

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Symtuza®

comprimidos revestidos

darunavir + cobicistate + entricitabina + tenofovir alafenamida

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos com 800 mg de darunavir + 150 mg de cobicistate + 200 mg de entricitabina + 10 mg de tenofovir alafenamida em um frasco com 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS E ACIMA OU IGUAL A 40 KG

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

800 mg de darunavir (equivalente a 867 mg de etanolato de darunavir)

150 mg de cobicistate

200 mg de entricitabina

10 mg de tenofovir alafenamida (equivalente a 11,2 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida)

Excipientes:

O comprimido contém: dióxido de silicone coloidal, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina.

O revestimento contém: polietilenoglicol (macrogol), álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SYMTUZA® é indicado como um regime completo para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos, com peso corporal de pelo menos 40 kg).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O efeito antirretroviral de **SYMTUZA®** deve-se a atividade combinada de darunavir, entricitabina e tenofovir alafenamida. A eficácia do **SYMTUZA®** em pacientes virgens de tratamento e em pacientes que já receberam tratamento para o HIV-1 foi avaliada em estudos de Fase III.

Eficácia em pacientes adultos

Pacientes virgens de tratamento contra o HIV-1

A eficácia de SYMTUZA® em pacientes virgens de tratamento contra o HIV-1 foi avaliada em um estudo duplo-cego e controlado por ativo de Fase III TMC114FD2HTX3001 (AMBER), no qual os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber SYMTUZA® (N=362) ou um regime que consistia em associação em dose fixa de darunavir e cobicistate em combinação com uma associação em dose fixa de entricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila (F/TDF) (N=363) uma vez ao dia. O objetivo primário deste estudo foi demonstrar a não inferioridade na eficácia de um comprimido em dose fixa de D/C/F/TAF contra o comprimido em dose fixa de DRV/COBI coadministrado com outro comprimido em dose fixa de F/TDF em indivíduos adultos virgens de tratamento antirretroviral (TARV) infectados com HIV-1. A não inferioridade foi determinada pela proporção de respondedores virológicos (desfecho primário de eficácia), definido como tendo <50 cópias RNA de HIV-1/mL na Semana 48 por análise de snapshot definido pelo FDA, com uma diferença máxima permitida de 10%. A idade mediana foi de 34,0 anos (faixa de 18-71), 88,3% eram do sexo masculino, 83,2% caucasianos, 11,1% negros e 1,5% asiáticos. O valor basal médio do RNA do HIV-1 plasmático e o valor basal mediano da contagem de células CD4+ foram de 4,48 log₁₀ cópias/mL (faixa de 1,3-6,7; 17,9% tiveram uma carga viral de valor basal ≥100.000 cópias/mL) e 453,0 células/mm³ (faixa de 38 a 1456 células/mm³), respectivamente. Os resultados virológicos (ITT) relatados em AMBER são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados Virológicos no AMBER na Semana 48 e 96 (Metodologia FDA Snapshot)

	Semana 48		Semana 96 ^c
	SYMTUZA® N=362	DRV/COBI+F/TDF N=363	SYMTUZA® N=362
Resposta Virológica			
<50 cópias de RNA do HIV-1/mL	91,4%	88,4%	85,1%
Diferença entre tratamentos ^a	2,7 (IC de 95%: -1,6; 7,1)		-
Falha Virológica^b	4,4%	3,3%	5,5%
≥50 cópias de RNA do HIV-1 /mL	2,5%	2,5%	1,7%
Falha Virológica Levando à Descontinuação	0,3%	0	1,4% ^d
Medicamento do estudo descontinuado por outros motivos e última carga viral disponível ≥50 cópias de RNA do HIV-1 /mL ^e	1,7%	0,8%	2,5%
Sem dados virológicos^c	4,1%	8,3%	9,4%
Motivos			
Estudo descontinuado em razão de evento adverso ou óbito	2,2%	4,4%	2,2%
Estudo descontinuado por outros motivos e última carga viral disponível <50 cópias de RNA do HIV-1/mL	1,1%	2,5%	5,8%
Dados ausentes durante a janela, mas pacientes presentes no estudo	0,8%	1,4%	1,4%
Alteração da média da contagem de células CD4+ a partir do valor basal	188,7	173,8	228,9

- ^a Com base no teste de MH de estrato ajustado no qual os fatores de estratificação são o nível de RNA do HIV-1 (≤ 100.000 ou > 100.000 cópias/mL) e a contagem de células CD4+ (< 200 ou ≥ 200 células/ μ L).
- ^b Incluiu pacientes que tinham ≥ 50 cópias de RNA do HIV-1 /mL na janela da Semana 48/ 96; pacientes que descontinuaram precocemente em razão de ausência ou perda de eficácia de acordo com a avaliação do pesquisador; pacientes que descontinuaram por outros motivos além de evento adverso (EA), óbito ou ausência ou perda de eficácia e que no momento da descontinuação tinham ≥ 50 cópias de RNA do HIV-1/mL.
- ^c Janela da Semana 48: Dia 295 – Dia 378; Janela da Semana 96: Dia 631 – Dia 714
- ^d Cinco indivíduos foram descontinuados do estudo devido a razões relacionadas à eficácia, de acordo com a avaliação do investigador (decisão do médico), dos quais três tiveram o último tratamento com RNA do HIV-1 < 50 cópias / mL.
- ^e Nenhum dado do comparador disponível além da semana 48.

Resultados do Estudo Clínico em Pacientes Virologicamente Suprimidos com HIV-1 que fizeram a troca para SYMTUZA[®]

O estudo de fase 3, aberto, com controle ativo, TMC114IFD3013 (EMERALD) avaliou a eficácia do SYMTUZA[®] em pacientes virologicamente suprimidos (menos que 50 cópias de RNA do HIV-1/mL) infectados com HIV-1. O objetivo primário deste estudo foi demonstrar a não inferioridade na eficácia de um regime de SYMTUZA[®] uma vez ao dia em relação à continuação do bPI atual combinado com FTC/TDF, em relação à proporção de pacientes com recidiva virológica (desfecho primário), definido como tendo RNA-HIV-1 confirmado ≥ 50 cópias/mL até a Semana 48 ou, no caso de descontinuação precoce, uma última carga viral única de RNA-HIV-1 ≥ 50 cópias/mL, com uma diferença máxima permitida de 4%. Os pacientes estavam virologicamente suprimidos por pelo menos 2 meses e não apresentaram mais que uma elevação na carga viral acima de 50 cópias de RNA do HIV-1 /mL durante o ano anterior à inclusão. Os pacientes foram autorizados a entrar no estudo caso apresentassem falha prévia com qualquer regime ARV sem darunavir. Os pacientes não tinham histórico de falha virológica sob regimes a base de darunavir e, caso os genótipos anteriores estivessem disponíveis, apresentavam ausência de mutações associadas à resistência (RAMs) de darunavir. Os pacientes estavam sob regime antirretroviral estável (por pelo menos 6 meses), composto de um inibidor de protease potencializado [darunavir uma vez ao dia ou atazanavir (ambos potencializados com ritonavir ou cobicistate), ou lopinavir com ritonavir] em associação com entricitabina e TDF. Eles fizeram a troca para SYMTUZA[®] (N=763) ou foram mantidos sob o regime de tratamento em que estavam (N=378) (randomização 2:1). A idade mediana dos pacientes era de 46 anos (faixa de 19-78), 82% eram do sexo masculino, 75,5% caucasianos, 20,9% negros e 2,3% asiáticos. O valor basal mediano da contagem das células CD4+ foi de 628×10^6 células/mm³ (faixa de $111-1921 \times 10^6$ células/mm³). Os resultados virológicos (ITT) relatados em EMERALD são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados Viroológicos na Semana 48 e 96 no Estudo EMERALD

	Semana 48		Semana 96 ^a
	SYMTUZA [®] N=763	IP potencializado+F/TDF N=378	SYMTUZA [®] N=763
Rebote Viroológico^a Cumulativo Definido pelo Protocolo			
Taxa de Rebote Definida pelo Protocolo	2,5%	2,1%	3,1%
(IC de 95%) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Diferença nas Proporções	0,4 (IC de 95%: -1,5; 2,2)		-
Resultado do Algoritmo FDA Snapshot			
<50 cópias de RNA do HIV-1 /mL	94,9%	93,7%	90,7%
Falha Viroológica^c	0,8%	0,5%	1,2%
Diferença entre tratamentos ^d	0,3 (IC de 95%: -0,7; 1,2)		-
≥ 50 cópias de RNA do HIV-1/mL	0,5%	0,5%	0,7% ^f
Falha Viroológica - levando à descontinuação	0	0	0
Falha Viroológica - descontinuação por outros motivos e última carga viral disponível ≥ 50 cópias de RNA do HIV-1 /mL	0,3%	0	0,5%

Sem dados virológicos^e	4,3%	5,8%	8,1%
Motivos			
Estudo descontinuado em razão de evento adverso ou óbito	1,4%	1,1%	2,4%
Estudo descontinuado por outros motivos e última carga viral disponível <50 cópias de RNA do HIV-1/mL	2,5%	4,2%	5,0%
Dados ausentes durante a janela, mas presentes no estudo	0,4%	0,5%	0,8%

^a 2 cargas virais ≥ 50 cópias de RNAs do HIV-1 /mL consecutivos, ou em caso de descontinuação, ou na Semana 48/96 por qualquer motivo, (única carga viral) ≥ 50 cópias de RNA do HIV-1 /mL a partir do valor basal (incluído).

