no Estudo<br/>GS-US-216-0130,<br/>semana 24<br/>(Referência)<sup>a</sup><br/>Média (%CV)<br/>GLSM</b> | <b>Adolescentes no Estudo<br/>GS-US-216-0128, day 10<br/>(Teste)<sup>b</sup><br/>Média (%CV)<br/>GLSM</b> | <b>Relação GLSM<br/>(IC 90%)<br/>(Teste/Referência)<br/>a)</b> |
|---------------------------------------|--|---|--|
| C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup> | 32,8 (289,4)<br>17,2 <sup>e</sup>  | 28,3 (157,2)<br>22,0 <sup>e</sup>   | 1,28 (0,51-3,22)   |

<sup>a</sup> Dados de PK intensiva da semana 24 de indivíduos que receberam DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>b</sup> Dados de PK intensiva do dia 10 de indivíduos que receberam DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>c</sup> N=59 para AUC<sub>tau</sub> e C<sub>tau</sub>.

<sup>d</sup> A concentração na pré-dose (0 horas) foi utilizada como substituto para a concentração às 24 horas para efeitos de estimativa da AUC<sub>tau</sub> e C<sub>tau</sub> no Estudo GS-US-216-0128.

<sup>e</sup> N=57 e N=5 para GLSM da C<sub>tau</sub> no Estudo GS-US-216-0130 e no Estudo GS-US-216-0128, respetivamente.

### *Idosos*

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

### *Sexo*

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

### *Compromisso renal*

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

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

### *Compromisso hepático*

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

### *Gravidez e pós-parto*

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

| <b>Resultados farmacocinéticos de darunavir total após administração de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia como parte de um regime antirretrovírico, durante o segundo trimestre de gravidez, o terceiro trimestre de gravidez e o pós-parto</b> |   |  |  |
|---|---|--|--|
| <b>Farmacocinética de darunavir total (média ± Desvio Padrão)</b>   | <b>Segundo trimestre de gravidez (n=12)<sup>a</sup></b> | <b>Terceiro trimestre de gravidez (n=12)</b> | <b>Pós-parto (6-12 semanas) (n=12)</b> |
| $C_{max}$ , ng/ml   | 4668 ± 1097   | 5328 ± 1631                                  | 6659 ± 2364                            |
| AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml  | 39370 ± 9597  | 45880 ± 17360                                | 58890 ± 26340                          |
| $C_{min}$ , ng/ml   | 1922 ± 825  | 2661 ± 1269                                  | 2851 ± 2216                            |

<sup>a</sup> n=11 para AUC<sub>12h</sub>

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

Em mulheres a receber darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intraindividuais de  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> e  $C_{min}$  para darunavir total foram 28%, 26% e 26% inferiores, respetivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> e  $C_{min}$  para darunavir total foram 18%, 16% inferiores e 2% superiores, respetivamente, em comparação com pós-parto.

Em mulheres a receber darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia durante o segundo trimestre de gravidez, os valores médios intraindividuais de  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> e  $C_{min}$  para darunavir total foram 33%, 31% e 30% inferiores, respetivamente, em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> e  $C_{min}$  para darunavir total foram 29%, 32% e 50% inferior, respetivamente, em comparação com pós-parto.

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

| <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  | 4340 ± 1616                                | 4910 ± 970                                  | 7918 ± 2199                           |
| AUC <sub>24h</sub> , ng.h/mL   | 47293 ± 19058                              | 47991 ± 9879                                | 99613 ± 34862                         |
| $C_{min}$ , ng/mL  | 168 ± 149                                  | 184 ± 99                                    | 1538 ± 1344                           |

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

O potencial de carcinogenicidade do darunavir foi avaliado através da administração por intubação oral em ratinhos e ratos até 104 semanas. Foram administradas doses diárias de 150, 450 e 1.000 mg/kg aos ratinhos e de 50, 150 e 500 mg/kg aos ratos. Foram observados aumentos,

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

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Sílica coloidal anidra  
Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Amidoglicolato de sódio  
Hipromelose  
Estearato de magnésio

#### Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Talco

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Darunavir Viatris 400 mg comprimidos revestidos por película

3 anos

Prazo de validade em uso após a primeira abertura do frasco: 100 dias.

#### Darunavir Viatris 800 mg comprimidos revestidos por película

3 anos

Prazo de validade em uso após a primeira abertura do frasco: 90 dias.

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

##### Darunavir Viatriis 400 mg comprimidos revestidos por película

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

##### Darunavir Viatriis 800 mg comprimidos revestidos por película

##### Embalagem blister de PVC/PE/PVDC-Al

Não conservar acima de 25°C.

##### Embalagem blister de PVC/Al/OPA-Al formado a frio

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

##### Embalagem com frasco de HDPE

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

##### Darunavir Viatriis 400 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem blister de PVC/PE/PVDC-Al contendo 30 e 60 comprimidos e 60x1 comprimidos.

Embalagem blister de PVC/Al/OPA-Al termoformada contendo 30 e 60 comprimidos e 60x1 comprimidos.

Embalagem com frasco de HDPE com tampa de rosca de PP contendo 60 e 100 comprimidos.

##### Darunavir Viatriis 800 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem blister de PVC/PE/PVDC-Al contendo 30 comprimidos e 30x1 comprimidos.

Embalagem blister de PVC/Al/OPA-Al termoformada contendo 30 comprimidos e 30x1 comprimidos.

Embalagem com frasco de HDPE com tampa de rosca de PP contendo 30, 60, 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

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

##### Darunavir Viatriis 400 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1140/022

EU/1/16/1140/023

EU/1/16/1140/024

EU/1/16/1140/025

EU/1/16/1140/026

EU/1/16/1140/027  
EU/1/16/1140/028  
EU/1/16/1140/029

Darunavir Viartis 800 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1140/039  
EU/1/16/1140/040  
EU/1/16/1140/041  
EU/1/16/1140/042  
EU/1/16/1140/043  
EU/1/16/1140/044  
EU/1/16/1140/045

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

Data da primeira autorização: 4 de janeiro de 2017  
Data da última renovação: 16 de setembro de 2021

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom, 2900,  
Hungria

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanda

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Alemanha

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

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

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

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

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM (BLISTERS E FRASCOS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Viatrix 75 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

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

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de darunavir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Cartonagem para blister

480 comprimidos revestidos por película

480 x 1 comprimidos revestidos por película

Cartonagem para frasco

480 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

<Apenas frascos> Uma vez aberto, utilizar no prazo de 100 dias

[Apenas na cartonagem:]

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

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1140/001  
EU/1/16/1140/002  
EU/1/16/1140/003  
EU/1/16/1140/004  
EU/1/16/1140/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. Informação EM BRAILLE (apenas aplicável à embalagem exterior)**

Darunavir Viatris 75 mg

**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**

Darunavir Viatriis 75 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

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

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de darunavir.

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

Comprimido revestido por película

480 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Após a primeira abertura utilizar dentro de 100 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1140/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE (apenas aplicável à embalagem exterior)**

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

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

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Viatrix 75 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM (BLISTERS E FRASCOS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Viatrix 150 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

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

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de darunavir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Cartonagem para blister

240 comprimidos revestidos por película

240 x 1 comprimidos revestidos por película

Cartonagem para frasco

60 comprimidos revestidos por película

240 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

&lt;Apenas frascos&gt; Uma vez aberto, utilizar no prazo de 100 dias

[Apenas na cartonagem:]

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1140/006  
EU/1/16/1140/007  
EU/1/16/1140/008  
EU/1/16/1140/009  
EU/1/16/1140/010  
EU/1/16/1140/011

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

Darunavir Viatrix 150 mg

**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**

Darunavir Viatris 150 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de darunavir.

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

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película  
240 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Após a primeira abertura utilizar dentro de 100 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1140/010  
EU/1/16/1140/011

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**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**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Viartis 150 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM (BLISTERS E FRASCOS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Viatrix 300 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de darunavir.

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

Comprimido revestido por película

**Cartonagem para blister**

30 comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

120 comprimidos revestidos por película

120 x 1 comprimidos revestidos por película

**Cartonagem para frasco**

30 comprimidos revestidos por película

120 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

&lt;Apenas frascos&gt; Uma vez aberto, utilizar no prazo de 100 dias

[Apenas na cartonagem:]

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1140/012  
EU/1/16/1140/013  
EU/1/16/1140/014  
EU/1/16/1140/015  
EU/1/16/1140/016  
EU/1/16/1140/017  
EU/1/16/1140/018  
EU/1/16/1140/019  
EU/1/16/1140/020  
EU/1/16/1140/021

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

Darunavir Viatrix 300 mg

**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**

Darunavir Viatris 300 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

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

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de darunavir.

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

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película  
120 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP  
Após a primeira abertura utilizar dentro de 100 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1140/020  
EU/1/16/1140/021

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**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**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Viartis 300 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM (BLISTERS E FRASCOS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Viatrix 400 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de darunavir.

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

Comprimidos revestidos por película

Cartonagem para blister

30 comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

60 x 1 comprimidos revestidos por película

Cartonagem para frasco

60 comprimidos revestidos por película

100 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

&lt;Apenas frascos&gt; Uma vez aberto, utilizar no prazo de 100 dias

[Apenas na cartonagem:]

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1140/022  
EU/1/16/1140/023  
EU/1/16/1140/024  
EU/1/16/1140/025  
EU/1/16/1140/026  
EU/1/16/1140/027  
EU/1/16/1140/028  
EU/1/16/1140/029

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

Darunavir Viatrix 400 mg

**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**

Darunavir Viatriis 400 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de darunavir.

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

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película

100 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Após a primeira abertura utilizar dentro de 100 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1140/028  
EU/1/16/1140/029

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**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**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Viartis 400 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM (BLISTERS E FRASCOS)**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Viatriis 600 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

#### **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de darunavir.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

##### **Cartonagem para blister**

30 comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

60 x 1 comprimidos revestidos por película

##### **Cartonagem para frasco**

30 comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

#### **5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

&lt;Apenas frascos&gt; Uma vez aberto, utilizar no prazo de 100 dias

[Apenas na cartonagem:]

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1140/030  
EU/1/16/1140/031  
EU/1/16/1140/032  
EU/1/16/1140/033  
EU/1/16/1140/034  
EU/1/16/1140/035  
EU/1/16/1140/036  
EU/1/16/1140/037  
EU/1/16/1140/038

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

Darunavir Viatrix 600 mg

**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**

Darunavir Viatris 600 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de darunavir.

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

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Após a primeira abertura utilizar dentro de 100 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1140/036  
EU/1/16/1140/037  
EU/1/16/1140/038

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**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**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Viatrix 600 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM (BLISTERS E FRASCOS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Viatrix 800 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir.

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

Comprimido revestido por película

Cartonagem para blister

30 comprimidos revestidos por película

30 x 1 comprimidos revestidos por película

Cartonagem para frasco

30 comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

&lt;Apenas frascos&gt; Uma vez aberto, utilizar no prazo de 90 dias

[Apenas na cartonagem:]

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

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

&lt;Apenas embalagem blister de PVC/PE/PVDC-Al&gt;

Não conservar acima de 25 °C.

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1140/039  
EU/1/16/1140/040  
EU/1/16/1140/041  
EU/1/16/1140/042  
EU/1/16/1140/043  
EU/1/16/1140/044  
EU/1/16/1140/045

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

Darunavir Viatrix 800 mg

**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**

Darunavir Viatriis 800 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir.

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

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Após a primeira abertura utilizar dentro de 90 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1140/043  
EU/1/16/1140/044  
EU/1/16/1140/045

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**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**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Darunavir Viartis 800 mg comprimidos revestidos por película  
darunavir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Darunavir Viatris 75 mg comprimidos revestidos por película

darunavir

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

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

**O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Darunavir Viatris e para que é utilizado**

**O que é Darunavir Viatris?**

Darunavir Viatris contém a substância ativa darunavir. Darunavir é um medicamento antirretroviral, utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da protease. Darunavir atua reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo. Desta forma, irá melhorar o seu sistema imunológico e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH.

**Para que é utilizado?**

Darunavir é utilizado no tratamento de adultos e crianças com idade igual ou superior a 3 anos e com, pelo menos, 15 quilogramas de peso corporal infetados pelo VIH e que já utilizaram outros medicamentos antirretrovirais.

Darunavir deve ser administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir e outros medicamentos anti-VIH. O seu médico falará consigo sobre qual será a associação de medicamentos melhor para o seu caso.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Darunavir Viatris**

**Não tome Darunavir Viatris**

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

**Não combine Darunavir Viatris 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.

| <b>Medicamento</b>   | <b>Ação do medicamento</b>  |
|--|---|
| <i>Avanafil</i>  | para tratamento da disfunção erétil   |
| <i>Astemizol</i> ou <i>terfenadina</i>   | para tratamento dos sintomas de alergia   |
| <i>Triazolam</i> e <i>midazolam oral</i> (tomado pela boca)  | para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade   |
| <i>Cisaprida</i>   | para tratamento de algumas perturbações gástricas   |
| <i>Colquicina</i> (se tem problemas nos rins e/ou no fígado)   | para tratamento da gota ou da febre mediterrânica familiar  |
| <i>Lurasidona</i> , <i>pimozida</i> , <i>quetiapina</i> ou <i>sertindol</i>  | para tratamento de perturbações psiquiátricas   |
| <i>Alcaloides da ergotamina</i> , como <i>ergotamina</i> , <i>di-hidroergotamina</i> , <i>ergometrina</i> e <i>metilergonovina</i> | para tratamento da enxaqueca  |
| <i>Amiodarona</i> , <i>bepridilo</i> , <i>dronedarona</i> , <i>ivabradina</i> , <i>quinidina</i> , <i>ranolazina</i>               | para tratamento de certas doenças do coração, por exemplo: batimento cardíaco anormal                   |
| <i>Lovastatina</i> , <i>sinvastatina</i> e <i>lomitapida</i>   | para baixar os níveis de colesterol   |
| <i>Rifampicina</i>   | para o tratamento de algumas infeções como a tuberculose  |
| O medicamento de associação <i>lopinavir/ritonavir</i>   | este medicamento anti-VIH pertence à mesma classe que darunavir   |
| <i>Elbasvir/grazoprevir</i>  | para tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C   |
| <i>Alfuzosina</i>  | para tratamento da próstata aumentada   |
| <i>Sildenafil</i>  | para tratamento da pressão arterial elevada na circulação pulmonar                                      |
| <i>Ticagrelor</i>  | para ajudar a impedir a agregação de plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco |
| <i>Naloxegol</i>   | para tratamento da obstipação induzida por opioides   |
| <i>Dapoxetina</i>  | para tratamento da ejaculação precoce   |
| <i>Domperidona</i>   | para tratamento de náuseas e vómitos  |

Não utilize darunavir em combinação com outros produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

### **Advertências e precauções**

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

Darunavir não é uma cura para a infeção pelo VIH.

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

Os indivíduos a tomar darunavir podem desenvolver uma erupção na pele. Pouco frequentemente uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal. Contacte, por favor, o seu médico sempre que desenvolver uma erupção na pele.