^b IC de 95% de Clopper-Pearson Exato Bilateral.

^c Incluiu os pacientes que tinham ≥ 50 cópias/mL na janela da Semana 48/96; pacientes que descontinuaram precocemente em razão de ausência ou perda de eficácia de acordo com a avaliação do investigador; pacientes que descontinuaram por outros motivos além de evento adverso (EA), óbito ou ausência ou perda de eficácia e que no momento da descontinuação tinham um valor viral de ≥ 50 cópias/mL.

^d Com base no teste de MH ajustado para o IP potencializado na seleção (ATV com rtv ou COBI, DRV com rtv ou COBI, LPV com rtv).

^e Janela da Semana 48: Dia 295 – Dia 378; Janela da Semana 96: Dia 631 – Dia 714.

^f Os seguintes valores de carga viral foram observados para esses indivíduos na semana 96: 54 cópias/mL, 78 cópias/mL, 111 cópias/mL, 152 cópias/mL, e 210 cópias/mL

^g Nenhum dado do comparador disponível além da semana 48.

Eficácia em pacientes pediátricos

A eficácia do **SYMTUZA**[®] em pacientes pediátricos não foi investigada. Contudo, o uso de **SYMTUZA**[®] em pacientes adolescentes a partir dos 12 a <18 anos de idade e pesando, pelo menos, 40 kg é corroborado por três estudos clínicos em pacientes pediátricos infectados pelo HIV-1: TMC114-C230, GS-US-216-0128 e GS-US-292-0106.

O estudo aberto de Fase II TMC114-C230 foi conduzido para avaliar a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia do darunavir com baixas doses de ritonavir em 12 pacientes pediátricos virgens de tratamento infectados pelo HIV-1 com idades entre 12 e 18 anos e pesando pelo menos 40 kg. Esses pacientes receberam 800/100 mg de darunavir/ritonavir uma vez ao dia em associação com outros agentes antirretrovirais. O desfecho primário da eficácia foi uma carga viral plasmática <50 cópias do RNA do HIV 1/mL na semana 24 pelo algoritmo TLOVR do FDA. A resposta virológica pelo algoritmo snapshot do FDA também foi avaliada. A idade mediana dos pacientes era de 14,4 anos (faixa de 12,6 - 17,3) e 66,7% eram do sexo feminino, 58,3% caucasianos e 41,7% negros. No período basal, a carga viral plasmática mediana era de 4,92 log₁₀ cópias de RNA do HIV-1/mL (intervalo: 3,56-5,52), a contagem mediana de células CD4+ foi de 282 × 10⁶ células/L (faixa: 204 - 515 × 10⁶ células/L) e o percentual mediano de CD4+ foi de 18,3% (faixa: 12,1 - 40,8%). De modo geral, 41,7% apresentaram carga viral plasmática de valor basal ≥ 100.000 cópias de RNA do HIV-1/mL. A tabela 3 mostra os resultados virológicos do estudo TMC114-C230 na Semana 48. Nenhuma resistência emergente ao darunavir foi detectada até a Semana 48 (para mais detalhes, consulte as informações de prescrição de darunavir).

Tabela 3: Resultados Virológicos do Estudo TMC114-C230 na Semana 48

	darunavir/ritonavir (N=12)
<50 cópias de RNA do HIV-1 /mL (FDA Snapshot)	91,7% (11)
<50 cópias de RNA do HIV-1 /mL (TLOVR)	83,3% (10)
Redução $\geq 1,0$ log ₁₀ a partir do valor basal de RNA do HIV-1 ^a	100% (12)
Alteração da mediana do percentual de CD4+ a partir do valor basal ^a	+14%
Alteração da mediana da contagem de células CD4+ a partir do valor basal ^a	+221 células/mm ³

^a A não conclusão é uma imputação de falha: pacientes que descontinuaram precocemente são imputados com uma alteração igual a 0.

No estudo aberto de Fase 2/3 GS-US-216-0128, a eficácia, segurança e farmacocinética do darunavir e cobicistate combinadas com pelo menos 2 NRTIs foram avaliadas em 7 adolescentes infectados pelo HIV-1, com experiência em tratamento, virologicamente suprimidos. Os pacientes, pesando pelo menos 40 kg, receberam darunavir 800 mg e cobicistate 150 mg como comprimidos separados uma vez ao dia. Os pacientes tiveram uma idade média de 15 anos (variação: 12-16 anos); 57% eram mulheres, 28,6% eram negros e 42,9% eram brancos. Todos os pacientes tinham RNA HIV-1 plasmático <50 cópias/mL no início do estudo, a contagem média de células CD4 + basal foi de 1.117 células/mm³ (variação: 658-2.416 células/mm³) e a porcentagem mediana de CD4 + foi de 45% (variação: 28-56%). A Tabela 4 mostra os resultados virológicos do estudo GS-US-216-0128 na semana 48. Para mais detalhes, consulte as informações de prescrição de cobicistate.

Tabela 4: Resultados virológicos do estudo GS-US-216-0128 na semana 48 (apenas indivíduos que receberam 800 mg de darunavir)	darunavir/cobicistate (N=7)
< 50 cópias de HIV-1 RNA/mL (FDA Snapshot), % (n)	86% (6)
Variação média percentual de células CD4+ a partir do valor basal ^a	-6.1%
Alteração da média da contagem de células CD4+ a partir do valor basal ^a	-342 células/mm ³

^a. Sem imputação (dados observados)

No estudo aberto de Fase 2/3 GS-US-292-0106, a eficácia, segurança e farmacocinética de entricitabina e tenofovir alafenamida foram avaliadas em 50 adolescentes infectados pelo HIV-1 virgens de tratamento, pesando pelo menos 35 kg e recebendo entricitabina e tenofovir alafenamida (10 mg) juntamente com elvitegravir e cobicistate como um comprimido de associação em dose fixa. A idade mediana dos pacientes era de 15 anos (faixa de 12 - 17) e 56% eram do sexo feminino, 12% asiáticos e 88% negros. No período basal, a carga viral plasmática mediana era de 4,7 log₁₀ cópias de RNA do HIV-1/mL (intervalo: 3,25 - 6,50), a contagem mediana das células CD4+ foi de 456 células/mm³ (faixa: 95 - 1110) e o percentual mediano de CD4+ foi de 23% (faixa: 7 - 45%). De modo geral, 22% apresentaram carga viral plasmática de valor basal ≥100.000 cópias de RNA do HIV-1/mL. A Tabela 5 mostra os resultados virológicos do estudo GS-US-292-0106 na semana 48 para os parâmetros de eficácia selecionados. Nenhuma resistência ao elvitegravir/cobicistate/entricitabina/tenofovir alafenamida foi detectada até a Semana 48. A Tabela 5 mostra os resultados virológicos do estudo GS-US-292-0106 na Semana 48. (Para mais detalhes, consulte as informações de prescrição das combinações de dose fixa de entricitabina/tenofovir alafenamida, bem como elvitegravir/cobicistate/entricitabina/tenofovir alafenamida.)

Tabela 5: Resultados virológicos do estudo GS-US-292-0106 na semana 48	elvitegravir/cobicistate/entricitabina/tenofovir alafenamida (N=50)
< 50 cópias de HIV-1 RNA/mL (FDA Snapshot), % (n)	92% (46)
Variação média percentual de células CD4+ a partir do valor basal ^a	+8.5%
Alteração da média da contagem de células CD4+ a partir do valor basal ^a	+220 células/mm ³

^a. Sem imputação (dados observados)

Seleção *in vivo* de resistência viral durante a terapia com SYMTUZA[®], pacientes virgens de tratamento ou virologicamente suprimidos

Mais de 96 semanas de tratamento nos estudos de Fase 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) em pacientes virgens de tratamento e TMC114IFD3013 (EMERALD) em pacientes com tratamento virologicamente suprimidos, testes de resistência foram realizados em amostras de pacientes com falha virológica definida por protocolo (PDVF) e que tinham RNA do HIV-1 ≥400 cópias/mL na falha ou em momentos posteriores. A resistência

emergente nos grupos SYMTUZA® é mostrada na tabela 6. Não foram observadas mutações associadas à resistência a DRV, IP primário ou TDF/TAF.

Tabela 6: Resistência emergente nos estudos AMBER e EMERALD (Semana 96)

Estudo	Grupo de tratamento	Indivíduos, n	Indivíduos com PDVF, n (%)	Indivíduos com PDVF avaliados para resistência, n (%)	Indivíduos com ≥1 MAR emergente, n (%)		
					Protease		Transcriptase reversa
					Primária IP/DRV	TDF/TAF	FTC
TMC114FD2HTX3001	SYMTUZA®	362	15 (4,1)	9 (2,5)	0	0	1 M184I/V ^a
TMC114IFD3013	SYMTUZA®	763	24 (3,1)	4 (0,5)	0	0	0
Fase 3 Total	SYMTUZA®	1,125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a Na semana 36, observou-se M184M/I/V, conferindo resistência ao FTC. Este indivíduo abrigou uma mutação K103N na triagem, indicando resistência transmitida a NNRTI. DRV = darunavir; FTC = emtricitabina; FVDP = falha virológica definida pelo protocolo; IP = inibidor de protease; MAR = mutação associada à resistência; TDF = fumarato de tenofovir disoproxil; TAF = tenofovir alafenamida

Resistência cruzada *in vivo* em pacientes infectados pelo HIV-1 virgens de tratamento ou virologicamente suprimidos

O vírus resistente à emtricitabina com a substituição M184M/IV apresentou resistência cruzada à lamivudina, porém reteve a sensibilidade ao abacavir, estavudina, tenofovir e zidovudina.

Para outros detalhes sobre o perfil de resistência clínica do darunavir, potencializado com o ritonavir ou cobicistate, e emtricitabina/tenofovir alafenamida, consulte as respectivas informações de prescrição.

Referências bibliográficas:

1. Eron JJ, Orkin C, Gallant J, Molina JM, et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naïve HIV-1 patients. *AIDS*. 2018 Jul 17;32(11):1431-1442.
2. Orkin C, Molina JM, Negredo E, Arribas JR, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018 Jan;5(1):e23-e34

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

SYMTUZA® é composto pelo inibidor da protease do HIV darunavir (DRV), o potencializador farmacocinético cobicistate (COBI), o inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa emtricitabina (FTC) e o inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa tenofovir alafenamida (TAF).

Darunavir: DRV é um inibidor da dimerização e da atividade catalítica da protease do HIV-1. Inibe seletivamente a clivagem das poliproteínas do HIV, codificadas pelas poliproteínas Gag-Pol, em células infectadas pelo vírus, prevenindo assim a formação de partículas virais infecciosas

maduras. DRV forma uma ligação forte com a protease do HIV-1 com um K_D de $4,5 \times 10^{-12}$ M. O DRV mostra resiliência aos efeitos de mutações associadas à resistência aos inibidores da protease do HIV. O DRV não é um inibidor de quaisquer das 13 proteases celulares humanas testadas.

Cobicistate: O cobicistate é um inibidor com base no mecanismo da subfamília dos CYP3A. A inibição do metabolismo mediado pelo CYP3A pelo cobicistate melhora a exposição sistêmica dos substratos de CYP3A, tal como o DRV, nos quais a biodisponibilidade é limitada e a meia-vida é reduzida pelo metabolismo dependente do CYP3A.

Entricitabina: FTC é um análogo nucleosídeo da 2'-deoxicidina. A FTC é fosforilada por enzimas celulares para formar a FTC trifosfato. A FTC trifosfato inibe a replicação do HIV por meio da incorporação no DNA viral através da transcriptase reversa do HIV, o que resulta na terminação da cadeia de DNA. FTC possui atividade que é específica aos vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2) e ao vírus da hepatite B. FTC trifosfato é um inibidor fraco das polimerases do DNA de mamíferos que incluem as polimerases γ do DNA mitocondrial e não existe evidência de toxicidade nas mitocôndrias *in vitro* e *in vivo*.

Tenofovir alafenamida: TAF é um pró-fármaco fosfonamido do tenofovir (análogo 2'-deoxiadenosina monofosfato). TAF é permeável nas células e, devido a um aumento da estabilidade plasmática e da ativação intracelular através de hidrólise pela cathepsina A, o TAF é mais eficaz do que o TDF em concentrar o tenofovir nas células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) ou células alvo do HIV, incluindo os linfócitos e os macrófagos. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado no metabólito farmacologicamente ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do HIV por meio da incorporação no DNA viral através da transcriptase reversa do HIV, o que resulta na terminação da cadeia de DNA. O tenofovir possui atividade que é específica aos vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2) e ao vírus da hepatite B. Estudos *in vitro* mostraram que tanto a FTC quanto o tenofovir podem ser completamente fosforilados quando combinados nas células. Tenofovir difosfato é um inibidor fraco das polimerases do DNA de mamíferos que incluem as polimerases γ do DNA mitocondrial e não existe evidência de toxicidade mitocondrial *in vitro* com base em vários ensaios, incluindo análises de DNA mitocondrial.

Efeitos farmacodinâmicos

Microbiologia

Atividade antiviral *in vitro*

Darunavir: O DRV demonstra atividade contra cepas laboratoriais e isolados clínicos de HIV-1 e cepas laboratoriais de HIV-2 em linhagens celulares T com infecção aguda, PBMCs humano e monócitos/macrófagos humanos, apresentando valores medianos de EC_{50} (concentração efetiva de 50%) entre 1,2 e 8,5 nM (0,7 a 5,0 ng/mL). O DRV demonstra atividade antiviral *in vitro* contra um amplo painel de HIV-1 do grupo M (A, B, C, D, E, F, G) e contra isolados primários do grupo O com valores de EC_{50} variando de < 0,1 a 4,3 nM. Estes valores de EC_{50} estão muito abaixo dos 50% da faixa de concentração de toxicidade celular de 87 μ M a > 100 μ M. O valor de EC_{50} do DRV aumenta em um fator mediano de 5,4 na presença de soro humano. O DRV mostrou atividade antiviral sinérgica quando estudado em associação com os inibidores da protease (IPs) de HIV amprenavir, nelfinavir, ou ritonavir, e atividade antiviral aditiva quando estudado em associação com os IPs atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, ou tipranavir, os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNs) abacavir, didanosina, entricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, ou zidovudina, os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNNs) delavirdina, efavirenz, etravirina, rilpivirina, ou nevirapina e o inibidor de fusão enfuvirtida. Nenhum antagonismo foi observado entre o DRV e quaisquer dos antirretrovirais.

Cobicistate: Cobicistate não apresenta atividade antiviral detectável na cultura celular contra o HIV-1 e não antagoniza a atividade antiviral de DRV, FTC ou TAF.

Entricitabina: A atividade antiviral de FTC contra isolados laboratoriais e clínicos de HIV-1 foi avaliada nas linhagens celulares linfoblastoides, a linhagem celular MAGI-CCR5 e em PBMCs. Os valores de EC_{50} para FTC ficaram dentro da faixa de 0,0013 a 0,64 μ M. FTC exibiu atividade antiviral na cultura celular contra os grupos A, B, C, D, E, F e G do HIV-1 (valores de EC_{50} na faixa de 0,007 a 0,075 μ M) e mostrou atividade específica para cepa contra o HIV-2 (valores de EC_{50} na faixa de 0,007 a 1,5 μ M). Em estudos de associação de dois fármacos de FTC com ITRNs (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir e zidovudina), ITRNNs (delavirdina, efavirenz, nevirapina e rilpivirina), IPs (amprenavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir) e o inibidor da transferência de cadeia da integrase elvitegravir, foram observados efeitos aditivos sinérgicos. Nenhum antagonismo foi observado para essas associações.

Tenofovir alafenamida: A atividade antiviral de TAF contra isolados laboratoriais e clínicos do subtipo B do HIV-1 foi avaliada nas linhagens celulares linfoblastoides, PBMCs, células primárias de monócitos/macrófagos e linfócitos T de CD4+. Os valores de EC_{50} para TAF ficaram dentro da faixa de 2,0 a 14,7 nM. TAF exibiu atividade antiviral na cultura celular contra todos os grupos HIV-1 (M, N, O), incluindo os subtipos A, B, C, D, E, F e G (valores de EC_{50} na faixa de 0,10 a 12,0 nM) e mostrou atividade específica para cepa contra o HIV-2 (valores de EC_{50} na faixa de 0,91 a 2,63 nM). Em um estudo de TAF com um painel amplo de representantes das principais classes de agentes anti-HIV aprovados (ITRNs, ITRNNs, ITCIs e IPs), efeitos aditivos a sinérgicos foram observados. Nenhum antagonismo foi observado para essas associações.

Resistência *in vitro*

Darunavir: A seleção *in vitro* de vírus resistentes ao DRV a partir de cepas do tipo selvagem do HIV-1 foi extensa (>3 anos). Os vírus selecionados não conseguiram se desenvolver na presença de concentrações de DRV acima de 400 nM. Os vírus selecionados nestas condições e mostrando uma suscetibilidade reduzida ao DRV (faixa: 23 a 50 vezes) continham 2 a 4 mutações de aminoácido no gene da protease. A redução da suscetibilidade ao DRV por parte dos vírus decorrentes do experimento de seleção não pôde ser explicada pelo surgimento dessas mutações na protease. A seleção *in vitro* de HIV-1 resistente ao DRV (razão de mudança [FC] variando de 53 a 641 nos valores de EC_{50}) a partir de 9 cepas de HIV-1 abrigando múltiplas RAMs aos IPs resultaram no surgimento geral de 22 mutações na protease, dentro os quais L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V e I84V estavam presentes em mais de 50% dos 9 isolados resistentes ao darunavir. Um mínimo de 8 dessas mutações *in vitro* de DRV selecionadas, das quais pelo menos 2 já estavam presentes na protease antes da seleção, foram necessárias na protease do HIV-1 para que o vírus se tornasse resistente (razão de mudança [FC] >10) ao DRV. Em 1113 isolados clínicos resistentes ao amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/ou tipranavir e em 886 isolados no período basal de pacientes previamente tratados, apenas os subgrupos com >10 RAMs de IPs exibiram uma FC mediana para o darunavir >10.