As erupções na pele (geralmente ligeiras ou moderadas) podem ocorrer mais frequentemente nos doentes a tomar darunavir e raltegravir (para infeção por VIH) do que nos doentes a tomar os medicamentos em separado.

### **Informe o seu médico sobre a sua situação ANTES e DURANTE o seu tratamento**

Assegure-se que revê os pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico se já teve **problemas de fígado**, incluindo infecção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar darunavir.
- Informe o seu médico se tem **diabetes**. Darunavir pode aumentar os níveis de açúcar no sangue.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infecção** (por exemplo, inchaço dos nódulos linfáticos e febre). Alguns doentes com infecção pelo VIH avançada e antecedentes de uma infecção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infecção anterior logo após iniciar um tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater as infeções que se encontrem eventualmente presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. Darunavir pode aumentar o risco de hemorragia.
- Informe o seu médico se é alérgico a **sulfonamidas** (ex.: utilizadas para tratar certas infeções).
- Informe o seu médico se notar alguns problemas **musculosqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença nos ossos denominada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). Alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença são a duração da terapêutica antirretroviral combinada, utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave e índice de massa corporal elevado. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, dores (especialmente na anca, joelho e ombro) ou dificuldade nos movimentos. Se notar qualquer destes sintomas, por favor informe o seu médico.

### **Idosos**

Darunavir foi administrado a um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertence a este grupo etário, fale com o seu médico para saber se pode utilizar Darunavir Viatrix.

### **Crianças**

Darunavir não é para ser tomado por crianças com menos de 3 anos de idade ou com peso inferior a 15 quilogramas.

### **Outros medicamentos e Darunavir Viatrix**

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

Existem alguns medicamentos que **não poderá combinar** com darunavir. Estes são mencionados no título “**Não combine Darunavir Viatrix com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.

Na maioria dos casos, darunavir pode ser combinado com outros medicamentos anti-VIH, pertencentes a outra classe de medicamentos [por exemplo: NRTIs (análogos dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), NNRTIs (análogos dos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), antagonistas dos recetores CCR5 e IFs (inibidores da fusão)]. A associação de darunavir com ritonavir não foi testada com todos os IPs (inibidores da protease) e não deve ser utilizado com outros IPs do VIH. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Assim, informe sempre o seu médico se está a tomar outro medicamento anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre que medicamentos podem ser associados.

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

- *Fenobarbital, fenitoína* (para prevenir convulsões)
- *Dexametasona* (corticosteroide)
- *Efavirenz* (infecção pelo VIH)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratamento de algumas infeções como a tuberculose)
- *Saquinavir* (infecção pelo VIH)

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

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenona, timolol, verapamilo* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis deste medicamento podem estar alterados.
- Contracetivos orais à base de estrogénios e terapêutica hormonal de substituição. Darunavir pode reduzir a sua eficácia. Quando utilizado para controlo da natalidade são recomendados métodos contracetivos não hormonais alternativos.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. Darunavir pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de dano muscular. O seu médico avaliará qual o regime mais adequado para baixar os níveis de colesterol para a sua situação específica.
- *Clarithromicina* (antibiótico).
- *Ciclosporina, everolímus, tacrolímus, sirolímus* (para diminuir a ação do seu sistema imunológico) uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidada por parte do seu médico relativamente a efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para tratamento da dependência de opioides)
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma)
- *Arteméter/Lumefantrina* (uma combinação de medicamentos para o tratamento da malária)
- *Dasatinib, irinotecano, everolímus, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratamento do cancro)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar um problema do coração e pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C).
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para tratamento da dor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

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

Informe o seu médico se está a utilizar:

- *Dabigatrano etexilato, edoxabano, varfarina* (para diminuir a coagulação do sangue)
- *Alfentanilo* (analgésico injetável forte e de curta duração utilizado em procedimentos cirúrgicos)
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração)
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar infeções fúngicas).

- O voriconazol deve apenas ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutina* (contra infecções bacterianas)
  - *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
  - *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratamento da depressão e ansiedade)
  - *Maraviroc* (para tratar a infecção pelo VIH)
  - *Metadona* (para tratar a dependência opioide)
  - *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir as convulsões ou para o tratamento de certos tipos de dor no nervo)
  - *Colquicina* (para tratar a gota ou a febre mediterrânica familiar)
  - *Bosentano* (para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
  - *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam quando usado sob a forma de injeção, zolpidem* (agente sedativo)
  - *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condições psiquiátricas).

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

### **Darunavir Viatris com alimentos e bebidas**

Ver a secção 3 “Como tomar Darunavir Viatris”.

### **Gravidez e amamentação**

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar darunavir com ritonavir, a não ser se especificamente recomendado pelo médico. As mulheres grávidas não devem tomar darunavir com cobicistate.

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

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infecção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá, assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso sinta tonturas após tomar darunavir.

### **Darunavir Viatris contém sódio**

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

## **3. Como tomar Darunavir Viatris**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas. Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar Darunavir Viatris e ritonavir sem falar com o seu médico.

Após o tratamento ter sido iniciado, a dose ou a forma de apresentação não devem ser alteradas ou o tratamento não deve ser interrompido sem indicação do seu médico.

### **Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas, que nunca tenham tomado medicamento antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)**

O médico irá determinar qual a dose correta administrada uma vez por dia com base no peso da criança (ver tabela abaixo). Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 800 miligramas de darunavir em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.

O médico informá-lo-á de quantos comprimidos de Darunavir Viatris e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução) que a criança deverá tomar.

| <b>Peso corporal:</b>     | <b>Uma dose de darunavir é</b> | <b>Uma dose de ritonavir<sup>a</sup> é</b> |
|---------------------------|--------------------------------|--|
| entre 15 e 30 quilogramas | 600 miligramas                 | 100 miligramas                             |
| entre 30 e 40 quilogramas | 675 miligramas                 | 100 miligramas                             |
| mais de 40 quilogramas *  | 800 miligramas                 | 100 miligramas                             |

<sup>a</sup> solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro.

**Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)**

O médico irá determinar qual a dose correta com base no peso da criança (ver tabela abaixo). O médico irá determinar qual a dose mais apropriada para a criança, se uma vez por dia, se duas vezes por dia. Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 600 miligramas de darunavir em associação com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia, ou 800 miligramas de darunavir em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.

O médico informá-lo-á de quantos comprimidos de Darunavir Viatris e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução oral) que a criança deverá tomar. Estão disponíveis comprimidos com outras dosagens e o seu médico poderá prescrever uma determinada associação de comprimidos, de modo a ter o regime de doses adequado.

Outras formas deste medicamento podem ser mais apropriadas para crianças: fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Dose duas vezes por dia**

| <b>Peso corporal</b>      | <b>Uma dose é</b>  |
|---------------------------|--|
| entre 15 e 30 quilogramas | 375 mg de darunavir + 50 mg de ritonavir duas vezes por dia  |
| entre 30 e 40 quilogramas | 450 mg de darunavir + 60 mg de ritonavir duas vezes por dia  |
| mais de 40 quilogramas *  | 600 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir duas vezes por dia |

\* Para crianças com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, o médico da sua criança irá determinar se Darunavir Viatris 800 miligramas, uma vez ao dia, pode ser utilizado. Esta administração não pode ser efetuada com os comprimidos de 75 mg. Existem outras dosagens disponíveis de Darunavir Viatris.

**Dose uma vez por dia**

| <b>Peso corporal:</b>     | <b>Uma dose de darunavir é</b> | <b>Uma dose de ritonavir<sup>a</sup> é</b> |
|---------------------------|--------------------------------|--|
| entre 15 e 30 quilogramas | 600 miligramas                 | 100 miligramas                             |
| entre 30 e 40 quilogramas | 675 miligramas                 | 100 miligramas                             |
| mais de 40 quilogramas    | 800 miligramas                 | 100 miligramas                             |

<sup>a</sup> solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

**Instruções para crianças**

- A criança tem de tomar sempre darunavir em conjunto com ritonavir. Darunavir não atua adequadamente sem o ritonavir.
- A criança deve tomar as doses apropriadas de darunavir e ritonavir, duas vezes por dia ou uma vez por dia. Se darunavir for prescrito duas vezes por dia, a criança deve tomar uma dose de manhã e uma dose ao final da tarde. O médico da sua criança irá determinar qual a dose mais apropriada.
- A criança deve tomar darunavir com alimentos. Darunavir não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimento não é importante.  
A criança deve engolir os comprimidos com uma bebida, por exemplo, água ou leite.

**Dose para os adultos que não tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)**

Necessitará de uma dose diferente de darunavir que não pode ser administrada com estes comprimidos de 75 miligramas. Encontram-se disponíveis outras doses de Darunavir Viatris.

**Dose para os adultos que tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)**

A dose é:

- 600 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 300 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 600 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia.
- OU
- 800 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 400 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 800 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir uma vez por dia. Darunavir Viatris comprimidos de 400 miligramas e 800 miligramas são usados apenas para obter o regime de dose diária de 800 miligramas.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

**Instruções para os adultos**

- Tome sempre darunavir em conjunto com ritonavir. Darunavir não atua adequadamente sem ritonavir.
- De manhã tome 600 miligramas de darunavir com 100 miligramas de ritonavir.
- Ao final da tarde tome 600 miligramas de darunavir com 100 miligramas de ritonavir.
- Tome darunavir com alimentos. Darunavir não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimentos não é importante.
- Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo, água ou leite.
- Darunavir Viatris comprimidos a 75 miligramas, a 150 miligramas e suspensão oral a 100 miligramas por mililitro foram desenvolvidos para utilização nas crianças, mas também podem ser utilizados nos adultos nalguns casos.

**Se tomar mais Darunavir Viatris do que deveria**

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

**Caso se tenha esquecido de tomar Darunavir Viatris**

Caso se recorde **no período de 6 horas** deverá tomar os comprimidos imediatamente. Tome sempre o medicamento com ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 6 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

**Se vomitar após tomar Darunavir Viatris e ritonavir**

Se vomitar **até 4 horas** após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de Darunavir Viatris e ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se vomitar **mais de 4 horas** após a toma do medicamento, não necessita de tomar outra dose de Darunavir Viatris e ritonavir até à próxima dose programada.

Contacte o seu médico **se não tiver a certeza** do que fazer, caso se tenha esquecido de tomar uma dose ou se vomitar.

**Não pare de tomar Darunavir Viatris sem falar previamente com o seu médico**

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar darunavir mesmo que se sinta melhor. Fale primeiro com o seu médico.

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

**4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos

lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis**

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de iniciar darunavir, o seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue mais frequentemente, visto que tem uma probabilidade mais elevada de desenvolver problemas de fígado. Fale com o seu médico acerca dos sinais e sintomas dos problemas de fígado. Estes podem incluir coloração amarelada da pele ou da zona branca dos olhos, urina escurecida (da cor do chá), fezes de cor clara (movimentos dos intestinos), náuseas, vómitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa ou dor e desconforto do lado direito por baixo das costelas.

Erupção na pele (mais frequentemente quando usado em associação com raltegravir), comichão. A erupção na pele é geralmente ligeira a moderada. A erupção na pele pode também ser um sintoma de uma situação rara grave. É importante falar com o seu médico se desenvolver erupção na pele. O seu médico irá aconselhá-lo sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com darunavir.

Outros efeitos indesejáveis graves incluem a diabetes (frequentes) e inflamação do pâncreas (pouco frequentes).

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

- diarreia.

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

- vómitos, náuseas, dor ou distensão abdominal, má digestão, gases
- dor de cabeça, cansaço, tonturas, sonolência, dormência, formigueiro ou dor nas mãos ou nos pés, falta de força, dificuldade em adormecer.

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

- dor no peito, alterações no eletrocardiograma, batimento do coração rápido
- sensibilidade da pele diminuída ou anormal, sensação de picadas, falta de atenção, perda de memória, problemas com o seu equilíbrio
- dificuldade em respirar, tosse, hemorragia no nariz, irritação da garganta.
- inflamação do estômago ou boca, azia, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto do abdómen, prisão de ventre, arrotos
- insuficiência renal, pedras (cálculos) no rim, dificuldade em urinar, passagem frequente ou excessiva de urina, às vezes de noite
- urticária, inchaço grave da pele e de outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos), eczema, transpiração excessiva, suores noturnos, perda de cabelo, acne, pele descamativa, coloração das unhas
- dor muscular, câibras ou fraqueza muscular, dor nas extremidades, osteoporose
- diminuição da função da glândula tiroideia. Isto pode ser observado nas análises ao sangue.
- pressão arterial elevada, vermelhidão
- olhos vermelhos ou secos
- febre, inchaço dos membros inferiores devido a retenção de fluidos, mal-estar geral, irritabilidade, dor
- sintomas de infeção, herpes simplex
- disfunção erétil, aumento mamário
- problemas de sono, sonolência, depressão, ansiedade, sonhos anormais, diminuição do desejo sexual

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

- reação chamada DRESS [erupção grave na pele, que pode ser acompanhada de febre, cansaço, inchaço da face ou gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões]
- ataque cardíaco, batimento do coração lento, palpitações
- perturbação visual
- arrepios, sensação anormal
- sensação de confusão ou desorientação, alteração do humor, agitação
- desmaio, convulsões epiléticas, alterações ou perda de paladar
- úlceras na boca, vomitar sangue, inflamação dos lábios, lábios secos, língua saburrosa
- corrimento nasal
- lesões na pele, pele seca
- rigidez nos músculos ou articulações, dor nas articulações com ou sem inflamação
- alterações em determinados valores bioquímicos ou das suas células sanguíneas. Estas podem ser observadas nos resultados das análises ao sangue e/ou à urina. O seu médico irá explicá-las. Exemplos: aumento de alguns glóbulos brancos
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH da mesma família que darunavir. Estes são:

- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram graves.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Darunavir Viatris**

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 EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para os frascos: Uma vez aberto, utilizar no prazo de 100 dias.

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 Darunavir Viatris**

- A substância ativa é o darunavir. Cada comprimido contém 75 miligramas de darunavir.
- Os outros componentes são sílica coloidal anidra, celulose microcristalina, crospovidona, amidoglicolato de sódio, hipromelose, estearato de magnésio. O revestimento por película contém álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio (E171), macrogol e talco.

## Qual o aspeto de Darunavir Viatris e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de 75 mg de Darunavir Viatris são brancos a esbranquiçados, de forma oval, com dois lados curvados, marcados com M numa das faces e DV1 na face oposta.

Os comprimidos revestidos por película de 75 mg de Darunavir Viatris estão disponíveis em embalagens blister contendo 480 comprimidos e em frascos de plástico contendo 480 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Viатris Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

### Fabricantes

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Hungria

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanda

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Alemanha

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viатris CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viатris ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatrix Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: +46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

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

**Outras fontes de informação**

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

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Darunavir Viatris 150 mg comprimidos revestidos por película

darunavir

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

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

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Darunavir Viatris e para que é utilizado**

##### **O que é Darunavir Viatris?**

Darunavir Viatris contém a substância ativa darunavir. Darunavir é um medicamento antirretroviral, utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da protease. Darunavir atua reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo. Desta forma, irá melhorar o seu sistema imunitário e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH.