In vivo, as RAMs de DRV (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V e L89V) na protease de HIV-1 foram obtidas a partir dos dados do estudo clínico da terapia antirretroviral em pacientes previamente tratados, todos sendo pacientes tratados com inibidor da protease.

Cobicistate: Nenhuma resistência *in vitro* pode ser demonstrada em razão de sua falta de atividade antiviral.

Entricitabina: Os isolados de HIV-1 com suscetibilidade reduzida à FTC foram selecionados na cultura celular. A suscetibilidade reduzida à FTC foi associada às mutações M184V/I na transcriptase reversa (TR) do HIV-1.

Tenofovir alafenamida: Os isolados de HIV-1 com suscetibilidade reduzida ao TAF foram selecionados na cultura celular. Os isolados de HIV-1 selecionados por TAF expressaram uma mutação K65R na TR do HIV-1; além disso, uma mutação K70E na TR do HIV-1 foi observada de forma transitória. Isolados do HIV-1 com mutação K65R apresentam suscetibilidade reduzida de baixo nível ao abacavir, FTC, tenofovir e lamivudina. Os estudos de seleção de resistência ao fármaco *in vitro* com TAF não mostraram desenvolvimento de resistência de alto nível após cultura ampliada.

Resistência cruzada *in vitro*

Darunavir: A resistência cruzada foi observada entre os inibidores da protease do HIV. O DRV apresenta uma redução <10 vezes na suscetibilidade contra 90% dos 3309 isolados clínicos resistentes ao amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/ou tipranavir, demonstrando que vírus resistentes a maioria dos IPs permanecem suscetíveis ao DRV. A resistência cruzada entre DRV e os ITRNs, ITRNNs, os inibidores de fusão, agonistas dos co-receptores de CCR5, ou os inibidores da integrase é improvável uma vez que os alvos virais desses inibidores são diferentes.

Entricitabina: O vírus resistente à FTC com a mutação M184V/IV apresentou resistência cruzada à lamivudina, porém reteve a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir e zidovudina. Mutações abrigando vírus conferindo suscetibilidade reduzida à estavudina e zidovudina - mutações associadas ao análogo da timidina - (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), ou didanosina (L74V) permaneceram sensíveis à FTC. HIV-1 contendo a mutação K103N ou outras mutações associadas à resistência aos ITRNNs foi suscetível à FTC.

Tenofovir alafenamida: As mutações K65R e K70E resultam em suscetibilidade reduzida ao abacavir, didanosina, lamivudina, FTC e tenofovir, mas retendo sensibilidade à zidovudina. O HIV-1 resistente ao multinucleosídeo com uma mutação de dupla inserção T69S ou com um complexo mutacional Q151M, incluindo K65R, mostrou suscetibilidade reduzida ao TAF. HIV-1 contendo as mutações K103N ou Y181C associadas à resistência aos ITRNNs foi suscetível ao TAF. HIV-1 contendo mutações associadas à resistência aos IPs foram suscetíveis TAF.

Efeitos no eletrocardiograma

Darunavir: Em um estudo cruzado de quatro vias, 40 sujeitos saudáveis receberam doses supraterapêuticas de 1600 mg de darunavir e 100 mg de ritonavir uma vez ao dia e 800 mg de darunavir e 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia (cerca de 2 vezes a dose recomendada de darunavir) por sete dias. Ao avaliar o IC de 90% bilateral nas alterações médias equiparadas por tempo no QTcF versus placebo, os limites superiores de ambos os grupos de darunavir administrado concomitantemente com ritonavir nunca excederam o limite de 10 ms.

Cobicistate: Os efeitos eletrocardiográficos de cobicistate foram determinados em um estudo com 48 sujeitos adultos saudáveis. Cobicistate não prolongou o intervalo de QTcF nas doses de 250 mg e 400 mg, gerando exposições 2 e 4 vezes acima da dose terapêutica recomendada, respectivamente. Um aumento modesto no intervalo de PR (+9,6 mseg) ocorreu ao redor da $C_{\text{máx}}$, 3 a 5 horas após a dose de 250 mg de cobicistate. Este achado não foi considerado clinicamente significativo.

Entricitabina: O efeito de FTC no intervalo QT não é conhecido.

Tenofovir alafenamida: Em um estudo abrangente de QT/QTc em 48 sujeitos saudáveis, TAF na dose terapêutica ou em uma dose supraterapêutica aproximadamente 5 vezes a dose terapêutica recomendada não afetou o intervalo QT/QTc e não prolongou o intervalo PR.

Efeito na creatinina sérica

O efeito do cobicistate na creatinina sérica foi pesquisado em um estudo de Fase I em sujeitos com função renal normal ($eGFR_{CG} \geq 80$ mL/min, N=12) e insuficiência renal leve a moderada ($eGFR_{CG}$ de 50-79 mL/min, N=18). Foi observada uma alteração estatisticamente significativa a partir do valor basal na $eGFR_{CG}$ após 7 dias de tratamento com 150 mg de cobicistate entre os sujeitos com função renal normal ($9,9 \pm 13,1$ mL/min) e insuficiência renal leve a moderada ($11,9 \pm 7,0$ mL/min). Essas reduções na $eGFR_{CG}$ foram reversíveis após o cobicistate ser descontinuado. A taxa de filtração glomerular real, conforme determinada pelo *clearance* e do fármaco de sondagem iohexol, não foi alterada a partir do valor basal após o tratamento com cobicistate entre os sujeitos com função renal normal e com insuficiência renal leve a moderada, indicando que o cobicistate inibe a secreção tubular de creatinina, que se reflete em uma redução na $eGFR_{CG}$, sem afetar a taxa de filtração glomerular real.

Um aumento na creatinina sérica em razão do efeito inibitório de cobicistate geralmente não excede 0,4 mg por dL a partir do valor basal.

Propriedades Farmacocinéticas

A biodisponibilidade de todos os componentes de **SYMTUZA**[®] foi comparável àquela observada quando 800 mg de DRV, 150 mg de COBI e 200/10 mg de FTC/TAF são coadministrados em formulações separadas; a bioequivalência foi estabelecida após administração de dose única, com ingestão de alimentos, em sujeitos saudáveis (N = 96).

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de uma dose única de 600 mg de DRV isolado foi de cerca de 37% e aumentou para cerca de 82% na presença de ritonavir. A biodisponibilidade absoluta de 200 mg de FTC em cápsulas foi de 93%.

Todos os componentes foram rapidamente absorvidos após a administração oral de **SYMTUZA**[®] em sujeitos saudáveis. As concentrações plasmáticas máximas de DRV, COBI, FTC e TAF foram alcançadas às 4,00, 4,00, 2,00 e 1,50 horas após a administração, respectivamente.

A exposição (ASC) de DRV e COBI administrados como **SYMTUZA**[®] foi, respectivamente, 34% e 29% inferior quando comparada ingestão em jejum ou após à ingestão de alimentos. Para FTC e TAF, a exposição foi comparável nas condições em jejum e com alimentação. Portanto, o **SYMTUZA**[®] deve ser tomado com as refeições. O tipo de alimento não afeta a exposição ao **SYMTUZA**[®].

Distribuição

Darunavir: O DRV tem ligação de cerca de 95% com as proteínas plasmáticas, ligando-se primariamente com alfa 1-glicoproteína ácida plasmática.

Cobicistate: O cobicistate tem 97 a 98% de ligação às proteínas plasmáticas humanas e a proporção média da concentração plasmática versus sanguínea do fármaco foi de aproximadamente de 2.

Entricitabina: A ligação *in vitro* da FTC às proteínas plasmáticas humanas foi <4% e independente da concentração dentro do intervalo de 0,02 a 200 mcg/mL. Na concentração plasmática máxima, a proporção média da concentração plasmática versus sanguínea do fármaco foi de ~1,0 e a proporção média da concentração no sêmen versus plasmática do fármaco foi de ~4,0.

Tenofovir alafenamida: A ligação do *in vitro* tenofovir às proteínas plasmáticas humanas é menor que 0,7% e é independente da concentração dentro do intervalo de 0,01 a 25 mcg/mL. A ligação *ex vivo* de TAF às proteínas plasmáticas humanas nas amostras coletadas durante os estudos clínicos foi de aproximadamente 80%. Os estudos de distribuição em cães mostraram uma ¹⁴C-radioatividade nos tecidos linfóides (linfonodos ilíaco, axilar, inguinal e mesentérico e no baço) de 5,7 a 15 vezes maior 24 horas após a administração de uma dose equivalente de ¹⁴C-TAF em relação ao ¹⁴C-TDF.

Metabolismo

Darunavir: As experiências *in vitro* com microsossomos hepáticos humanos indicam que o DRV é submetido primariamente ao metabolismo oxidativo. DRV é amplamente metabolizado pelo sistema CYP hepático e quase exclusivamente pela isoenzima CYP3A. Um estudo com ¹⁴C-darunavir em voluntários sadios mostrou que a maioria da radioatividade no plasma após uma dose única de 400/100 mg de DRV/rtv foi devida ao medicamento original. Foram identificados pelo menos 3 metabólitos oxidantes de DRV em humanos; todos demonstraram uma atividade pelo menos 10 vezes inferior à atividade do DRV contra o HIV de tipo selvagem.

Cobicistate: O cobicistate é metabolizado pela CYP3A e em menor extensão pela enzima CYP2D6 e não sofre glucoronidação.

Entricitabina: Após a administração de ¹⁴C-FTC, uma recuperação completa da dose de FTC foi obtida na urina (~86%) e nas fezes (~14%). Treze por cento da dose foi recuperada na urina na forma de três metabólitos putativos. A biotransformação da FTC inclui a oxidação de parte do tiol para formar os diastereoisômeros 3'-sulfóxido (~9% da dose) e a conjugação com o ácido glucurônico para formar o 2'-O-glicuronídeo (~4% da dose). Não foram identificados outros metabólitos.

Tenofovir alafenamida: O metabolismo é a principal via de eliminação para o TAF em humanos, sendo responsável por > 80% de uma dose oral. Estudos *in vitro* demonstraram que o TAF é metabolizado em tenofovir (metabólito principal) pela catepsina A nas PBMCs (incluindo os linfócitos e outras células alvo do HIV) e nos macrófagos; e pela carboxilesterase-1 nos hepatócitos. *In vivo*, o TAF é hidrolisado nas células de modo a formar o tenofovir (metabólito principal), o qual é fosforilado para o metabólito ativo, tenofovir difosfato. Nos estudos clínicos em humanos, uma dose oral de 10 mg de TAF resultou em concentrações de tenofovir difosfato >4 vezes maiores nas PBMCs e concentrações >90% inferiores de tenofovir no plasma em comparação a uma dose oral de 300 mg de TDF. *In vitro*, TAF não é metabolizado por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. O TAF é minimamente metabolizado pelo CYP3A4. A administração concomitante da sonda indutora moderada do CYP3A efavirenz não afetou significativamente a exposição ao TAF.

Eliminação

Darunavir: Após a administração de uma dose de 400/100 mg de ¹⁴C-DRV/rtv, cerca de 79,5% e 13,9% da dose administrada foram recuperadas nas fezes e urina, respectivamente. DRV inalterado correspondeu a cerca de 41,2% e 7,7% da dose administrada nas fezes e urina, respectivamente. O *clearance* intravenoso de DRV isolado (150 mg) e na presença de ritonavir em doses baixas foi de 32,8 L/h e 5,9 L/h, respectivamente. A meia-vida de eliminação terminal de DRV foi de cerca de 6 horas após a administração de SYMTUZA®.

Cobicistate: Após a administração oral de ¹⁴C-cobicistate, 86% e 8,2% da dose foram recuperadas nas fezes e urina, respectivamente. A meia-vida de eliminação terminal de cobicistate foi de cerca de 3 a 4 horas após a administração de SYMTUZA®.

Entricitabina: a FTC é excretada primariamente pelos rins, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após a administração de FTC, a meia-vida de eliminação intracelular média no estado de equilíbrio de FTC 5'-trifosfato (a parte ativa do fármaco) nas PBMCs foi de aproximadamente 39 horas. Após a administração de SYMTUZA®, a meia-vida de eliminação de FTC é de cerca de 17 horas.

Tenofovir alafenamida: o TAF é eliminado principalmente após o metabolismo de tenofovir. A meia-vida de eliminação terminal de TAF foi de cerca de 0,3 hora após a administração de SYMTUZA®. Tenofovir é eliminado do corpo pelos rins, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Tenofovir possui uma meia-vida de eliminação plasmática mediana de cerca de 32 horas. A excreção renal de TAF intacto é uma via menor com menos de 1% da dose eliminada na urina. O metabólito farmacologicamente ativo, o tenofovir difosfato, possui uma meia-vida de eliminação de cerca de 150-180 horas dentro das PBMCs.

Populações especiais

Pediátrica (igual ou inferior a 17 anos)

A farmacocinética de SYMTUZA® em pacientes pediátricos não foi investigada. No entanto, os dados farmacocinéticos disponíveis para os diferentes componentes de SYMTUZA® indicam que não houve diferenças clinicamente relevantes na exposição entre adultos e adolescentes com peso mínimo de 40 kg.

Darunavir: as exposições médias geométricas de darunavir potencializado com cobicistate em 7 adolescentes com idade entre 12 e menos de 18 anos que receberam darunavir (800 mg) e cobicistate (150 mg) uma vez ao dia no Estudo GS-US-216-0128 foram diminuídas (20% para ASC) em comparação com as exposições alcançadas em adultos após a administração de darunavir (800 mg) e cobicistate (150 mg) uma vez por dia.

Cobicistate: as exposições médias geométricas (ASC) de cobicistate em 7 adolescentes com idade entre 12 e menos de 18 anos que receberam darunavir (800 mg) e cobicistate (150 mg) uma vez por dia no Estudo GS-US-216-0128 aumentaram (19% para ASC) em comparação com as exposições alcançadas em adultos após a administração de darunavir (800 mg) e cobicistate (150 mg) uma vez por dia.

Entricitabina e tenofovir alafenamida: Em 24 adolescentes com idade entre 12 e menos de 18 anos, que receberam entricitabina + TAF com elvitegravir + cobicistate, a média geométrica de entricitabina ASC_{24h} foi 21% maior em adolescentes em relação aos adultos. Esta diferença não foi considerada clinicamente relevante. A média geométrica da ASC_{24h} do tenofovir alafenamida foi comparável em indivíduos adolescentes e adultos.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

A análise farmacocinética da população em pacientes infectados pelo HIV mostrou que a farmacocinética do DRV não é diferente na faixa etária avaliada (18 a 75 anos).

Nenhuma diferença farmacocinética clinicamente relevante decorrente da idade foi identificada para cobicistate, entricitabina, ou tenofovir alafenamida.

Insuficiência renal

A farmacocinética de SYMTUZA® não foi investigada em pacientes com insuficiência renal. Contudo, existem dados para os componentes de SYMTUZA®.

Darunavir: Os resultados de um estudo de balanço de massas com ¹⁴C-DRV/rtv mostraram que cerca de 7,7% da dose administrada de DRV é excretada na urina como fármaco inalterado. Embora DRV não tenha sido estudado em pacientes com insuficiência renal, a análise farmacocinética da população mostrou que a farmacocinética de DRV não foi afetada de forma significativa em pacientes infectados pelo HIV com insuficiência renal moderada (eGFR_{CG} entre 30 - 60 mL/min, N=20).

Cobicistate: Um estudo de farmacocinética do cobicistate foi conduzido em pacientes não infectados pelo HIV-1 com insuficiência renal grave (eGFR_{CG} <30 mL/min). Nenhuma diferença significativa na farmacocinética do cobicistate foi observada entre pacientes com insuficiência renal grave e sujeitos saudáveis, consistente com o *clearance* renal baixo do cobicistate.

Entricitabina: A exposição média sistêmica de FTC foi mais alta em pacientes com insuficiência renal grave (eGFR_{CG} <30 mL/min) do que nos pacientes com função renal normal.

Tenofovir alafenamida: Nenhuma diferença clinicamente relevante na farmacocinética de TAF ou tenofovir foi observada entre sujeitos saudáveis e pacientes com insuficiência renal grave ($eGFR_{CG} < 30$ mL/min) nos estudos de TAF. Não existem dados farmacocinéticos de TAF em pacientes com $eGFR_{CG} < 15$ mL/min.

Insuficiência hepática

A farmacocinética de **SYMTUZA**[®] não foi investigada em pacientes com insuficiência hepática. Contudo, existem dados para os componentes de **SYMTUZA**[®].

Darunavir: DRV é metabolizado e eliminado primariamente pelo fígado. Em um estudo de doses múltiplas com DRV/rtv (600/100 mg) duas vezes ao dia, foi demonstrado que os parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio do DRV em pacientes com insuficiência hepática leve (Classe A de Child Pugh, N=8) e moderado (Classe B de Child Pugh, N=8) foram comparáveis àqueles de sujeitos saudáveis. O efeito da insuficiência hepática grave na farmacocinética do DRV não foi estudado.

Cobicistate: Cobicistate é metabolizado e eliminado primariamente pelo fígado. Um estudo de farmacocinética do cobicistate foi conduzido em sujeitos não infectados pelo HIV-1 com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child Pugh). Nenhuma diferença clinicamente relevante na farmacocinética do cobicistate foi observada entre os pacientes com insuficiência moderada e sujeitos saudáveis. Nenhum ajuste de dose do cobicistate é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O efeito da insuficiência hepática grave (Classe C de Child Pugh) na farmacocinética do cobicistate não foi estudado.

Entricitabina: A farmacocinética de FTC não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática; contudo, a FTC não é metabolizada de forma significativa pelas enzimas hepáticas, sendo assim, o impacto da insuficiência hepática deve ser limitado.

Tenofovir alafenamida: Alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou seu metabólito tenofovir não foram observadas em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave; não é necessário ajuste de dose de TAF em pacientes com insuficiência hepática.