##### **Para que é utilizado?**

Darunavir é utilizado no tratamento de adultos e crianças com idade igual ou superior a 3 anos e com, pelo menos, 15 quilogramas de peso corporal infetados pelo VIH e que já utilizaram outros medicamentos antirretrovirais.

Darunavir deve ser administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir e outros medicamentos anti-VIH. O seu médico falará consigo sobre qual será a associação de medicamentos melhor para o seu caso.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Darunavir Viatris**

##### **Não tome Darunavir Viatris:**

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

##### **Não combine Darunavir Viatris com qualquer um dos seguintes medicamentos**

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

| <b>Medicamento</b>  | <b>Finalidade do medicamento</b>  |
|---|---|
| <i>Avanafil</i>   | para tratamento da disfunção erétil   |
| <i>Astemizol</i> ou <i>terfenadina</i>  | para tratamento dos sintomas de alergia   |
| <i>Triazolam</i> e <i>midazolam oral</i> (tomado pela boca)   | para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade   |
| <i>Cisaprida</i>  | para tratamento de algumas perturbações gástricas   |
| <i>Colquicina</i> (se tem problemas nos rins e/ou no fígado)  | para tratamento da gota ou da febre mediterrânica familiar  |
| <i>Lurasidona</i> , <i>pimozida</i> , <i>quetiapina</i> ou <i>sertindol</i>   | para tratamento de perturbações psiquiátricas   |
| <i>Alcaloides da cravagem do centeio</i> , como <i>ergotamina</i> , <i>di-hidroergotamina</i> , <i>ergometrina</i> e <i>metilergonovina</i> | para tratamento da enxaqueca  |
| <i>Amiodarona</i> , <i>bepiridilo</i> , <i>dronedarona</i> , <i>ivabradina</i> , <i>quinidina</i> , <i>ranolazina</i>                       | para tratamento de certas doenças do coração, por exemplo, batimento cardíaco anormal                   |
| <i>Lovastatina</i> , <i>sinvastatina</i> e <i>lomitapida</i>  | para baixar os níveis de colesterol   |
| <i>Rifampicina</i>  | para tratamento de algumas infeções, como a tuberculose   |
| O medicamento de associação <i>lopinavir/ritonavir</i>  | este medicamento anti-VIH pertence à mesma classe que darunavir   |
| <i>Elbasvir/grazoprevir</i>   | para tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C   |
| <i>Alfuzosina</i>   | para tratamento da próstata aumentada   |
| <i>Sildenafil</i>   | para tratamento da pressão arterial elevada na circulação pulmonar                                      |
| <i>Ticagrelor</i>   | para ajudar a impedir a agregação de plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco |
| <i>Naloxegol</i>  | para tratamento da obstipação induzida por opioides   |
| <i>Dapoxetina</i>   | para tratamento da ejaculação precoce   |
| <i>Domperidona</i>  | para tratamento de náuseas e vómitos  |

Não utilize darunavir em combinação com outros produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

### **Advertências e precauções**

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

Darunavir não é uma cura para a infeção pelo VIH.

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

Os indivíduos a tomar darunavir podem desenvolver uma erupção na pele. Pouco frequentemente uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal. Contacte o seu médico sempre que desenvolver uma erupção na pele.

As erupções na pele (geralmente ligeiras ou moderadas) podem ocorrer mais frequentemente nos doentes a tomar darunavir e raltegravir (para a infeção pelo VIH) do que nos doentes a tomar os medicamentos em separado.

### **Informe o seu médico sobre a sua situação ANTES e DURANTE o seu tratamento**

Assegure-se de que revê os pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico se já teve **problemas de fígado**, incluindo infecção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar darunavir.
- Informe o seu médico se tem **diabetes**. Darunavir pode aumentar os níveis de açúcar no sangue.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infecção** (por exemplo, inchaço dos nódulos linfáticos e febre). Alguns doentes com infecção pelo VIH avançada e antecedentes de uma infecção oportunista podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação, resultantes de uma infecção anterior, logo após iniciar um tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater as infeções que se encontrem, eventualmente, presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem surgir vários meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas, tais como fraqueza muscular, fraqueza que começa nas mãos e nos pés e avança em direção ao tronco, palpitações, tremor ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para obter o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. Darunavir pode aumentar o risco de hemorragia.
- Informe o seu médico se é **alérgico a sulfonamidas** (ex.: utilizadas para tratar certas infeções).
- Informe o seu médico se notar alguns **problemas musculoesqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença nos ossos denominada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

### Idosos

Darunavir foi administrado a um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertence a este grupo etário, fale com o seu médico para saber se pode utilizar Darunavir Viatris.

### Crianças

Darunavir não se destina a ser utilizado em crianças com menos de 3 anos de idade ou com peso inferior a 15 quilogramas.

### Outros medicamentos e Darunavir Viatris

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

Existem alguns medicamentos que **não poderá combinar** com darunavir. Estes são mencionados sob o título '**Não combine Darunavir Viatris com qualquer um dos seguintes medicamentos:**'

Na maioria dos casos, darunavir pode ser combinado com outros medicamentos anti-VIH, pertencentes a outra classe de medicamentos [por exemplo: NRTIs (análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), NNRTIs (análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), antagonistas dos recetores CCR5 e IFs (inibidores da fusão)]. A associação de darunavir com ritonavir não foi testada com todos os IPs (inibidores da protease) e não deve ser utilizado com outros IPs do VIH. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Assim, informe sempre o seu médico se está a tomar outro medicamento anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre que medicamentos podem ser associados.

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

- *Fenobarbital, fenitoína* (para prevenir convulsões)

- *Dexametasona* (corticosteroide)
- *Efavirenz* (infecção pelo VIH)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratamento de algumas infeções, como a tuberculose)
- *Saquinavir* (infecção pelo VIH).

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

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenona, timolol, verapamilo* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem estar alterados.
- Contracetivos orais à base de estrogénios e terapêutica hormonal de substituição. Darunavir pode reduzir a sua eficácia. Quando utilizado para controlo da natalidade, são recomendados métodos contracetivos não hormonais alternativos.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. Darunavir pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de dano muscular. O seu médico avaliará qual o regime mais adequado para baixar os níveis de colesterol para a sua situação específica.
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Ciclosporina, everolímus, tacrolímus, sirolímus* (para diminuir a ação do seu sistema imunitário), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidada por parte do seu médico relativamente a efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para tratamento da dependência de opíoides)
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma)
- *Arteméter/lumefantrina* (uma combinação de medicamentos para tratamento da malária).
- *Dasatinib, irinotecano, everolímus, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratamento do cancro)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar um problema do coração e pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C)
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para tratamento da dor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

O seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais e poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos, uma vez que os efeitos terapêuticos ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos ou de darunavir 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 duração utilizado em procedimentos cirúrgicos)
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração)
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar infeções fúngicas). O voriconazol deve apenas ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutina* (contra infeções bacterianas)

- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratamento da depressão e ansiedade)
- *Maraviroc* (para tratar a infecção pelo VIH)
- *Metadona* (para tratar a dependência opioide)
- *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir as convulsões ou para tratamento de certos tipos de dor no nervo)
- *Colquicina* (para tratar a gota ou a febre mediterrânica familiar)
- *Bosentano* (para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam quando usado sob a forma de injeção, zolpidem* (agente sedativo)
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condições psiquiátricas).

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

### **Darunavir Viatris com alimentos e bebidas**

Ver a secção 3 ‘Como tomar Darunavir Viatris.

### **Gravidez e amamentação**

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar darunavir com ritonavir, a não ser se especificamente recomendado pelo médico. As mulheres grávidas não devem tomar darunavir com cobicistate.

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

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infecção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá, assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso sinta tonturas após tomar darunavir.

### **Darunavir Viatris contém sódio**

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

## **3. Como tomar Darunavir Viatris**

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

Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar Darunavir Viatris e ritonavir sem falar com o seu médico.

Após o tratamento ter sido iniciado, a dose ou a forma de apresentação não devem ser alteradas ou o tratamento não deve ser interrompido sem indicação do seu médico.

### **Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas, que nunca tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança determinará isto)**

O médico irá determinar qual a dose correta administrada uma vez por dia com base no peso da criança (ver tabela abaixo). Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 800 miligramas de darunavir em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.

O médico informá-lo-á de quantos comprimidos de Darunavir Viatris e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução) que a criança deverá tomar.

| <b>Peso</b>               | <b>Uma dose de darunavir é</b> | <b>Uma dose de ritonavir<sup>a</sup> é</b> |
|---------------------------|--------------------------------|--|
| entre 15 e 30 quilogramas | 600 miligramas                 | 100 miligramas                             |
| entre 30 e 40 quilogramas | 675 miligramas                 | 100 miligramas                             |
| mais de 40 quilogramas    | 800 miligramas                 | 100 miligramas                             |

<sup>a</sup> solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

**Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança determinará isto)**

O médico irá determinar qual a dose correta com base no peso da criança (ver tabela abaixo). O médico irá determinar qual a dose mais apropriada para a criança, se uma vez por dia, se duas vezes por dia. Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 600 miligramas de darunavir em associação com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia, ou 800 miligramas de darunavir em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.

O médico informá-lo-á de quantos comprimidos de Darunavir Viatris e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução oral) que a criança deverá tomar. Estão disponíveis comprimidos com outras dosagens e o seu médico poderá prescrever uma determinada associação de comprimidos, de modo a ter o regime de doses adequado.

Outras formas deste medicamento podem ser mais apropriadas para crianças: fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Dose duas vezes por dia**

| <b>Peso</b>               | <b>Uma dose é</b>   |
|---------------------------|---|
| entre 15 e 30 quilogramas | 375 miligramas de darunavir + 50 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia  |
| entre 30 e 40 quilogramas | 450 miligramas de darunavir + 60 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia  |
| mais de 40 quilogramas*   | 600 miligramas de darunavir + 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia |

\* Para crianças com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, o médico da sua criança irá determinar se Darunavir Viatris 800 miligramas, uma vez ao dia, pode ser utilizado. Esta administração não pode ser efetuada com os comprimidos de 150 miligramas. Existem outras dosagens disponíveis de Darunavir Viatris.

**Dose uma vez por dia**

| <b>Peso</b>               | <b>Uma dose de darunavir é</b> | <b>Uma dose de ritonavir<sup>a</sup> é</b> |
|---------------------------|--------------------------------|--|
| entre 15 e 30 quilogramas | 600 miligramas                 | 100 miligramas                             |
| entre 30 e 40 quilogramas | 675 miligramas                 | 100 miligramas                             |
| mais de 40 quilogramas    | 800 miligramas                 | 100 miligramas                             |

<sup>a</sup> solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

**Instruções para crianças**

- A criança tem de tomar sempre darunavir em conjunto com ritonavir. Darunavir não atua adequadamente sem o ritonavir.
- A criança deve tomar as doses apropriadas de darunavir e ritonavir, duas vezes por dia ou uma vez por dia. Se darunavir for prescrito duas vezes por dia, a criança deve tomar uma dose de manhã e uma dose ao final da tarde. O médico da sua criança irá determinar qual a dose mais apropriada.
- A criança deve tomar darunavir com alimentos. Darunavir não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimento não é importante.
- A criança deve engolir os comprimidos com uma bebida, por exemplo, água ou leite.

**Dose para os adultos que não tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará isto)**

Necessitará de uma dose diferente de darunavir, que não pode ser administrada com estes comprimidos de 150 miligramas. Existem outras dosagens disponíveis de Darunavir Viatris.

**Dose para os adultos que tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará isto)**

A dose é:

- 600 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 300 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 600 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia.

OU

- 800 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 400 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 800 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia. Os comprimidos de 400 miligramas e 800 miligramas de Darunavir Viatris são usados apenas para obter o regime de dose diária de 800 miligramas.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

**Instruções para os adultos**

- Tome sempre darunavir em conjunto com ritonavir. Darunavir não atua adequadamente sem o ritonavir.
- De manhã, tome 600 miligramas de darunavir com 100 miligramas de ritonavir.
- À noite, tome 600 miligramas de darunavir com 100 miligramas de ritonavir.
- Tome darunavir com alimentos. Darunavir não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimento não é importante.
- Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo, água ou leite.
- Os comprimidos de 75 miligramas e de 150 miligramas de Darunavir Viatris foram desenvolvidos para utilização nas crianças, mas também podem ser utilizados nos adultos, nalguns casos.

**Se tomar mais Darunavir Viatris do que deveria**

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

**Caso se tenha esquecido de tomar Darunavir Viatris**

Caso se recorde **no período de 6 horas**, deverá tomar os comprimidos imediatamente. Tome sempre o medicamento com ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 6 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

**Se vomitar após tomar Darunavir Viatris e ritonavir**

Se vomitar **até 4 horas** após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de Darunavir Viatris e ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se vomitar **mais de 4 horas** após a toma do medicamento, não necessita de tomar outra dose de Darunavir Viatris e ritonavir até à próxima dose programada.

Contacte o seu médico **se não tiver a certeza** do que fazer, caso se tenha esquecido de tomar uma dose ou se vomitar.

**Não pare de tomar Darunavir Viatris sem falar previamente com o seu médico**

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar darunavir, mesmo que se sinta melhor. Fale primeiro com o seu médico.

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

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis**

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de iniciar darunavir, o seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue mais frequentemente, visto que tem uma probabilidade mais elevada de desenvolver problemas de fígado. Fale com o seu médico acerca dos sinais de sintomas dos problemas de fígado. Estes podem incluir coloração amarelada da pele ou da zona branca dos olhos, urina escurecida (da cor do chá), fezes de cor clara (movimentos dos intestinos), náuseas, vómitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa ou dor e desconforto do lado direito por baixo das costelas.

Erupção na pele (mais frequentemente quando usado em associação com raltegravir), comichão. A erupção na pele é geralmente ligeira a moderada. A erupção na pele pode também ser um sintoma de uma situação rara grave. É importante falar com o seu médico se desenvolver erupção na pele. O seu médico irá aconselhar sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com darunavir.

Outros efeitos indesejáveis graves incluem a diabetes (frequente) e inflamação do pâncreas (pouco frequente).

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

- diarreia.