Infecção concomitante pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C

Não existem dados de estudos clínicos suficientes sobre a farmacocinética de seus componentes para determinar o efeito da infecção pelo vírus da hepatite B e/ou C na farmacocinética de **SYMTUZA**[®].

Darunavir: Em pacientes infectados pelo HIV recebendo DRV/rtv, a análise de 48 semanas dos dados a partir dos estudos clínicos de Fase III indicou que a infecção concomitante pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C não teve um efeito aparente na exposição ao DRV.

Cobicistate: Os dados farmacocinéticos de estudos clínicos para determinar o efeito da infecção pelo vírus da hepatite B e/ou C na farmacocinética de cobicistate são insuficientes.

Entricitabina e tenofovir alafenamida: A farmacocinética de FTC e TAF não foi amplamente avaliada em pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite B e/ou C.

Gravidez e pós-parto

A exposição ao darunavir total potencializado com cobicistate após a ingestão de 800/150 mg de darunavir/cobicistate uma vez ao dia na forma de comprimido combinado em dose fixa foi substancialmente inferior durante o segundo e terceiro trimestres de gestação em comparação com 6-12 semanas pós-parto (vide Tabela 7). A redução nos parâmetros farmacocinéticos (C_{\max} e ASC_{24h}) de darunavir não ligado (ou seja, ativo) durante a gestação em comparação ao pós-parto foi menos pronunciada do que para o darunavir total.

Tabela 7: Resultados da Farmacocinética de darunavir total após a Administração de 800/150 mg de darunavir/cobicistate uma vez ao dia como Parte de um Regime Antirretroviral, durante o 2º Trimestre de Gestação, o 3º Trimestre de Gestação e no Pós-Parto

Farmacocinética de darunavir total	2º trimestre de gestação N=7	3º trimestre de gestação N=6	Pós-parto N=6
(Média ± SD)			
C_{\max} , ng/mL	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
ASC_{24h} , ng.h/mL	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C_{\min} , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Em mulheres recebendo darunavir/cobicistate 800/150 mg uma vez ao dia durante o 2º trimestre de gravidez, os valores intraindividuais médios para a C_{\max} total do darunavir, ASC_{24h} e C_{\min} foram 49%, 56% e 92% menores, respectivamente, em comparação ao pós-parto; durante o 3º trimestre de gravidez, os valores de C_{\max} de darunavir total, ASC_{24h} e C_{\min} foram 37%, 50% e 89% menores, respectivamente, em comparação ao pós-parto.

Não há dados farmacocinéticos disponíveis para entricitabina e tenofovir alafenamida durante a gravidez.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao darunavir, cobicistate, entricitabina, tenofovir alafenamida ou quaisquer dos excipientes.

O darunavir e cobicistate são ambos inibidores da isoforma do citocromo P450 3A (CYP3A). **SYMTUZA**® não deve ser administrado concomitantemente com medicações que são altamente dependentes do CYP3A para *clearance* e para os quais o aumento na concentração plasmática são associados a eventos sérios e/ou de risco à vida (índice terapêutico estreito). Exemplos incluem alfuzosina, astemizol, cisaprida, colchicina (em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática), dapoxetina, dronedarona, elbasvir/grazoprevir, ivabradina, alcalóides de ergot (por exemplo, diidroergotamina, ergotamina, ergonovina e metilergonovina), lomitapida, lovastatina, lurasidona, midazolam oral, naloxegol, pimizida, ranolazina, sildenafil (quando utilizado no tratamento de hipertensão arterial pulmonar), sinvastatina, terfenadina e triazolam (vide “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

O darunavir e cobicistate são substratos da isoforma do citocromo P450 3A (CYP3A). Espera-se que a administração concomitante de **SYMTUZA**® com indutores do CYP3A reduza as concentrações plasmáticas de darunavir e cobicistate, o que pode levar a perda de eficácia de darunavir e ao desenvolvimento de resistência. Pacientes tomando **SYMTUZA**® não devem fazer uso de produtos contendo indutores potentes da CYP3A, assim como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, ou erva de São João (vide “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes devem ser informados que a terapia antirretroviral atual não cura o HIV e não comprovou evitar a transmissão de HIV. Precauções a fim de evitar transmissões devem ser tomadas de acordo com as orientações nacionais.

Pacientes com experiência em terapia antirretroviral

SYMTUZA[®] não deve ser utilizado em pacientes experientes em tratamento com uma ou mais mutações associadas à resistência ao darunavir (vide Efeitos farmacodinâmicos - Microbiologia).

Pacientes com infecção concomitante pelo HIV e vírus da hepatite B (HBV) ou C (HCV)

Os pacientes com hepatite B ou C crônica tratados com terapia antirretroviral têm um risco aumentado de sofrerem reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais.

A segurança e eficácia de **SYMTUZA**[®] em pacientes com infecção concomitante pelo HIV-1 e pelo HBV e/ou HCV não foram estabelecidas.

A descontinuação da terapia com **SYMTUZA**[®] em pacientes com infecção concomitante pelo HIV e HBV pode estar associada às exacerbações agudas graves de hepatite (vide “Mecanismo de ação em Características farmacológicas”). Os pacientes com infecção concomitante pelo HIV e HBV que descontinuarem o **SYMTUZA**[®] devem ser monitorados mais frequentemente com acompanhamento clínico e laboratorial por, no mínimo, vários meses após a interrupção do tratamento.

Hepatotoxicidade

Em pacientes recebendo darunavir, foram relatados casos de hepatite induzida por fármaco (por exemplo, hepatite aguda, hepatite citolítica) em 0,5% dos pacientes. Os pacientes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crônica ativa, apresentam um risco elevado de anomalias na função hepática, incluindo eventos adversos hepáticos graves.

Devem ser realizados exames laboratoriais adequados antes de iniciar a terapia com **SYMTUZA**[®] e os pacientes devem ser monitorados durante o tratamento. O monitoramento do aumento de AST/ALT deve ser considerado em pacientes com hepatite crônica subjacente, cirrose, ou em pacientes que apresentem valores elevados das transaminases pré-tratamento, especialmente durante os primeiros meses de tratamento com **SYMTUZA**[®].

Se houver surgimento ou agravamento de disfunção hepática (incluindo elevação clinicamente significativa das enzimas hepáticas e/ou sintomas como fadiga, anorexia, náusea, icterícia, urina escura, sensibilidade hepática, hepatomegalia), deve-se considerar a interrupção ou descontinuação imediata de **SYMTUZA**[®].

Reações cutâneas graves

Podem ocorrer reações cutâneas graves em pacientes recebendo darunavir. Podendo ser acompanhadas de febre e/ou elevações nas transaminases (relatado em 0,4% dos pacientes). Foram relatados casos raros (< 0,1%) de Síndrome de Stevens-Johnson e casos muito raros (<0,01%) de necrólise epidérmica tóxica, Reação ao Fármaco com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) e pustulose exantematosa aguda generalizada. **SYMTUZA**[®] deve ser descontinuado imediatamente se sinais ou sintomas de reações cutâneas graves vierem a se desenvolver. Estes podem incluir, entre outros, erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou nas articulações, formação de bolhas, lesões orais, conjuntivite, hepatite e/ou eosinofilia.

Darunavir contém uma parte de sulfonamida. **SYMTUZA**[®] deve ser utilizado com precaução em pacientes com alergia conhecida à sulfonamida. Nos estudos clínicos com darunavir/ritonavir, a incidência e gravidade das erupções cutâneas foram similares em pacientes com ou sem um histórico de alergia à sulfonamida.

Síndrome inflamatória de reconstituição imune

Em pacientes infectados pelo HIV com imunodeficiência grave no início da terapia antirretroviral de associação (TARc), uma reação inflamatória aos agentes patogênicos oportunistas assintomáticos ou residuais pode surgir e causar condições clínicas graves ou o agravamento dos sintomas. Normalmente, tais reações têm sido observadas nas primeiras semanas ou meses após o início da TARc. Exemplos relevantes incluem a retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados e o tratamento iniciado, quando necessário.

Distúrbios autoimunes, tal como a doença de Graves e hepatite autoimune, também foram relatados no contexto de reconstituição imune; contudo, o momento de início varia e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento (vide “Reações Adversas”).

Peso e parâmetros metabólicos, hiperglicemia, redistribuição de gordura

Hiperglicemia/Diabetes mellitus

Surgimento de diabetes *mellitus*, hiperglicemia, ou exacerbação de diabetes *mellitus* existente foram relatados em pacientes recebendo terapia antirretroviral, incluindo IPs para HIV. Em alguns desses pacientes, a hiperglicemia foi grave e, em alguns casos, também foi associada à cetoacidose. Muitos pacientes apresentavam condições médicas que podiam ser confundidas, sendo que algumas delas exigiram terapia com agentes que foram associados com o desenvolvimento de diabetes *mellitus* ou hiperglicemia (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Redistribuição de gordura

A terapia antirretroviral de associação foi correlacionada à redistribuição de gordura corporal (lipodistrofia) em pacientes infectados pelo HIV. As consequências desses eventos, em longo prazo, são desconhecidas no momento. O conhecimento sobre o mecanismo está incompleto. Foi gerada a hipótese de conexão entre lipomatose visceral e IPs do HIV e de lipoatrofia e ITRNs. Um risco maior de lipodistrofia foi associado a fatores individuais, tal como idade avançada, e com fatores relacionados ao fármaco, tal como duração mais longa de tratamento antirretroviral e distúrbios metabólicos associados. O exame clínico deve incluir avaliação para sinais físicos de redistribuição de gordura. Uma consideração deve ser dada à medição de lipídios séricos e glicemia em jejum. Os distúrbios de lipídios devem ser tratados de forma clinicamente adequada.