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

- vómitos, náuseas, dor ou distensão abdominal, má digestão, gases
- dor de cabeça, cansaço, tonturas, sonolência, dormência, formiguento ou dor nas mãos ou pés, falta de força, dificuldade em adormecer

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

- dor no peito, alterações no eletrocardiograma, batimento do coração rápido
- sensibilidade da pele diminuída ou anormal, sensação de picadas, falta de atenção, perda de memória, problemas com o seu equilíbrio
- dificuldade em respirar, tosse, hemorragia no nariz, irritação da garganta.
- inflamação do estômago ou boca, azia, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto do abdómen, prisão de ventre, arroto
- insuficiência renal, pedras (cálculos) no rim, dificuldade em urinar, passagem frequente ou excessiva de urina, às vezes de noite
- urticária, inchaço grave da pele e outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos), eczema, transpiração excessiva, suores noturnos, perda de cabelo, acne, pele descamativa, coloração das unhas
- dor muscular, câibras ou fraqueza muscular, dor nas extremidades, osteoporose
- diminuição da função da glândula tiroideia. Isto pode ser visualizado nas análises sanguíneas.
- pressão arterial elevada, vermelhidão
- olhos vermelhos ou secos
- febre, inchaço dos membros inferiores devido a retenção de fluidos, mal-estar, irritabilidade, dor
- sintomas de infeção, herpes simplex
- disfunção erétil, aumento mamário
- problemas do sono, sonolência, depressão, ansiedade, sonhos anormais, diminuição do desejo

sexual

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- reação chamada DRESS [erupção grave na pele, que pode ser acompanhada de febre, cansaço, inchaço da face ou gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões]
- ataque cardíaco, batimento do coração lento, palpitações
- perturbação visual
- arrepios, sensação anormal
- sensação de confusão ou desorientação, alteração do humor, agitação
- desmaio, convulsões epiléticas, alterações ou perda de paladar
- úlceras na boca, vomitar sangue, inflamação dos lábios, lábios secos, língua saburrosa
- corrimento nasal
- lesões na pele, pele seca
- rigidez nos músculos ou articulações, dor nas articulações com ou sem inflamação
- alterações em determinados valores bioquímicos ou das suas células sanguíneas. Estas podem ser observadas nos resultados das análises ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicá-las. Exemplos incluem o aumento de alguns glóbulos brancos
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH da mesma família que darunavir. Estes são:

- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram graves

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Darunavir Viatris**

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 EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para os frascos: Uma vez aberto, utilizar no prazo de 100 dias.

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 Darunavir Viatris**

- A substância ativa é darunavir. Cada comprimido contém 150 miligramas de darunavir.
- Os outros componentes são sílica coloidal anidra, celulose microcristalina, crospovidona, amidoglicolato de sódio, hipromelose, estearato de magnésio. O revestimento por película contém álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio (E171), macrogol e talco.

## Qual o aspeto de Darunavir Viatris e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de 150 mg de Darunavir Viatris são brancos a esbranquiçados, em forma de cápsula, com dois lados curvados e com a gravação M numa das faces e DV2 na face oposta.

Os comprimidos revestidos por película de 150 mg de Darunavir Viatris estão disponíveis em embalagens blister contendo 240 comprimidos e em frascos de plástico contendo 60 e 240 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

### Fabricantes

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Hungria

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanda

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viatriis CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatriis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

#### **Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatriis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatriis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Norge**

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB  
Tel: +46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

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

**Outras fontes de informação**

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

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Darunavir Viatris 300 mg comprimidos revestidos por película

darunavir

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

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

**O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Darunavir Viatris e para que é utilizado**

**O que é Darunavir Viatris?**

Darunavir Viatris contém a substância ativa darunavir. Darunavir é um medicamento antirretroviral, utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da protease. Darunavir atua reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo. Desta forma, irá melhorar o seu sistema imunológico e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH.

**Para que é utilizado?**

Darunavir é utilizado no tratamento de adultos e crianças com mais de 3 anos de idade e com, pelo menos, 15 quilogramas do peso corporal infetados pelo VIH e que já utilizaram outros medicamentos antirretrovirais.

Darunavir deve ser administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir e outros medicamentos anti-VIH. O seu médico falará consigo sobre qual será a associação de medicamentos melhor para o seu caso.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Darunavir Viatris**

**Não tome Darunavir Viatris**

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

**Não combine Darunavir Viatris 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.

| <b>Medicamento</b>   | <b>Ação do medicamento</b>  |
|--|---|
| <i>Avanafil</i>  | para tratamento da disfunção erétil   |
| <i>Astemizol</i> ou <i>terfenadina</i>   | para tratamento dos sintomas de alergia   |
| <i>Triazolam</i> e <i>midazolam oral</i> (tomado pela boca)  | para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade   |
| <i>Cisaprida</i>   | para tratamento de algumas perturbações gástricas   |
| <i>Colquicina</i> (se tem problemas nos rins e/ou no fígado)   | para tratamento da gota ou da febre mediterrânica familiar  |
| <i>Lurasidona</i> , <i>pimozida</i> , <i>quetiapina</i> ou <i>sertindol</i>  | para tratamento de perturbações psiquiátricas   |
| <i>Alcaloides da ergotamina</i> , como <i>ergotamina</i> , <i>di-hidroergotamina</i> , <i>ergometrina</i> e <i>metilergonovina</i> | para tratamento da enxaqueca  |
| <i>Amiodarona</i> , <i>bepridilo</i> , <i>dronedarona</i> , <i>ivabradina</i> , <i>quinidina</i> , <i>ranolazina</i>               | para tratamento de certas doenças do coração, por exemplo: batimento cardíaco anormal                   |
| <i>Lovastatina</i> , <i>sinvastatina</i> e <i>lomitapida</i>   | para baixar os níveis de colesterol   |
| <i>Rifampicina</i>   | para o tratamento de algumas infeções como a tuberculose  |
| O medicamento de associação <i>lopinavir/ritonavir</i>   | este medicamento anti-VIH pertence à mesma classe que Darunavir Viatrix                                 |
| <i>Elbasvir/grazoprevir</i>  | para tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C   |
| <i>Alfuzosina</i>  | para tratamento da próstata aumentada   |
| <i>Sildenafil</i>  | para tratamento da pressão arterial elevada na circulação pulmonar                                      |
| <i>Ticagrelor</i>  | para ajudar a impedir a agregação de plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco |
| <i>Naloxegol</i>   | para tratamento da obstipação induzida por opioides   |
| <i>Dapoxetina</i>  | para tratamento da ejaculação precoce   |
| <i>Domperidona</i>   | para tratamento de náuseas e vómitos  |

Não utilize darunavir em combinação com outros produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

### **Advertências e precauções**

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

Darunavir não é uma cura para a infeção pelo VIH.

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

Os indivíduos a tomar darunavir podem desenvolver uma erupção na pele. Pouco frequentemente uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal. Contacte, por favor, o seu médico sempre que desenvolver uma erupção na pele.

As erupções na pele (geralmente ligeiras ou moderadas) podem ocorrer mais frequentemente nos doentes a tomar darunavir e raltegravir (para infeção por VIH) do que nos doentes a tomar os medicamentos em separado.

### **Informe o seu médico sobre a sua situação ANTES e DURANTE o seu tratamento**

Assegure-se que revê os pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico se já teve **problemas de fígado**, incluindo infecção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar darunavir.
- Informe o seu médico se tem **diabetes**. Darunavir pode aumentar os níveis de açúcar no sangue.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infecção** (por exemplo, inchaço dos nódulos linfáticos e febre). Alguns doentes com infecção pelo VIH avançada e antecedentes de uma infecção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infecção anterior logo após iniciar um tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater as infeções que se encontrem eventualmente presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. Darunavir pode aumentar o risco de hemorragia.
- Informe o seu médico se é **alérgico a sulfonamidas** (ex.: utilizadas para tratar certas infeções).
- Informe o seu médico se notar alguns **problemas musculoesqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença nos ossos denominada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). Alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença são a duração da terapêutica antirretroviral combinada, utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave e índice de massa corporal elevado. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, dores (especialmente na anca, joelho e ombro) ou dificuldade nos movimentos. Se notar qualquer destes sintomas, por favor informe o seu médico.

### **Idosos**

Darunavir foi administrado a um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertence a este grupo etário, fale com o seu médico para saber se pode utilizar Darunavir Viatris.

### **Crianças**

Darunavir não é para ser tomado por crianças com menos de 3 anos de idade ou com peso inferior a 15 quilogramas.

### **Outros medicamentos e Darunavir Viatris**

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

Existem alguns medicamentos que **não poderá combinar** com darunavir. Estes são mencionados no título “**Não combine Darunavir Viatris com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.

Na maioria dos casos, darunavir pode ser combinado com outros medicamentos anti-VIH, pertencentes a outra classe de medicamentos [por exemplo: NRTIs (análogos dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), NNRTIs (análogos dos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), antagonistas dos recetores CCR5 e IFs (inibidores da fusão)]. A associação de darunavir com ritonavir não foi testada com todos os IPs (inibidores da protease) e não deve ser utilizado com outros IPs do VIH. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Assim, informe sempre o seu médico se está a tomar outro medicamento anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre que medicamentos podem ser associados.

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

- *Fenobarbital, fenitoína* (para prevenir convulsões)
- *Dexametasona* (corticosteroide)
- *Efavirenz* (infecção pelo VIH)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratamento de algumas infeções como a tuberculose)
- *Saquinavir* (infecção pelo VIH)

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

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenona, timolol, verapamilo* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis deste medicamento podem estar alterados.
- Contraceptivos orais à base de estrogénios e terapêutica hormonal de substituição. Darunavir pode reduzir a sua eficácia. Quando utilizado para controlo da natalidade são recomendados métodos contraceptivos não hormonais alternativos.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. Darunavir pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de dano muscular. O seu médico avaliará qual o regime mais adequado para baixar os níveis de colesterol para a sua situação específica.
- *Clarithromicina* (antibiótico).
- *Ciclosporina, everolímus, tacrolímus, sirolímus* (para diminuir a ação do seu sistema imunológico) uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidada por parte do seu médico relativamente a efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para tratamento da dependência de opioides).
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma).
- *Arteméter/Lumefantrina* (uma combinação de medicamentos para o tratamento da malária).
- *Dasatinib, irinotecano, everolímus, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratamento do cancro).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar um problema do coração e pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C).
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para tratamento da dor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

O seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais e poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos, uma vez que os efeitos terapêuticos ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos ou de darunavir 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 duração utilizado em procedimentos cirúrgicos).
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração).
- *Clarithromicina* (antibiótico).

- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar infecções fúngicas). O voriconazol deve apenas ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutin* (contra infecções bacterianas).
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação pulmonar).
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratamento da depressão e ansiedade).
- *Maraviroc* (para tratar a infecção pelo VIH).
- *Metadona* (para tratar a dependência opioide).
- *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir as convulsões ou para o tratamento de certos tipos de dor no nervo).
- *Coluicina* (para tratar a gota ou a febre mediterrânica familiar)
- *Bosentano* (para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar).
- *Bupirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam quando usado sob a forma de injeção, zolpidem* (agente sedativo).
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condições psiquiátricas).

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

### **Darunavir Viatris com alimentos e bebidas**

Ver a secção 3 “Como tomar Darunavir Viatris”.

### **Gravidez e amamentação**

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar darunavir com ritonavir, a não ser se especificamente recomendado pelo médico. As mulheres grávidas não devem tomar darunavir com cobicistate.

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

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infecção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá, assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso sinta tonturas após tomar Darunavir Viatris.

### **Darunavir Viatris contém sódio**

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

## **3. Como tomar Darunavir Viatris**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar Darunavir Viatris e ritonavir sem falar com o seu médico.

Após o tratamento ter sido iniciado, a dose ou a forma de apresentação não devem ser alteradas ou o tratamento não deve ser interrompido sem indicação do seu médico.

### **Dose para os adultos que não tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará isto)**

Necessitará de uma dose diferente de darunavir, que não pode ser administrada com estes comprimidos de 300 miligramas. Existem outras dosagens disponíveis de Darunavir Viatris.

**Dose para os adultos que tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará isto)**

A dose é:

- 600 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 300 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 600 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia.

OU

- 800 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 400 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 800 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia. Os comprimidos de 400 miligramas e 800 miligramas de Darunavir Viartis são usados apenas para obter o regime de dose diária de 800 miligramas.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

**Instruções para os adultos**

- Tome sempre darunavir em conjunto com ritonavir. Darunavir não atua adequadamente sem o ritonavir.
- De manhã, tome dois comprimidos de 300 miligramas de darunavir com 100 miligramas de ritonavir.
- À noite, tome dois comprimidos de 300 miligramas de darunavir com 100 miligramas de ritonavir.
- Tome darunavir com alimentos. Darunavir não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimento não é importante.
- Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo, água ou leite.
- Os comprimidos de 75 miligramas e de 150 miligramas de darunavir foram desenvolvidos para utilização nas crianças, mas também podem ser utilizados nos adultos, nalguns casos.

**Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas, que ainda não tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)**

O médico irá determinar qual a dose correta administrada uma vez por dia com base no peso da criança (ver tabela abaixo). Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 800 miligramas de darunavir em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia. O médico informá-lo-á de quantos comprimidos de Darunavir Viartis e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução) que a criança deverá tomar.

| <b>Peso corporal:</b>     | <b>Uma dose de darunavir é</b> | <b>Uma dose de ritonavir<sup>a</sup> é</b> |
|---------------------------|--------------------------------|--|
| entre 15 e 30 quilogramas | 600 miligramas                 | 100 miligramas                             |
| entre 30 e 40 quilogramas | 675 miligramas                 | 100 miligramas                             |
| mais de 40 quilogramas*   | 800 miligramas                 | 100 miligramas                             |

<sup>a</sup> solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro.

**Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)**

O médico irá determinar qual a dose correta com base no peso da criança (ver tabela abaixo). O médico irá determinar qual a dose mais apropriada para a criança, se uma vez por dia, se duas vezes por dia. Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 600 miligramas de darunavir em associação com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia, ou 800 miligramas de darunavir em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.

O médico informá-lo-á de quantos comprimidos de Darunavir Viartis e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução oral) que a criança deverá tomar. Estão disponíveis comprimidos com outras dosagens e o seu médico poderá prescrever uma determinada associação de comprimidos, de modo a ter o regime de doses adequado. Outras formas deste medicamento podem ser mais apropriadas para crianças: fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### Dose duas vezes por dia

| Peso corporal             | Uma dose é   |
|---------------------------|--|
| entre 15 e 30 quilogramas | 375 mg de darunavir + 50 mg de ritonavir duas vezes por dia  |
| entre 30 e 40 quilogramas | 450 mg de darunavir + 60 mg de ritonavir duas vezes por dia  |
| mais de 40 quilogramas *  | 600 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir duas vezes por dia |

\* Para crianças com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, o médico da sua criança irá determinar se Darunavir Viatris 800 miligramas, uma vez ao dia, pode ser utilizado. Esta administração não pode ser efetuada com os comprimidos de 300 mg. Existem outras dosagens disponíveis de Darunavir Viatris.

#### Dose uma vez por dia

| Peso corporal:            | Uma dose de darunavir é | Uma dose de ritonavir <sup>a</sup> é |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| entre 15 e 30 quilogramas | 600 miligramas          | 100 miligramas                       |
| entre 30 e 40 quilogramas | 675 miligramas          | 100 miligramas                       |
| mais de 40 quilogramas    | 800 miligramas          | 100 miligramas                       |

<sup>a</sup> solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

#### Instruções para crianças

- A criança tem de tomar sempre darunavir em conjunto com ritonavir. Darunavir não atua adequadamente sem o ritonavir.
- A criança deve tomar as doses apropriadas de darunavir e ritonavir, duas vezes por dia ou uma vez por dia. Se darunavir for prescrito duas vezes por dia, a criança deve tomar uma dose de manhã e uma dose ao final da tarde. O médico da sua criança irá determinar qual a dose mais apropriada.
- A criança deve tomar darunavir com alimentos. Darunavir não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimento não é importante.
- A criança deve engolir os comprimidos com uma bebida, por exemplo, água ou leite.

#### Se tomar mais Darunavir Viatris do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### Caso se tenha esquecido de tomar Darunavir Viatris

Caso se recorde **no período de 6 horas** deverá tomar os comprimidos imediatamente. Tome sempre o medicamento com ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 6 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

#### Se vomitar após tomar Darunavir Viatris e ritonavir

Se vomitar **até 4 horas** após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de Darunavir Viatris e ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se vomitar **mais de 4 horas** após a toma do medicamento, não necessita de tomar outra dose de Darunavir Viatris e ritonavir até à próxima dose programada.

Contacte o seu médico **se não tiver a certeza** do que fazer, caso se tenha esquecido de tomar uma dose ou se vomitar.

#### Não pare de tomar Darunavir Viatris sem falar previamente com o seu médico

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar Darunavir Viatris mesmo que se sinta melhor. Fale primeiro com o seu médico.

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

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos

lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis**

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de iniciar darunavir, o seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue mais frequentemente, visto que tem uma probabilidade mais elevada de desenvolver problemas de fígado. Fale com o seu médico acerca dos sinais de sintomas dos problemas de fígado. Estes podem incluir coloração amarelada da pele ou da zona branca dos olhos, urina escurecida (da cor do chá), fezes de cor clara (movimentos dos intestinos), náuseas, vômitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa ou dor e desconforto do lado direito por baixo das costelas.

Erupção na pele (mais frequentemente quando usado em associação com raltegravir), comichão. A erupção na pele é geralmente ligeira a moderada. A erupção na pele pode também ser um sintoma de uma situação rara grave. É importante falar com o seu médico se desenvolver erupção na pele. O seu médico irá aconselhar sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com darunavir.

Outros efeitos indesejáveis graves incluem a diabetes (frequente) e inflamação do pâncreas (pouco frequente).

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

- diarreia.

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

- vômitos, náuseas, dor ou distensão abdominal, má digestão, gases
- dor de cabeça, cansaço, tonturas, sonolência, dormência, formiguento ou dor nas mãos ou pés, falta de força, dificuldade em adormecer

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

- dor no peito, alterações no eletrocardiograma, batimento do coração rápido
- sensibilidade da pele diminuída ou anormal, sensação de picadas, falta de atenção, perda de memória, problemas com o seu equilíbrio
- dificuldade em respirar, tosse, hemorragia no nariz, irritação da garganta.
- inflamação do estômago ou boca, azia, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto do abdómen, prisão de ventre, arreto
- insuficiência renal, pedras (cálculos) no rim, dificuldade em urinar, passagem frequente ou excessiva de urina, às vezes de noite
- urticária, inchaço grave da pele e outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos), eczema, transpiração excessiva, suores noturnos, perda de cabelo, acne, pele descamativa, coloração das unhas
- dor muscular, câibras ou fraqueza muscular, dor nas extremidades, osteoporose
- diminuição da função da glândula tiroideia. Isto pode ser visualizado nas análises sanguíneas.
- pressão arterial elevada, vermelhidão
- olhos vermelhos ou secos
- febre, inchaço dos membros inferiores devido a retenção de fluidos, mal-estar, irritabilidade, dor
- sintomas de infeção, herpes simplex
- disfunção erétil, aumento mamário
- problemas do sono, sonolência, depressão, ansiedade, sonhos anormais, diminuição do desejo sexual, agitação

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- reação chamada DRESS [erupção grave na pele, que pode ser acompanhada de febre, cansaço,

- inchaço da face ou gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões]
- ataque cardíaco, batimento do coração lento, palpitações
  - perturbação visual
  - arrepios, sensação anormal
  - sensação de confusão ou desorientação, alteração do humor, agitação
  - desmaio, convulsões epiléticas, alterações ou perda de paladar
  - úlceras na boca, vomitar sangue, inflamação dos lábios, lábios secos, língua saburrosa
  - corrimento nasal
  - lesões na pele, pele seca
  - rigidez nos músculos ou articulações, dor nas articulações com ou sem inflamação
  - alterações em determinados valores bioquímicos ou das suas células sanguíneas. Estas podem ser observadas nos resultados das análises ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicá-las. Exemplos incluem o aumento de alguns glóbulos brancos
  - cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH da mesma família que darunavir. Estes são:

- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram graves

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Darunavir Viatris**

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 EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Darunavir não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para os frascos: Uma vez aberto, utilizar no prazo de 100 dias.

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 Darunavir Viatris**

- A substância ativa é darunavir. Cada comprimido contém 300 miligramas de darunavir.
- Os outros componentes são sílica coloidal anidra, celulose microcristalina, crospovidona (Tipo A), amidoglicolato de sódio, hipromelose, estearato de magnésio. O revestimento por película contém álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio (E171), macrogol e talco.

## Qual o aspeto de Darunavir Viatris e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de 300 mg de Darunavir Viatris são brancos a esbranquiçados, de forma oval, com dois lados curvados, marcados com M numa das faces e DV3 na face oposta.

Os comprimidos revestidos por película de 300 mg de Darunavir Viatris estão disponíveis em embalagens blister contendo 30, 60 e 120 comprimidos e em frascos de plástico contendo 30 e 120 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

### Fabricantes

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Hungria

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanda

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Alemanha

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatrix Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: +46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

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

**Outras fontes de informação**

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

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Darunavir Viatris 400 mg comprimidos revestidos por película

darunavir

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

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

**O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Darunavir Viatris e para que é utilizado**

**O que é Darunavir Viatris?**

Darunavir Viatris contém a substância ativa darunavir. Darunavir é um medicamento antirretroviral, utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da protease. Darunavir atua reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo. Desta forma, irá melhorar o seu sistema imunológico e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH.

**Para que é utilizado?**

Darunavir é utilizado no tratamento de adultos e crianças com idade igual ou superior a 3 anos, com peso corporal de, pelo menos, 40 quilogramas infetados pelo VIH e

- que não tenham utilizado anteriormente medicamentos antirretrovirais.
- em certos doentes que tenham utilizado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará isto).

Darunavir deve ser administrado em associação com uma dose baixa de cobicistate ou ritonavir e outros medicamentos anti-VIH. O seu médico falará consigo sobre qual será a associação de medicamentos melhor para o seu caso.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Darunavir Viatris**

**Não tome Darunavir Viatris**

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

**Não combine Darunavir Viatris 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.

| <b>Medicamento</b>   | <b>Ação do medicamento</b>  |
|--|---|
| <i>Avanafil</i>  | para tratamento da disfunção erétil   |
| <i>Astemizol</i> ou <i>terfenadina</i>   | para tratamento dos sintomas de alergia   |
| <i>Triazolam</i> e <i>midazolam oral</i> (tomado pela boca)  | para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade   |
| <i>Cisaprida</i>   | para tratamento de algumas perturbações gástricas   |
| <i>Colquicina</i> (se tem problemas nos rins e/ou no fígado)   | para tratamento da gota ou da febre mediterrânica familiar  |
| <i>Lurasidona</i> , <i>pimozida</i> , <i>quetiapina</i> ou <i>sertindol</i>  | para tratamento de perturbações psiquiátricas   |
| <i>Alcaloides da ergotamina</i> , como <i>ergotamina</i> , <i>di-hidroergotamina</i> , <i>ergometrina</i> e <i>metilergonovina</i> | para tratamento da enxaqueca  |
| <i>Amiodarona</i> , <i>bepridilo</i> , <i>dronedarona</i> , <i>ivabradina</i> , <i>quinidina</i> , <i>ranolazina</i>               | para tratamento de certas doenças do coração, por exemplo: batimento cardíaco anormal                   |
| <i>Lovastatina</i> , <i>sinvastatina</i> e <i>lomitapida</i>   | para baixar os níveis de colesterol   |
| <i>Rifampicina</i>   | para o tratamento de algumas infeções como a tuberculose  |
| O medicamento de associação <i>lopinavir/ritonavir</i>   | este medicamento anti-VIH pertence à mesma classe que darunavir   |
| <i>Elbasvir/grazoprevir</i>  | para tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C   |
| <i>Alfuzosina</i>  | para tratamento da próstata aumentada   |
| <i>Sildenafil</i>  | para tratamento da pressão arterial elevada na circulação pulmonar                                      |
| <i>Ticagrelor</i>  | para ajudar a impedir a agregação de plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco |
| <i>Naloxegol</i>   | para tratamento da obstipação induzida por opioides   |
| <i>Dapoxetina</i>  | para tratamento da ejaculação precoce   |
| <i>Domperidona</i>   | para tratamento de náuseas e vómitos  |

Não utilize darunavir em combinação com outros produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

### **Advertências e precauções**

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

Darunavir não é uma cura para a infeção pelo VIH.

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

Os indivíduos a tomar darunavir podem desenvolver uma erupção na pele. Pouco frequentemente uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal. Contacte, por favor, o seu médico sempre que desenvolver uma erupção na pele.

As erupções na pele (geralmente ligeiras ou moderadas) podem ocorrer mais frequentemente nos doentes a tomar darunavir e raltegravir (para infeção por VIH) do que nos doentes a tomar os medicamentos em separado.

### **Informe o seu médico sobre a sua situação ANTES e DURANTE o seu tratamento**

Assegure-se que revê os pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico se já teve **problemas de fígado**, incluindo infecção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar darunavir.
- Informe o seu médico se tem **diabetes**. Darunavir pode aumentar os níveis de açúcar no sangue.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infecção** (por exemplo, inchaço dos nódulos linfáticos e febre). Alguns doentes com infecção pelo VIH avançada e antecedentes de uma infecção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infecção anterior logo após iniciar um tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater as infeções que se encontrem eventualmente presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. Darunavir pode aumentar o risco de hemorragia.
- Informe o seu médico se é **alérgico a sulfonamidas** (ex.: utilizadas para tratar certas infeções).
- Informe o seu médico se notar alguns problemas **musculosqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença nos ossos denominada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). Alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença são a duração da terapêutica antirretroviral combinada, utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave e índice de massa corporal elevado. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, dores (especialmente na anca, joelho e ombro) ou dificuldade nos movimentos. Se notar qualquer destes sintomas, por favor informe o seu médico.

### **Idosos**

Darunavir foi administrado a um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertence a este grupo etário, fale com o seu médico para saber se pode utilizar Darunavir Viatris.

### **Crianças e adolescentes**

Darunavir 400 miligramas não se destina a crianças com menos de 3 anos de idade ou que pesem menos de 15 quilogramas.

### **Outros medicamentos e Darunavir Viatris**

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

Existem alguns medicamentos que **não poderá combinar** com darunavir. Estes são mencionados no título “**Não combine Darunavir Viatris com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.

Na maioria dos casos, darunavir pode ser combinado com outros medicamentos anti-VIH, pertencentes a outra classe de medicamentos [por exemplo: NRTIs (análogos dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), NNRTIs (análogos dos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), antagonistas dos recetores CCR5 e IFs (inibidores da fusão)]. A associação de darunavir com cobicistate ou ritonavir não foi testada com todos os IPs (inibidores da protease) e não deve ser utilizado com outros IPs do VIH. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Assim, informe sempre o seu médico se está a tomar outro medicamento anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre que medicamentos podem ser associados.

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

- *Fenobarbital, fenitoína* (para prevenir convulsões)
- *Dexametasona* (corticosteroide)
- *Efavirenz* (infecção pelo VIH)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratamento de algumas infeções como a tuberculose)
- *Saquinavir* (infecção pelo VIH)

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

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenona, timolol, verapamilo* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis deste medicamento podem estar alterados.
- Contracetivos orais à base de estrogénios e terapêutica hormonal de substituição. Darunavir pode reduzir a sua eficácia. Quando utilizado para controlo da natalidade são recomendados métodos contracetivos não hormonais alternativos.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. Darunavir pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de dano muscular. O seu médico avaliará qual o regime mais adequado para baixar os níveis de colesterol para a sua situação específica.
- *Clarithromicina* (antibiótico).
- *Ciclosporina, everolímus, tacrolímus, sirolímus* (para diminuir a ação do seu sistema imunológico) uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidada por parte do seu médico relativamente a efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para tratamento da dependência de opioides).
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma).
- *Arteméter/Lumefantrina* (uma combinação de medicamentos para o tratamento da malária).
- *Dasatinib, irinotecano, everolímus, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratamento do cancro).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar um problema do coração e pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C).
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para o tratamento da dor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

O seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais e poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos, uma vez que os efeitos terapêuticos ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos ou de darunavir 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 duração utilizado em procedimentos cirúrgicos).
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração).
- *Clarithromicina* (antibiótico).

- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar infeções fúngicas). O voriconazol deve apenas ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutina* (contra infeções bacterianas).
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação pulmonar).
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratamento da depressão e ansiedade).
- *Maraviroc* (para tratar a infeção pelo VIH).
- *Metadona* (para tratar a dependência opioide).
- *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir as convulsões ou para o tratamento de certos tipos de dor no nervo).
- *Colquicina* (para tratar a gota ou a febre mediterrânica familiar)
- *Bosentano* (medicamento para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar).
- *Bupirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam quando usado sob a forma de injeção, zolpidem* (agente sedativo).
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condições psiquiátricas).
- *Metformina* (para tratar a diabetes tipo 2).

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

### **Darunavir Viatris com alimentos e bebidas**

Ver a secção 3 “Como tomar Darunavir Viatris”.

### **Gravidez e amamentação**

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar darunavir com ritonavir, a não ser se especificamente recomendado pelo médico. As mulheres grávidas não devem tomar darunavir com cobicistate.

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

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infeção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá, assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso sinta tonturas após tomar darunavir.

### **Darunavir Viatris contém sódio**

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

## **3. Como tomar Darunavir Viatris**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar darunavir e cobicistate ou ritonavir sem falar com o seu médico.

Após o tratamento ter sido iniciado, a dose ou a forma de apresentação não devem ser alteradas ou o tratamento não deve ser interrompido sem indicação do médico.

Os comprimidos de darunavir 400 miligramas são usados apenas para obter o regime de dose diária de 800 miligramas.

### **Posologia para os adultos que não tenham utilizado anteriormente medicamentos**

**antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso).**

A dose habitual de darunavir é de 800 miligramas (2 comprimidos contendo 400 miligramas de Darunavir Viatris ou 1 comprimido de 800 miligramas de Darunavir Viatris), uma vez por dia.

Deve tomar darunavir todos os dias e sempre em associação com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir e com alimentos. Darunavir não atua adequadamente sem cobicistate ou ritonavir e sem alimentos. Deverá comer uma refeição ou um lanche até 30 minutos antes de tomar darunavir e cobicistate ou ritonavir. O tipo de alimentos não é importante. Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar darunavir e cobicistate ou ritonavir sem falar com o seu médico.

**Instruções para os adultos**

- Tome dois comprimidos de 400 miligramas ao mesmo tempo, uma vez por dia, todos os dias.
- Tome darunavir sempre em conjunto com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir.
- Tome darunavir com alimentos.
- Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo água ou leite.
- Tome os outros medicamentos para o VIH utilizados em associação com darunavir e cobicistate ou ritonavir, como recomendado pelo seu médico.