Efeitos no clearance de creatinina estimado

O cobicistate mostrou reduzir o clearance de creatinina estimado devido à inibição da secreção tubular da creatinina sem afetar a função glomerular renal real (vide “Efeitos na Creatinina Sérica em Características Farmacológicas”). Este efeito deve ser considerado quando o SYMTUZA® for administrado concomitantemente com um fármaco que tenha recomendações para ajuste de dose de acordo com o clearance de creatinina estimado.

Nefrotoxicidade

Não se deve excluir um potencial risco de nefrotoxicidade (por exemplo, síndrome de Fanconi, insuficiência renal aguda) resultando da exposição crônica aos níveis baixos de tenofovir decorrente da administração de tenofovir alafenamida. Nos estudos clínicos de Fase III do SYMTUZA®, casos de tubulopatia renal proximal, incluindo a síndrome de Fanconi, não foram relatados no grupo de SYMTUZA® até a Semana 96.

Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose

A acidose láctica e a hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatadas com o uso de análogos de nucleosídeos, incluindo a entricitabina, um componente do SYMTUZA®, e o tenofovir DF, outro pró-fármaco do tenofovir. O tratamento com SYMTUZA® deve ser

suspenso em quaisquer pacientes que desenvolverem achados clínicos ou laboratoriais que sugiram acidose láctica ou hepatotoxicidade pronunciada (que pode incluir hepatomegalia e esteatose, mesmo na ausência de elevações importantes de transaminases). Nenhum caso de acidose láctica foi relatado nos estudos clínicos de Fase III.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez (Categoria B)

Não existem dados em humanos sobre o uso de **SYMTUZA**[®] durante a gestação. O darunavir/cobicistate (800/150 mg uma vez ao dia) em combinação com um regime de base foi avaliado num ensaio clínico de 7 mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestres e pós-parto (6 - 12 semanas). Os dados farmacocinéticos demonstram que a exposição ao darunavir e ao cobicistate foi substancialmente mais baixa durante a gravidez, em comparação com o pós-parto (vide “Propriedades farmacocinéticas - Populações Especiais - Gravidez e Pós-parto”). A resposta virológica foi mantida durante todo o período do estudo em 5 de 6 mulheres que completaram o estudo; o sujeito com falha virológica estava com falha de adesão à medicação do estudo. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis sobre o uso de entricitabina e tenofovir alafenamida durante a gestação.

A terapia com **SYMTUZA**[®] não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidarem durante a terapia com **SYMTUZA**[®] devem mudar para um regime alternativo (vide “Posologia e Administração - Populações Especiais”).

Em exposições clinicamente relevantes, os estudos em animais com componentes do **SYMTUZA**[®] não indicaram toxicidade no desenvolvimento ou reprodução (vide “Toxicologia na Reprodução em Advertências e Precauções”).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Entricitabina é excretada no leite materno. Não se sabe se darunavir, cobicistate ou tenofovir alafenamida são excretados no leite materno. Estudos em animais demonstraram que darunavir, cobicistate e tenofovir são excretados no leite.

A informação existente é insuficiente sobre os efeitos do cobicistate, entricitabina e tenofovir em recém-nascidos, e crianças menores de 3 anos de idade não devem ser expostas ao darunavir (vide “Toxicidade Juvenil em Advertências e Precauções”). Portanto, o **SYMTUZA**[®] não deve ser utilizado durante a amamentação.

A fim de evitar a transmissão de HIV ao recém-nascido, mulheres infectadas pelo HIV devem ser instruídas a não amamentar.

Fertilidade

Não ocorreram efeitos no acasalamento ou fertilidade em animais após o uso de darunavir, cobicistate, entricitabina ou tenofovir alafenamida (vide “Toxicologia na Reprodução em Advertências e Precauções”). Não se espera que o **SYMTUZA**[®] afete a reprodução, nem a fertilidade.

Efeitos na Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas

Nenhum estudo sobre o efeito na capacidade de conduzir e operar máquinas foi conduzido para o **SYMTUZA**[®] ou seus componentes. Os pacientes devem ser informados de que podem ocorrer tonturas quando tratados com **SYMTUZA**[®].

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

Darunavir: DRV não foi mutagênico nem genotóxico em uma bateria de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo mutação reversa bacteriana (Ames), aberração cromossômica em linfócitos humanos e teste de micronúcleo *in vivo* em camundongos. DRV foi avaliado para o potencial carcinogênico através de administração oral por gavagem em camundongos e ratos por até 104 semanas. Doses diárias de 150, 450 e 1000 mg/kg foram administradas em camundongos e doses de 50, 150 e 500 mg/kg foram administradas em ratos. Aumentos na incidência de adenomas e carcinomas hepatocelulares relacionados à dose foram observados em machos e fêmeas de ambas as espécies. Adenomas da célula folicular da tireoide foram observados em ratos machos. A administração de DRV não causou um aumento estatisticamente significativo na incidência de qualquer outra neoplasia benigna ou maligna em camundongos ou ratos. Os achados hepatocelulares observados em roedores são considerados de relevância limitada aos humanos. A administração repetida de DRV em ratos causou a indução da enzima microsossomal hepática e aumentou a eliminação do hormônio da tireoide, levando a predisposição em ratos, mas não em humanos, as neoplasias de tireoide. Nas doses mais altas testadas, as exposições sistêmicas (com base na ASC) ao DRV ficaram entre 0,5 e 0,6 vezes (camundongos) e em 0,9 vezes (ratos) em relação àquelas observadas em humanos na dose terapêutica recomendada.

Cobicistate: Cobicistate não foi genotóxico no teste de mutação bacteriana reversa (ensaio de Ames), ensaio de linfoma em camundongos ou no ensaio de micronúcleo em ratos. Estudos de carcinogenicidade em longo prazo com cobicistate em camundongos e ratos não revelaram efeitos relevantes para humanos.

Entricitabina: FTC não foi mutagênica nem clastogênica nos ensaios convencionais de genotoxicidade. Estudos de carcinogenicidade em longo prazo com FTC em ratos e camundongos não mostrou qualquer potencial de carcinogenicidade.

Tenofovir alafenamida: TAF não foi mutagênico nem clastogênico nos ensaios convencionais de genotoxicidade. Uma vez que a exposição ao tenofovir é inferior em ratos e camundongos após o TAF em comparação ao TDF, os estudos de carcinogenicidade foram conduzidos apenas com o TDF. O TDF não mostrou qualquer potencial de carcinogenicidade em estudos de carcinogenicidade oral em longo prazo em ratos. Um estudo de carcinogenicidade oral em longo prazo em camundongos mostrou uma baixa incidência de tumores duodenais, provavelmente considerada como relacionada às altas concentrações locais no trato gastrointestinal na dose alta de 600 mg/kg/dia. O mecanismo de formação tumoral em camundongos e a potencial relevância para humanos são incertos.

Toxicologia

Darunavir: Os estudos de toxicologia em animais foram conduzidos com DRV isolado em camundongos, ratos e cães e em associação com ritonavir em ratos e cães. Nos estudos de toxicologia crônica em ratos e cães, foram observados apenas efeitos limitados do tratamento com DRV. No rato, os principais órgãos alvo identificados foram o sistema hematopoiético, o sistema de coagulação sanguínea, fígado e tireoide, observados sob 100 mg/kg/dia e acima e em exposições abaixo dos níveis clínicos. Foi observada uma redução variável, mas limitada, nos parâmetros relacionados às hemácias, junto com aumentos no tempo de tromboplastina parcial (TTP) ativada. As alterações observadas no fígado e na tireoide foram consideradas um reflexo da resposta adaptativa à indução das enzimas no rato, ao invés de um efeito adverso. Nos estudos de toxicidade na associação com ritonavir, nenhum órgão alvo adicional sofrendo toxicidade foi relatado em ratos. Em cães, nenhum achado maior de toxicidade ou principais órgãos alvo foram identificados em doses de até 120 mg/kg/dias e exposições equivalentes à exposição clínica na dose recomendada.

Cobicistate: Dados não-clínicos não revelaram danos especiais para humanos com base em estudos convencionais de toxicidade de doses repetidas. Estudos *ex vivo* em coelhos e *in vivo* em cães sugerem que cobicistate possui um baixo potencial para prolongamento de QT e pode prolongar levemente o intervalo PR e reduzir a função do ventrículo esquerdo em concentrações médias de, pelo menos, 10 vezes mais do que a exposição em humanos na dose diária recomendada de 150 mg.

Entricitabina: Dados não-clínicos para a entricitabina não revelaram danos especiais para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de doses repetidas.