**Posologia para os adultos que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)**

A dose é:

- 800 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 400 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 800 miligramas de darunavir) em conjunto com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.
- OU
- 600 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 300 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 600 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir duas vezes por dia.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

**Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, e igual ou superior a 12 anos com cobicistate, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, e que ainda não tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)**

- A dose habitual de darunavir é de 800 miligramas (2 comprimidos de 400 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 800 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir ou com 150 miligramas de cobicistate uma vez por dia.

**Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, e igual ou superior a 12 anos com cobicistate, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, e que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)**

A dose é:

- 800 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 400 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 800 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir ou com 150 mg de cobicistate, uma vez por dia.
- OU
- 600 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 300 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 600 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir duas vezes por dia.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

**Instruções para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, e igual ou superior a 12 anos com cobicistate, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas**

- Tome 800 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 400 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 800 miligramas de darunavir) ao mesmo tempo, uma vez por dia, todos os

- dias.
- Tome darunavir sempre em conjunto com 100 miligramas de ritonavir ou com 150 mg de cobicistate.
  - Tome darunavir com alimentos.
  - Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo água ou leite.
  - Tome os outros medicamentos para o VIH utilizados em associação com darunavir e ritonavir ou cobicistate, como recomendado pelo seu médico.

### **Se tomar mais Darunavir Viatris do que deveria**

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Darunavir Viatris**

Caso se recorde **no período de 12 horas** deverá tomar os comprimidos imediatamente. Tome sempre o medicamento com cobicistate ou ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 12 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

### **Se vomitar após tomar Darunavir Viatris e ritonavir**

Se vomitar **até 4 horas** após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de Darunavir Viatris e ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se vomitar **mais de 4 horas** após a toma do medicamento, não necessita de tomar outra dose de Darunavir Viatris e ritonavir até à próxima dose programada.

Contacte o seu médico **se não tiver a certeza** do que fazer, caso se tenha esquecido de tomar uma dose ou se vomitar.

### **Não pare de tomar Darunavir Viatris sem falar previamente com o seu médico**

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar Darunavir Viatris mesmo que se sinta melhor. Fale primeiro com o seu médico.

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

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis**

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de iniciar darunavir, o seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue mais frequentemente, visto que tem uma probabilidade mais elevada de desenvolver problemas de fígado. Fale com o seu médico acerca dos sinais de sintomas dos problemas de fígado. Estes podem incluir coloração amarelada da pele ou da zona branca dos olhos, urina escurecida (da cor do chá), fezes de cor clara (movimentos dos intestinos), náuseas, vômitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa ou dor e desconforto do lado direito por baixo das costelas.

Erupção na pele (mais frequentemente quando usado em associação com raltegravir), comichão. A erupção na pele é geralmente ligeira a moderada. A erupção na pele pode também ser um sintoma de uma situação rara grave. É importante falar com o seu médico se desenvolver erupção na pele. O seu

médico irá aconselhar sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com darunavir.

Outros efeitos indesejáveis graves incluem a diabetes (frequente) e inflamação do pâncreas (pouco frequente).

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

- diarreia.

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

- vômitos, náuseas, dor ou distensão abdominal, má digestão, gases
- dor de cabeça, cansaço, tonturas, sonolência, dormência, formiguelo ou dor nas mãos ou pés, falta de força, dificuldade em adormecer

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

- dor no peito, alterações no eletrocardiograma, batimento do coração rápido
- sensibilidade da pele diminuída ou anormal, sensação de picadas, falta de atenção, perda de memória, problemas com o seu equilíbrio
- dificuldade em respirar, tosse, hemorragia no nariz, irritação da garganta.
- inflamação do estômago ou boca, azia, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto do abdômen, prisão de ventre, arto
- insuficiência renal, pedras (cálculos) no rim, dificuldade em urinar, passagem frequente ou excessiva de urina, às vezes de noite
- urticária, inchaço grave da pele e outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos), eczema, transpiração excessiva, suores noturnos, perda de cabelo, acne, pele descamativa, coloração das unhas
- dor muscular, câibras ou fraqueza muscular, dor nas extremidades, osteoporose
- diminuição da função da glândula tireoideia. Isto pode ser visualizado nas análises sanguíneas.
- pressão arterial elevada, vermelhidão
- olhos vermelhos ou secos
- febre, inchaço dos membros inferiores devido a retenção de fluidos, mal-estar, irritabilidade, dor
- sintomas de infecção, herpes simplex
- disfunção erétil, aumento mamário
- problemas do sono, sonolência, depressão, ansiedade, sonhos anormais, diminuição do desejo sexual

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

- reação chamada DRESS [erupção grave na pele, que pode ser acompanhada de febre, cansaço, inchaço da face ou gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões]
- ataque cardíaco, batimento do coração lento, palpitações
- perturbação visual
- arrepios, sensação anormal
- sensação de confusão ou desorientação, alteração do humor, agitação
- desmaio, convulsões epiléticas, alterações ou perda de paladar
- úlceras na boca, vomitar sangue, inflamação dos lábios, lábios secos, língua saburrosa
- corrimento nasal
- lesões na pele, pele seca
- rigidez nos músculos ou articulações, dor nas articulações com ou sem inflamação
- alterações em determinados valores bioquímicos ou das suas células sanguíneas. Estas podem ser observadas nos resultados das análises ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicá-las. Exemplos incluem o aumento de alguns glóbulos brancos
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH da mesma família que darunavir. Estes são:

- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram

graves

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Darunavir Viatris**

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 EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para os frascos: Uma vez aberto, utilizar no prazo de 100 dias.

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 Darunavir Viatris**

- A substância ativa é darunavir. Cada comprimido contém 400 miligramas de darunavir.
- Os outros componentes são sílica coloidal anidra, celulose microcristalina, crospovidona, amidoglicolato de sódio, hipromelose, estearato de magnésio. O revestimento por película contém álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio (E171), macrogol e talco.

### **Qual o aspeto de Darunavir Viatris e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película de 400 mg de Darunavir Viatris são brancos a esbranquiçados, de forma oval, com dois lados curvados, marcados com M numa das faces e DV4 na face oposta.

Os comprimidos revestidos por película de 400 mg de Darunavir Viatris estão disponíveis em embalagens blister contendo 30 e 60 comprimidos e em frascos de HDPE de 60 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

### **Fabricantes**

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Hungria

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanda

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Alemanha

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Viatrix Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: +46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

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

**Outras fontes de informação**

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

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Darunavir Viatris 600 mg comprimidos revestidos por película

darunavir

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

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

**O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Darunavir Viatris e para que é utilizado**

**O que é Darunavir Viatris?**

Darunavir Viatris contém a substância ativa darunavir. Darunavir é um medicamento antirretroviral, utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da protease. Darunavir atua reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo. Desta forma, irá melhorar o seu sistema imunológico e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH.

**Para que é utilizado?**

Darunavir é utilizado no tratamento de adultos e crianças com mais de 3 anos de idade e com, pelo menos, 15 quilogramas do peso corporal infetados pelo VIH e que já utilizaram outros medicamentos antirretrovirais.

Darunavir deve ser administrado em associação com uma dose baixa de ritonavir e outros medicamentos anti-VIH. O seu médico falará consigo sobre qual será a associação de medicamentos melhor para o seu caso.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Darunavir Viatris**

**Não tome Darunavir Viatris:**

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

**Não combine Darunavir Viatris 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.

| <b>Medicamento</b>   | <b>Ação do medicamento</b>  |
|--|---|
| <i>Avanafil</i>  | para tratamento da disfunção erétil   |
| <i>Astemizol</i> ou <i>terfenadina</i>   | para tratamento dos sintomas de alergia   |
| <i>Triazolam</i> e <i>midazolam oral</i> (tomado pela boca)  | para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade   |
| <i>Cisaprida</i>   | para tratamento de algumas perturbações gástricas   |
| <i>Colquicina</i> (se tem problemas nos rins e/ou no fígado)   | para tratamento da gota ou da febre mediterrânica familiar  |
| <i>Lurasidona</i> , <i>pimozida</i> , <i>quetiapina</i> ou <i>sertindol</i>  | para tratamento de perturbações psiquiátricas   |
| <i>Alcaloides da ergotamina</i> , como <i>ergotamina</i> , <i>di-hidroergotamina</i> , <i>ergometrina</i> e <i>metilergonovina</i> | para tratamento da enxaqueca  |
| <i>Amiodarona</i> , <i>bepridilo</i> , <i>dronedarona</i> , <i>ivabradina</i> , <i>quinidina</i> , <i>ranolazina</i>               | para tratamento de certas doenças do coração, por exemplo: batimento cardíaco anormal                   |
| <i>Lovastatina</i> , <i>sinvastatina</i> e <i>lomitapida</i>   | para baixar os níveis de colesterol   |
| <i>Rifampicina</i>   | para o tratamento de algumas infeções como a tuberculose  |
| O medicamento de associação <i>lopinavir/ritonavir</i>   | este medicamento anti-VIH pertence à mesma classe que Darunavir Viatrix                                 |
| <i>Elbasvir/grazoprevir</i>  | para tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C   |
| <i>Alfuzosina</i>  | para tratamento da próstata aumentada   |
| <i>Sildenafil</i>  | para tratamento da pressão arterial elevada na circulação pulmonar                                      |
| <i>Ticagrelor</i>  | para ajudar a impedir a agregação de plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco |
| <i>Naloxegol</i>   | para tratamento da obstipação induzida por opioides   |
| <i>Dapoxetina</i>  | para tratamento da ejaculação precoce   |
| <i>Domperidona</i>   | para tratamento de náuseas e vómitos  |

Não utilize darunavir em combinação com outros produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

### **Advertências e precauções**

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

Darunavir não é uma cura para a infeção pelo VIH.

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

Os indivíduos a tomar darunavir podem desenvolver uma erupção na pele. Pouco frequentemente uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal. Contacte, por favor, o seu médico sempre que desenvolver uma erupção na pele.

As erupções na pele (geralmente ligeiras ou moderadas) podem ocorrer mais frequentemente nos doentes a tomar darunavir e raltegravir (para infeção por VIH) do que nos doentes a tomar os medicamentos em separado.

### **Informe o seu médico sobre a sua situação ANTES e DURANTE o seu tratamento**

Assegure-se que revê os pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico se já teve **problemas de fígado**, incluindo infeção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar darunavir.
- Informe o seu médico se tem **diabetes**. Darunavir pode aumentar os níveis de açúcar no sangue.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infeção** (por exemplo, inchaço dos nódulos linfáticos e febre). Alguns doentes com infeção pelo VIH avançada e antecedentes de uma infeção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infeção anterior logo após iniciar um tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater as infeções que se encontrem eventualmente presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem surgir vários meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas, tais como fraqueza muscular, fraqueza que começa nas mãos e nos pés e avança em direção ao tronco, palpitações, tremor ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para obter o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. Darunavir pode aumentar o risco de hemorragia.
- Informe o seu médico se é **alérgico a sulfonamidas** (ex.: utilizadas para tratar certas infeções).
- Informe o seu médico se notar alguns **problemas musculoesqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença nos ossos denominada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

### **Idosos**

Darunavir foi administrado a um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertence a este grupo etário, fale com o seu médico para saber se pode utilizar Darunavir Viatrix.

### **Crianças**

Darunavir não se destina a ser utilizado em crianças com menos de 3 anos de idade ou com peso inferior a 15 quilogramas.

### **Outros medicamentos e Darunavir Viatrix**

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

Existem alguns medicamentos que **não poderá combinar com darunavir**. Estes são mencionados sob o título '**Não combine Darunavir Viatrix com qualquer um dos seguintes medicamentos:**'

Na maioria dos casos, darunavir pode ser combinado com outros medicamentos anti-VIH, pertencentes a outra classe de medicamentos [por exemplo: NRTIs (análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), NNRTIs (análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), antagonistas dos recetores CCR5 e IFs (inibidores da fusão)]. A associação de darunavir com ritonavir não foi testada com todos os IPs (inibidores da protease) e não deve ser utilizado com outros IPs do VIH. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Assim, informe sempre o seu médico se está a tomar outro medicamento anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre que medicamentos podem ser associados.

Os efeitos de darunavir podem ser reduzidos se utilizar qualquer um dos seguintes medicamentos.

Informe o seu médico se está a tomar:

- *Fenobarbital, fenitoína* (para prevenir convulsões)
- *Dexametasona* (corticosteroide)
- *Efavirenz* (infecção pelo VIH)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratamento de algumas infeções, como a tuberculose)
- *Saquinavir* (infecção pelo VIH).

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

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenona, timolol, verapamilo* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem estar alterados.
- Contracetivos orais à base de estrogénios e terapêutica hormonal de substituição. Darunavir pode reduzir a sua eficácia. Quando utilizado para controlo da natalidade, são recomendados métodos contracetivos não hormonais alternativos.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. Darunavir pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de dano muscular. O seu médico avaliará qual o regime mais adequado para baixar os níveis de colesterol para a sua situação específica.
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Ciclosporina, everolímus, tacrolímus, sirolímus* (para diminuir a ação do seu sistema imunitário), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidada por parte do seu médico relativamente a efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para tratamento da dependência de opioides)
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma)
- *Arteméter/lumefantrina* (uma combinação de medicamentos para tratamento da malária).
- *Dasatinib, irinotecano, everolímus, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratamento do cancro)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar um problema do coração e pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C).
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para o tratamento da dor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

O seu médico poderá querer fazer algumas análises ao sangue adicionais e poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos, uma vez que os efeitos terapêuticos ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos ou de darunavir 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 duração utilizado em procedimentos cirúrgicos)
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração)
- *Clarithromicina* (antibiótico)

- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar infecções fúngicas). O voriconazol deve apenas ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutin* (contra infecções bacterianas)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratamento da depressão e ansiedade)
- *Maraviroc* (para tratar a infecção pelo VIH)
- *Metadona* (para tratar a dependência opioide)
- *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir as convulsões ou para tratamento de certos tipos de dor no nervo)
- *Coluicina* (para tratar a gota ou a febre mediterrânica familiar)
- *Bosentano* (para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
- *Bupiriona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* quando utilizado sob a forma de injeção, *zolpidem* (agente sedativo)
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condições psiquiátricas).

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

### **Darunavir Viatris com alimentos e bebidas**

Ver a secção 3 ‘Como tomar Darunavir Viatris.

### **Gravidez e amamentação**

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar darunavir com ritonavir, a não ser se especificamente recomendado pelo médico. As mulheres grávidas não devem tomar darunavir com cobicistate.

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

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infecção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá, assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso sinta tonturas após tomar Darunavir Viatris.

### **Darunavir Viatris contém sódio**

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

## **3. Como tomar Darunavir Viatris**

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

Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar Darunavir Viatris e ritonavir sem falar com o seu médico.

Após o tratamento ter sido iniciado, a dose ou a forma de apresentação não devem ser alteradas ou o tratamento não deve ser interrompido sem indicação do seu médico.

### **Dose para os adultos que não tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará isto)**

Necessitará de uma dose diferente de darunavir, que não pode ser administrada com estes

comprimidos de 600 miligramas. Existem outras dosagens disponíveis de Darunavir Viatris.

**Dose para os adultos que tenham tomado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará isto)**

A dose é:

- 600 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 300 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 600 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia.
- OU
- 800 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 400 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 800 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia. Os comprimidos de 400 miligramas e 800 miligramas de Darunavir Viatris são usados apenas para obter o regime de dose diária de 800 miligramas.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

**Instruções para os adultos**

- Tome sempre darunavir em conjunto com ritonavir. Darunavir não atua adequadamente sem o ritonavir.
- De manhã, tome um comprimido de 600 miligramas de darunavir com 100 miligramas de ritonavir.
- À noite, tome um comprimido de 600 miligramas de darunavir com 100 miligramas de ritonavir.
- Tome darunavir com alimentos. Darunavir não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimento não é importante.
- Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo, água ou leite.
- Os comprimidos de 75 miligramas e de 150 miligramas de Darunavir Viatris foram desenvolvidos para utilização nas crianças, mas também podem ser utilizados nos adultos, nalguns casos.

**Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas, que nunca tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança determinará isto)**

O médico irá determinar qual a dose correta administrada uma vez por dia com base no peso da criança (ver tabela abaixo). Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 800 miligramas de darunavir em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia. O médico informá-lo-á de quantos comprimidos de Darunavir Viatris e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução) que a criança deverá tomar.

| <b>Peso</b>               | <b>Uma dose de darunavir é</b> | <b>Uma dose de ritonavir<sup>a</sup> é</b> |
|---------------------------|--------------------------------|--|
| entre 15 e 30 quilogramas | 600 miligramas                 | 100 miligramas                             |
| entre 30 e 40 quilogramas | 675 miligramas                 | 100 miligramas                             |
| mais de 40 quilogramas    | 800 miligramas                 | 100 miligramas                             |

<sup>a</sup> solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

**Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos que pesem, pelo menos, 15 quilogramas que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança determinará isto)**

O médico irá determinar qual a dose correta com base no peso da criança (ver tabela abaixo). O médico irá determinar qual a dose mais apropriada para a criança, se uma vez por dia, se duas vezes por dia. Esta dose não deve exceder a dose recomendada para o adulto, que é de 600 miligramas de darunavir em associação com 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia, ou 800 miligramas de darunavir em associação com 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.

O médico informá-lo-á de quantos comprimidos de Darunavir Viatris e qual a quantidade de ritonavir (cápsulas, comprimidos ou solução oral) que a criança deverá tomar. Estão disponíveis comprimidos com dosagens mais baixas, de modo a ter o regime de doses adequado.

Outras formas deste medicamento podem ser mais apropriadas para crianças: fale com o seu médico ou farmacêutico.

Dose duas vezes por dia

| Peso                      | Uma dose é  |
|---------------------------|---|
| entre 15 e 30 quilogramas | 375 miligramas de darunavir + 50 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia  |
| entre 30 e 40 quilogramas | 450 miligramas de darunavir + 60 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia  |
| mais de 40 quilogramas*   | 600 miligramas de darunavir + 100 miligramas de ritonavir, duas vezes por dia |

\* Para crianças com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, o médico da sua criança irá determinar se Darunavir Viatris 800 miligramas, uma vez ao dia, pode ser utilizado. Esta administração não pode ser efetuada com os comprimidos de 600 miligramas. Existem outras dosagens disponíveis de Darunavir Viatris.

Dose uma vez por dia

| Peso                      | Uma dose de darunavir é | Uma dose de ritonavir <sup>a</sup> é |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| entre 15 e 30 quilogramas | 600 miligramas          | 100 miligramas                       |
| entre 30 e 40 quilogramas | 675 miligramas          | 100 miligramas                       |
| mais de 40 quilogramas    | 800 miligramas          | 100 miligramas                       |

<sup>a</sup> solução oral de ritonavir: 80 miligramas por mililitro

### **Instruções para crianças**

- A criança tem de tomar sempre darunavir em conjunto com ritonavir. Darunavir não atua adequadamente sem o ritonavir.
- A criança deve tomar as doses apropriadas de darunavir e ritonavir, duas vezes por dia ou uma vez por dia. Se darunavir for prescrito duas vezes por dia, a criança deve tomar uma dose de manhã e uma dose ao final da tarde. O médico da sua criança irá determinar qual a dose mais apropriada.
- A criança deve tomar darunavir com alimentos. Darunavir não atua adequadamente sem alimentos. O tipo de alimento não é importante.
- A criança deve engolir os comprimidos com uma bebida, por exemplo, água ou leite.
- Os comprimidos de 75 mg e de 150 mg de Darunavir Viatris foram desenvolvidos para utilização nas crianças com peso inferior a 40 quilogramas, mas também podem ser utilizados nos adultos, nalguns casos.

### **Se tomar mais Darunavir Viatris do que deveria**

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Darunavir Viatris**

Caso se recorde **no período de 6 horas**, deverá a dose esquecida imediatamente. Tome sempre o medicamento com ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 6 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se vomitar após tomar Darunavir Viatris e ritonavir**

Se vomitar **até 4 horas** após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de Darunavir Viatris e ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se vomitar **mais de 4 horas** após a toma do medicamento, não necessita de tomar outra dose de Darunavir Viatris e ritonavir até à próxima dose programada.

Contacte o seu médico **se não tiver a certeza** do que fazer, caso se tenha esquecido de tomar uma dose ou se vomitar.

### **Não pare de tomar Darunavir Viatris sem falar previamente com o seu médico**

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar Darunavir Viatris mesmo que se sinta melhor. Fale primeiro com o seu médico.

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

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

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

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis**

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de iniciar darunavir, o seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue mais frequentemente, visto que tem uma probabilidade mais elevada de desenvolver problemas de fígado. Fale com o seu médico acerca dos sinais e sintomas dos problemas de fígado. Estes podem incluir coloração amarelada da pele ou da zona branca dos olhos, urina escurecida (da cor do chá), fezes de cor clara (movimentos dos intestinos), náuseas, vômitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa ou dor e desconforto do lado direito por baixo das costelas.

Erupção na pele (mais frequentemente quando usado em associação com raltegravir), comichão. A erupção na pele é geralmente ligeira a moderada. A erupção na pele pode também ser um sintoma de uma situação rara grave. É importante falar com o seu médico se desenvolver erupção na pele. O seu médico irá aconselhá-lo sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com darunavir.

Outros efeitos indesejáveis graves incluem a diabetes (frequentes) e inflamação do pâncreas (pouco frequentes).

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

- diarreia.

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

- vômitos, náuseas, dor ou distensão abdominal, má digestão, gases
- dor de cabeça, cansaço, tonturas, sonolência, dormência, formigueiro ou dor nas mãos ou nos pés, falta de força, dificuldade em adormecer.

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

- dor no peito, alterações no eletrocardiograma, batimento do coração rápido
- sensibilidade da pele diminuída ou anormal, sensação de picadas, falta de atenção, perda de memória, problemas com o seu equilíbrio
- dificuldade em respirar, tosse, hemorragia no nariz, irritação da garganta.
- inflamação do estômago ou boca, azia, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto do abdómen, prisão de ventre, arroto
- insuficiência renal, pedras (cálculos) no rim, dificuldade em urinar, passagem frequente ou excessiva de urina, às vezes de noite

- urticária, inchaço grave da pele e de outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos), eczema, transpiração excessiva, suores noturnos, perda de cabelo, acne, pele descamativa, coloração das unhas
- dor muscular, câibras ou fraqueza muscular, dor nas extremidades, osteoporose
- diminuição da função da glândula tiroideia. Isto pode ser observado nas análises ao sangue.
- pressão arterial elevada, vermelhidão
- olhos vermelhos ou secos
- febre, inchaço dos membros inferiores devido a retenção de fluidos, mal-estar geral, irritabilidade, dor
- sintomas de infecção, herpes simplex
- disfunção erétil, aumento mamário
- problemas de sono, sonolência, depressão, ansiedade, sonhos anormais, diminuição do desejo sexual

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

- reação chamada DRESS [erupção grave na pele, que pode ser acompanhada de febre, cansaço, inchaço da face ou gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões]
- ataque cardíaco, batimento do coração lento, palpitações
- perturbação visual
- arrepios, sensação anormal
- sensação de confusão ou desorientação, alteração do humor, agitação
- desmaio, convulsões epiléticas, alterações ou perda de paladar
- úlceras na boca, vomitar sangue, inflamação dos lábios, lábios secos, língua saburrosa
- corrimento nasal
- lesões na pele, pele seca
- rigidez nos músculos ou articulações, dor nas articulações com ou sem inflamação
- alterações em determinados valores bioquímicos ou das suas células sanguíneas. Estas podem ser observadas nos resultados das análises ao sangue e/ou à urina. O seu médico irá explicá-las. Exemplos: aumento de alguns glóbulos brancos
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH da mesma família que darunavir. Estes são:

- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram graves.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Darunavir Viatrix**

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 EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para os frascos: Uma vez aberto, utilizar no prazo de 100 dias.

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 Darunavir Viatris**

- A substância ativa é o darunavir. Cada comprimido contém 600 miligramas de darunavir.
- Os outros componentes são sílica coloidal anidra, celulose microcristalina, crospovidona, amidoglicolato de sódio, hipromelose, estearato de magnésio. O revestimento por película contém álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio (E171), macrogol e talco.

### **Qual o aspeto de Darunavir Viatris e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película de 600 mg de Darunavir Viatris são brancos a esbranquiçados, de forma oval, com dois lados curvados, marcados com M numa das faces e DV5 na face oposta.

Os comprimidos revestidos por película de 600 mg de Darunavir Viatris estão disponíveis em embalagens blister contendo 30 e 60 comprimidos e em frascos de plástico de 30, 60 e 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

### **Fabricantes**

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Hungria

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanda

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Alemanha

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

**België/Belgique/Belgien**  
Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**  
Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**  
Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**  
Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**  
Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**  
BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**  
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**  
Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**  
Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**  
Viatrix Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**  
Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Lietuva**  
Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**  
Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**  
George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Nederland**  
Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**  
Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**  
Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**  
Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**  
Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**  
BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**  
Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**  
Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46923

**Suomi/Finland**

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: + 357 2220 7700

**Sverige**

Viatri AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

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

**Outras fontes de informação**

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

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Darunavir Viatris 800 mg comprimidos revestidos por película

darunavir

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

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

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Darunavir Viatris e para que é utilizado**

##### **O que é Darunavir Viatris?**

Darunavir Viatris contém a substância ativa darunavir. Darunavir é um medicamento antirretroviral, utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da protease. Darunavir atua reduzindo a quantidade de VIH presente no seu corpo. Desta forma, irá melhorar o seu sistema imunitário e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças associadas à infeção pelo VIH.

##### **Para que é utilizado?**

Darunavir é utilizado no tratamento de adultos e crianças (com idade igual ou superior a 3 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 quilogramas) infetados pelo VIH e

- que não tenham utilizado anteriormente medicamentos antirretrovirais.
- em certos doentes que tenham utilizado anteriormente medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará isto).

Darunavir deve ser administrado em associação com uma dose baixa de cobicistate ou ritonavir e outros medicamentos anti-VIH. O seu médico falará consigo sobre qual será a associação de medicamentos melhor para o seu caso.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Darunavir Viatris**

##### **Não tome Darunavir Viatris:**

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

**Não combine Darunavir Viatris com qualquer um dos seguintes medicamentos**

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

| <b>Medicamento</b>  | <b>Finalidade do medicamento</b>  |
|---|---|
| <i>Avanafil</i>   | para tratamento da disfunção erétil   |
| <i>Astemizol</i> ou <i>terfenadina</i>  | para tratamento dos sintomas de alergia   |
| <i>Triazolam</i> e <i>midazolam oral</i> (tomado pela boca)   | para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade   |
| <i>Cisaprida</i>  | para tratamento de algumas perturbações gástricas   |
| <i>Colquicina</i> (se tem problemas nos rins e/ou no fígado)  | para tratamento da gota ou da febre mediterrânica familiar  |
| <i>Lurasidona</i> , <i>pimozida</i> , <i>quetiapina</i> ou <i>sertindol</i>   | para tratamento de perturbações psiquiátricas   |
| <i>Alcaloides da cravagem do centeio</i> , como <i>ergotamina</i> , <i>di-hidroergotamina</i> , <i>ergometrina</i> e <i>metilergonovina</i> | para tratamento da enxaqueca  |
| <i>Amiodarona</i> , <i>bepiridilo</i> , <i>dronedarona</i> , <i>ivabradina</i> , <i>quinidina</i> , <i>ranolazina</i>                       | para tratamento de certas doenças do coração, por exemplo, batimento cardíaco anormal                   |
| <i>Lovastatina</i> , <i>sinvastatina</i> e <i>lomitapida</i>  | para baixar os níveis de colesterol   |
| <i>Rifampicina</i>  | para tratamento de algumas infeções, como a tuberculose   |
| O medicamento de associação <i>lopinavir/ritonavir</i>  | este medicamento anti-VIH pertence à mesma classe que Darunavir Viatris                                 |
| <i>Elbasvir/grazoprevir</i>   | para tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C   |
| <i>Alfuzosina</i>   | para tratamento da próstata aumentada   |
| <i>Sildenafil</i>   | para tratamento da pressão arterial elevada na circulação pulmonar                                      |
| <i>Ticagrelor</i>   | para ajudar a impedir a agregação de plaquetas no tratamento de doentes com história de ataque cardíaco |
| <i>Naloxegol</i>  | para tratamento da obstipação induzida por opioides   |
| <i>Dapoxetina</i>   | para tratamento da ejaculação precoce   |
| <i>Domperidona</i>  | para tratamento de náuseas e vómitos  |

Não utilize darunavir em combinação com outros produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

**Advertências e precauções**

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

Darunavir não é uma cura para a infeção pelo VIH.

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

Os indivíduos a tomar darunavir podem desenvolver uma erupção na pele. Pouco frequentemente uma erupção na pele pode tornar-se grave ou potencialmente fatal. Contacte o seu médico sempre que desenvolver uma erupção na pele.

As erupções na pele (geralmente ligeiras ou moderadas) podem ocorrer mais frequentemente nos doentes a tomar darunavir e raltegravir (para a infeção pelo VIH) do que nos doentes a tomar os medicamentos em separado.

### **Informe o seu médico sobre a sua situação ANTES e DURANTE o seu tratamento**

Assegure-se de que revê os pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico se já teve **problemas de fígado**, incluindo infeção pelo vírus da hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar darunavir.
- Informe o seu médico se tem **diabetes**. Darunavir pode aumentar os níveis de açúcar no sangue.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infeção** (por exemplo, inchaço dos nódulos linfáticos e febre). Alguns doentes com infeção pelo VIH avançada e antecedentes de uma infeção oportunista podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação, resultantes de uma infeção anterior, logo após iniciar um tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater as infeções que se encontrem, eventualmente, presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- Informe o seu médico se tem **hemofilia**. Darunavir pode aumentar o risco de hemorragia.
- Informe o seu médico se é **alérgico a sulfonamidas** (ex.: utilizadas para tratar certas infeções).
- Informe o seu médico se notar alguns **problemas musculoesqueléticos**. Alguns doentes que tomam terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença nos ossos denominada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por uma perda de fornecimento de sangue aos ossos). Alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença são a duração da terapêutica antirretroviral combinada, utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunodepressão grave e índice de massa corporal elevado. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, dores (especialmente na anca, joelho e ombro) ou dificuldade nos movimentos. Se notar qualquer destes sintomas, por favor informe o seu médico.

### **Idosos**

Darunavir foi administrado a um número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertence a este grupo etário, fale com o seu médico para saber se pode utilizar Darunavir Viatrix.

### **Crianças e adolescentes**

Darunavir Viatrix 800 miligramas não se destina a crianças com idade inferior a 3 anos ou com peso inferior a 40 quilogramas.

### **Outros medicamentos e Darunavir Viatrix**

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

Existem alguns medicamentos que **não poderá combinar** com darunavir. Estes são mencionados no título “**Não combine Darunavir Viatrix com qualquer um dos seguintes medicamentos**”.

Na maioria dos casos, darunavir pode ser combinado com outros medicamentos anti-VIH, pertencentes a outra classe de medicamentos [por exemplo: NRTIs (análogos dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), NNRTIs (análogos dos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa), antagonistas dos recetores CCR5 e IFs (inibidores da fusão)]. A associação de darunavir com cobicistate ou ritonavir não foi testada com todos os IPs (inibidores da protease) e não deve ser utilizado com outros IPs do VIH. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Assim, informe sempre o seu médico se está a tomar outro medicamento anti-VIH e siga cuidadosamente as suas instruções sobre que medicamentos podem ser associados.

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

- *Fenobarbital, fenitoína* (para prevenir convulsões)
- *Dexametasona* (corticosteroide)
- *Efavirenz* (infecção pelo VIH)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicamentos para tratamento de algumas infeções como a tuberculose)
- *Saquinavir* (infecção pelo VIH)

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

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramida, carvedilol, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenona, timolol, verapamilo* (para doenças do coração), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel* (para reduzir a coagulação do sangue), uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis deste medicamento podem estar alterados.
- Contracetivos orais à base de estrogénios e terapêutica hormonal de substituição. Darunavir pode reduzir a sua eficácia. Quando utilizado para controlo da natalidade são recomendados métodos contracetivos não hormonais alternativos.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. Darunavir pode aumentar o risco de níveis elevados de potássio causados pela drospirenona.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para baixar os níveis de colesterol). Pode observar-se um aumento do risco de dano muscular. O seu médico avaliará qual o regime mais adequado para baixar os níveis de colesterol para a sua situação específica.
- *Clarithromicina* (antibiótico).
- *Ciclosporina, everolímus, tacrolímus, sirolímus* (para diminuir a ação do seu sistema imunológico) uma vez que o efeito terapêutico ou os efeitos indesejáveis destes medicamentos podem ser aumentados.
- *Corticosteroides incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona*. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças inflamatórias intestinais, condições inflamatórias da pele, dos olhos, articulações e músculos e outras condições inflamatórias. Estes medicamentos são, habitualmente, tomados por via oral, inalados, injetados ou aplicados na pele. Se não puderem ser utilizadas alternativas, a sua utilização só pode ocorrer após avaliação médica e sob monitorização cuidada por parte do seu médico relativamente a efeitos indesejáveis dos corticosteroides.
- *Buprenorfina/naloxona* (medicamentos para tratamento da dependência de opioides).
- *Salmeterol* (medicamento para tratar a asma).
- *Arteméter/Lumefantrina* (uma combinação de medicamentos para o tratamento da malária).
- *Dasatinib, irinotecano, everolímus, nilotinib, vinblastina, vincristina* (para tratamento do cancro).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (para a disfunção erétil ou para tratar um problema do coração e pulmões chamado hipertensão arterial pulmonar).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C).
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para tratamento da dor)
- *Fesoterodina, solifenacina* (para tratamento de distúrbios urológicos).

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

- *Dabigatrano etexilato, edoxabano, varfarina* (para diminuir a coagulação do sangue)
- *Alfentanilo* (analgésico injetável forte e de curta duração utilizado em procedimentos cirúrgicos)
- *Digoxina* (para tratar certas doenças do coração)
- *Clarithromicina* (antibiótico)
- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (para tratar infeções fúngicas).

- O voriconazol deve apenas ser tomado após avaliação clínica.
- *Rifabutina* (contra infecções bacterianas)
  - *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (para a disfunção erétil ou pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
  - *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratamento da depressão e ansiedade)
  - *Maraviroc* (para tratar a infecção pelo VIH)
  - *Metadona* (para tratar a dependência opioide)
  - *Carbamazepina, clonazepam* (para prevenir as convulsões ou para o tratamento de certos tipos de dor no nervo)
  - *Colquicina* (para tratar a gota ou a febre mediterrânica familiar)
  - *Bosentano* (para tratar a pressão arterial elevada na circulação pulmonar)
  - *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam quando utilizado sob a forma de injeção, zolpidem* (agente sedativo)
  - *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (para tratar condições psiquiátricas)
  - *Metformina* (para tratar a diabetes tipo 2).

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

### **Darunavir Viatris com alimentos e bebidas**

Ver a secção 3 “Como tomar Darunavir Viatris”.

### **Gravidez e amamentação**

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. As mulheres grávidas não devem tomar darunavir com ritonavir, a não ser se especificamente recomendado pelo médico. As mulheres grávidas não devem tomar darunavir com cobicistate.

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

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infecção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá, assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza nem utilize quaisquer máquinas caso sinta tonturas após tomar darunavir.

### **Darunavir Viatris contém sódio**

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

## **3. Como tomar Darunavir Viatris**

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

Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar darunavir e cobicistate ou ritonavir sem falar com o seu médico.

Após o tratamento ter sido iniciado, a dose ou a forma de apresentação não devem ser alteradas ou o tratamento não deve ser interrompido sem indicação do médico.

Os comprimidos de Darunavir Viatris de 800 miligramas destinam-se apenas a permitir fazer um regime de dose diária de 800 miligramas.

### **Posologia para os adultos que não tenham utilizado anteriormente medicamentos**

**antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)**

A dose habitual de darunavir é de 800 miligramas (2 comprimidos contendo 400 miligramas de darunavir ou 1 comprimido contendo 800 miligramas de darunavir), uma vez por dia.

Deve tomar darunavir todos os dias e sempre em associação com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir e com alimentos. Darunavir não atua adequadamente sem cobicistate ou ritonavir e sem alimentos. Deverá comer uma refeição ou um lanche até 30 minutos antes de tomar darunavir e cobicistate ou ritonavir. O tipo de alimentos não é importante. Mesmo que se sinta melhor, não deixe de tomar darunavir e cobicistate ou ritonavir sem falar com o seu médico.

**Instruções para os adultos**

- Tome 1 comprimido de 800 miligramas sempre à mesma hora, uma vez por dia, todos os dias.
- Tome darunavir sempre em conjunto com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir.
- Tome darunavir com alimentos.
- Engula o comprimido com uma bebida, por exemplo água ou leite.
- Tome os outros medicamentos para o VIH utilizados em associação com darunavir e cobicistate ou ritonavir, como recomendado pelo seu médico.

**Posologia para os adultos que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais (o seu médico determinará se é aplicável no seu caso)**

A dose é:

- 800 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 400 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 800 miligramas de darunavir) em conjunto com 150 miligramas de cobicistate ou 100 miligramas de ritonavir, uma vez por dia.
- OU
- 600 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 300 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 600 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir duas vezes por dia.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

**Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, e igual ou superior a 12 anos com cobicistate, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, e que ainda não tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)**

- A dose habitual de darunavir é de 800 miligramas (2 comprimidos de 400 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 800 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir ou 150 miligramas de cobicistate uma vez por dia.

**Dose para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, e igual ou superior a 12 anos com cobicistate, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas, e que já tenham tomado medicamentos antirretrovirais anteriormente (o médico da sua criança irá determinar isto)**

A dose é:

- 800 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 400 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 800 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir ou 150 miligramas de cobicistate, uma vez por dia.
- OU
- 600 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 300 miligramas de darunavir ou 1 comprimido de 600 miligramas de darunavir) em conjunto com 100 miligramas de ritonavir duas vezes por dia.

Discuta com o seu médico qual a dose mais indicada para si.

**Instruções para crianças com idade igual ou superior a 3 anos com ritonavir, e igual ou superior a 12 anos com cobicistate, que pesem, pelo menos, 40 quilogramas**

- Tome 800 miligramas de darunavir (2 comprimidos de 400 miligramas de Darunavir Viatrix ou 1 comprimido de 800 miligramas de Darunavir Viatrix) ao mesmo tempo, uma vez por dia,

- todos os dias.
- Tome darunavir sempre em conjunto com 100 miligramas de ritonavir ou 150 miligramas de cobicistate.
  - Tome darunavir com alimentos.
  - Engula os comprimidos com uma bebida, por exemplo água ou leite.
  - Tome os outros medicamentos para o VIH utilizados em associação com darunavir e ritonavir ou cobicistate, como recomendado pelo seu médico.

### **Se tomar mais Darunavir Viatris do que deveria**

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Darunavir Viatris**

Caso se recorde **no período de 12 horas** deverá tomar os comprimidos imediatamente. Tome sempre o medicamento com cobicistate ou ritonavir e com alimentos. Caso se recorde **após 12 horas**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

### **Se vomitar após tomar Darunavir Viatris e cobicistate ou ritonavir**

Se vomitar **até 4 horas** após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de Darunavir Viatris e cobicistate ou ritonavir, com alimentos, logo que possível. Se vomitar **mais de 4 horas** após a toma do medicamento, não necessita de tomar outra dose de Darunavir Viatris e cobicistate ou ritonavir até à próxima dose programada.

Contacte o seu médico **se não tiver a certeza** do que fazer, caso se tenha esquecido de tomar uma dose ou se vomitar.

### **Não pare de tomar Darunavir Viatris sem falar previamente com o seu médico**

Os medicamentos anti-VIH podem fazê-lo sentir-se melhor. Não deixe de tomar Darunavir Viatris mesmo que se sinta melhor. Fale primeiro com o seu médico.

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

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Informe o seu médico se desenvolver qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis**

Foram notificados problemas de fígado que podem ocasionalmente ser graves. Antes de iniciar darunavir, o seu médico deverá pedir-lhe análises ao sangue. Se tiver infeção crónica por hepatite B ou C, o seu médico irá pedir-lhe análises ao sangue mais frequentemente, visto que tem uma probabilidade mais elevada de desenvolver problemas de fígado. Fale com o seu médico acerca dos sinais de sintomas dos problemas de fígado. Estes podem incluir coloração amarelada da pele ou da zona branca dos olhos, urina escurecida (da cor do chá), fezes de cor clara (movimentos dos intestinos), náuseas, vômitos, perda de apetite, ou dor, sensação dolorosa ou dor e desconforto do lado direito por baixo das costelas.

Erupção na pele (mais frequentemente quando usado em associação com raltegravir), comichão. A erupção na pele é geralmente ligeira a moderada. A erupção na pele pode também ser um sintoma de uma situação rara grave. É importante falar com o seu médico se desenvolver erupção na pele. O seu

médico irá aconselhar sobre como lidar com os seus sintomas ou se deve interromper o tratamento com darunavir.

Outros efeitos indesejáveis graves incluem a diabetes (frequente) e inflamação do pâncreas (pouco frequente).

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

- diarreia.

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

- vômitos, náuseas, dor ou distensão abdominal, má digestão, gases
- dor de cabeça, cansaço, tonturas, sonolência, dormência, formiguelo ou dor nas mãos ou pés, falta de força, dificuldade em adormecer

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

- dor no peito, alterações no eletrocardiograma, batimento do coração rápido
- sensibilidade da pele diminuída ou anormal, sensação de picadas, falta de atenção, perda de memória, problemas com o seu equilíbrio
- dificuldade em respirar, tosse, hemorragia no nariz, irritação da garganta.
- inflamação do estômago ou boca, azia, ânsia de vomitar, boca seca, desconforto do abdômen, prisão de ventre, arto
- insuficiência renal, pedras (cálculos) no rim, dificuldade em urinar, passagem frequente ou excessiva de urina, às vezes de noite
- urticária, inchaço grave da pele e outros tecidos (mais frequentemente dos lábios ou dos olhos), eczema, transpiração excessiva, suores noturnos, perda de cabelo, acne, pele descamativa, coloração das unhas
- dor muscular, câibras ou fraqueza muscular, dor nas extremidades, osteoporose
- diminuição da função da glândula tireoideia. Isto pode ser visualizado nas análises sanguíneas.
- pressão arterial elevada, vermelhidão
- olhos vermelhos ou secos
- febre, inchaço dos membros inferiores devido a retenção de fluidos, mal-estar, irritabilidade, dor
- sintomas de infecção, herpes simplex
- disfunção erétil, aumento mamário
- problemas do sono, sonolência, depressão, ansiedade, sonhos anormais, diminuição do desejo sexual

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

- reação chamada DRESS [erupção grave na pele, que pode ser acompanhada de febre, cansaço, inchaço da face ou gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins ou pulmões]
- ataque cardíaco, batimento do coração lento, palpitações
- perturbação visual
- arrepios, sensação anormal
- sensação de confusão ou desorientação, alteração do humor, agitação
- desmaio, convulsões epiléticas, alterações ou perda de paladar
- úlceras na boca, vomitar sangue, inflamação dos lábios, lábios secos, língua saburrosa
- corrimento nasal
- lesões na pele, pele seca
- rigidez nos músculos ou articulações, dor nas articulações com ou sem inflamação
- alterações em determinados valores bioquímicos ou das suas células sanguíneas. Estas podem ser observadas nos resultados das análises ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicá-las. Exemplos incluem o aumento de alguns glóbulos brancos
- cristais de darunavir no rim, provocando doença renal.

Alguns efeitos indesejáveis são típicos de medicamentos anti-VIH da mesma família que darunavir. Estes são:

- dor, sensibilidade ou fraqueza muscular. Em casos raros, estas perturbações musculares foram

graves

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Darunavir Viatris**

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 EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Para os blisters com plástico numa das faces e alumínio na face oposta: Não conservar acima de 25 °C.

Para os blisters com alumínio em ambas as faces: O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para os frascos: Uma vez aberto, utilizar no prazo de 90 dias. O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Darunavir Viatris**

- A substância ativa é darunavir. Cada comprimido contém 800 miligramas de darunavir.
- Os outros componentes são sílica coloidal anidra, celulose microcristalina, crospovidona, amidoglicolato de sódio, hipromelose, estearato de magnésio. O revestimento por película contém álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio (E171), macrogol e talco.

### **Qual o aspeto de Darunavir Viatris e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película de 800 mg de Darunavir Viatris são brancos a esbranquiçados, de forma oval, com dois lados curvados, marcados com M numa das faces e DV8 na face oposta.

Os comprimidos revestidos por película de 800 mg de Darunavir Viatris estão disponíveis em embalagens blister contendo 30 comprimidos e em frascos de plástico de 30, 60 e 90 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**Fabricantes**

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Hungria

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanda

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Alemanha

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Viатris Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viатris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viатris d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viатris Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viатris Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viатris AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

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

**Outras fontes de informação**

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