Tenofovir alafenamida: Estudos não-clínicos em ratos e cães revelaram o osso e os rins como os órgãos alvo primários de toxicidade. A toxicidade óssea foi observada na forma de densidade mineral óssea reduzida.

Toxicologia na Reprodução

Darunavir: Em um estudo conduzido em ratos, não foram observados efeitos no acasalamento ou fertilidade durante o tratamento com DRV de até 1000 mg/kg/dia e em níveis de exposição abaixo (ASC 0,6 vezes) daqueles em humanos na dose clínica recomendada. Até os mesmos níveis de dose, não houve teratogenicidade com DRV em ratos e coelhos quando foram tratados em monoterapia, nem em camundongos quando tratados em associação com ritonavir. Os níveis de exposição foram inferiores àqueles da dose clínica recomendada em humanos. Além disso, os ratos tratados com a associação com ritonavir não apresentaram teratogenicidade com o aumento nos níveis de exposição para níveis maiores que aqueles da dose clínica recomendada em humanos.

Cobicistate: Cobicistate não afetou a fertilidade em ratos machos e fêmeas nas exposições diárias (ASC) de cerca de 4 vezes maiores que as exposições em humanos na dose diária recomendada de 150 mg. A fertilidade foi normal na ninhada de ratos expostos diariamente antes do nascimento (no útero) até a maturidade sexual em exposições diárias (ASC) de cerca de 1,7 vez maiores que as exposições em humanos na dose diária recomendada de 150 mg.

Entricitabina: Estudos sobre a reprodução foram conduzidos em ratos, camundongos e coelhos. Estudos em animais (conduzidos em uma exposição de 88 vezes a de humanos) não indicaram efeitos nocivos de FTC em relação à fertilidade, gravidez, parâmetros fetais, parto, ou desenvolvimento pós-natal.

Tenofovir alafenamida: Estudos em animais não mostraram evidência de teratogenicidade, nem um efeito na função reprodutora. Na ninhada de ratos e coelhos, as fêmeas tratadas com TAF durante a gestação não apresentaram efeitos toxicologicamente significativos nos desfechos de desenvolvimento.

Toxicidade Juvenil

Na avaliação de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, DRV com e sem ritonavir causou uma redução transitória no ganho de peso corporal da prole durante a lactação. Isso foi atribuído à exposição ao fármaco por meio do leite. Nenhuma função pós-desmame foi afetada com o DRV isolado ou em associação com ritonavir. Nos ratos jovens que receberam administração direta de DRV (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) até os dias 23 a 26 de vida, foi observada mortalidade e, em alguns animais, convulsões. Dentro dessa faixa etária, as exposições no plasma, fígado e cérebro foram dependentes da dose e da idade e foram consideravelmente maiores do que aquelas observadas nos ratos adultos. Esses achados foram atribuídos à ontogenia das enzimas hepáticas CYP450 envolvidas no metabolismo de DRV e à imaturidade da barreira hematoencefálica. Nenhuma mortalidade relacionada ao tratamento foi observada em ratos jovens que receberam dose de 1000 mg/kg de DRV (dose única) no dia 26 de vida ou dose de 500 mg/kg (doses repetidas) do dia 23 ao dia 50 de vida, e as exposições e o perfil de toxicidade foram comparáveis àqueles observados em ratos adultos. Em razão das incertezas referentes à taxa de desenvolvimento da barreira hematoencefálica e das enzimas hepáticas em humanos, o DRV não deve ser utilizado em pacientes pediátricos com menos de 3 anos de idade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com outros medicamentos

SYMTUZA[®] pode causar e/ou é sujeito à interações medicamentosas que podem causar um risco à vida ou resultar em falta de eficácia (vide “Contraindicações”).

SYMTUZA[®] não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos exigindo potencialização farmacocinética com ritonavir ou cobicistate. **SYMTUZA**[®] também não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo tenofovir desoproxila (na forma de fumarato), lamivudina ou adefovir dipivoxila utilizado no tratamento de infecção pelo HBV.

A coadministração de **SYMTUZA**[®] com medicamentos que possuem metabólito(s) ativo(s) formado(s) pelo CYP3A pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas desse(s) metabólito(s) ativo(s), podendo levar à perda de seu efeito terapêutico.

Interações

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi conduzido usando o **SYMTUZA**[®]. As interações que podem ocorrer com **SYMTUZA**[®] são determinadas por interações que foram identificadas com quaisquer de seus componentes.

Darunavir e cobicistate

O darunavir é um inibidor do CYP3A, um fraco inibidor do CYP2D6 e um inibidor da glicoproteína P (gp-P).

Cobicistate é um inibidor de CYP3A e CYP2D6. O cobicistate inibe os transportadores de gp-P, BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3. Não se espera que o cobicistate iniba o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19. Não se espera que o cobicistate induza o CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, a uridina difosfato-glucuronil transferase 1A1 (UGT1A1), ou a proteína tipo 1 de resistência a múltiplos fármacos (MDR1).

A administração concomitante de **SYMTUZA**[®] e medicamentos metabolizados primariamente pelo CYP3A e/ou CYP2D6 pode resultar em um aumento nas concentrações plasmáticas de tais medicamentos, o que pode aumentar ou prolongar seu efeito terapêutico e pode estar associado aos eventos adversos graves e/ou de risco à vida (vide “Contraindicações”).

Darunavir e cobicistate são metabolizados pelo CYP3A. Espera-se que os fármacos que induzam a atividade de CYP3A reduzam as concentrações plasmáticas de darunavir e cobicistate, o que pode levar a perda de eficácia do darunavir e ao desenvolvimento de resistência (vide “Contraindicações”). A administração concomitante de **SYMTUZA**[®] e outros medicamentos que inibam o CYP3A pode aumentar as concentrações plasmáticas de darunavir e cobicistate.

Entricitabina

Entricitabina (FTC) não é um inibidor das enzimas CYP450 em humanos. Estudos de interação medicamentosa *in vitro* e clínicos demonstraram que o potencial para a ocorrência de interações mediadas pelo CYP envolvendo a FTC com outros medicamentos é baixo.

A FTC é excretada primariamente pelos rins, através da combinação da filtração glomerular e secreção tubular ativa. Nenhuma interação medicamentosa decorrente da concorrência pela excreção renal foi observada; contudo, a administração concomitante de FTC com fármacos que são eliminados pela secreção tubular ativa podem aumentar as concentrações de FTC e/ou do fármaco administrado concomitantemente. Os fármacos que reduzem a função renal podem aumentar as concentrações de FTC.

Tenofovir alafenamida

O tenofovir alafenamida (TAF) não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ou CYP2D6 *in vitro*. Ele não é inibidor nem indutor do CYP3A *in vivo*.

O TAF é um substrato do transportador de efluxo gp-P. Espera-se que os fármacos que induzam a atividade da gp-P reduzam a absorção do TAF, resultando na redução de concentrações plasmáticas do TAF, o que pode levar à perda do efeito terapêutico do SYMTUZA® e ao desenvolvimento de resistência. A administração concomitante de SYMTUZA® com fármacos que inibem a gp-P pode aumentar a absorção e a concentração plasmática de TAF.

As interações esperadas entre SYMTUZA® e potenciais fármacos concomitantes são listadas na Tabela 8 abaixo e têm como base os estudos conduzidos com os componentes do SYMTUZA®, como agentes individuais ou em associação, ou são interações previstas. Deve-se observar que o perfil de interação do darunavir depende do uso ou não do ritonavir ou cobicistate como potencializador farmacocinético; consulte as informações de prescrição do darunavir para outras informações.

SYMTUZA® é um regime completo de tratamento antirretroviral. Portanto, as informações referentes às interações medicamentosas com outros produtos antirretrovirais não são fornecidas.

A lista abaixo de exemplos de interações medicamentosas não é abrangente e, portanto, a bula de cada medicamento coadministrado com SYMTUZA® deve ser consultado para obter informações relacionadas à rota do metabolismo, vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem tomadas em relação à coadministração.

Tabela 8: Interações Medicamentosas: Alterações na Dose ou Regime Podem ser Recomendadas com Base nos Estudos de Interação Medicamentosa ou nas Interações Previstas

Classe do Fármaco Concomitante: Nome do Fármaco (Exemplos)	Efeito na Concentração dos Componentes de SYMTUZA® ou Fármaco Concomitante	Comentário Clínico
Antagonistas do Receptor Adrenérgico $\alpha 1$: alfuzosina	↑ alfuzosina	A administração concomitante de SYMTUZA® com alfuzosina pode aumentar as concentrações de alfuzosina (inibição do CYP3A). A administração concomitante de SYMTUZA® com alfuzosina é contraindicada.
Antiácidos: hidróxido de alumínio/magnésio, carbonato de cálcio	↔ darunavir ↔ cobicistate	SYMTUZA® e antiácidos podem ser utilizados concomitantemente sem ajuste de dose.

<p>Antiarrítmicos/Antianginosos: amiodarona, bepridil, disopiramida, flecainida, lidocaína (sistêmica), mexiletino, propafenona, quinidina,</p>	<p>↑ antiarrítmicos/ antianginosos</p>	<p>A administração concomitante de SYMTUZA[®] com esses antiarrítmicos pode aumentar as concentrações do antiarrítmico (inibição do CYP3A e/ou CYP2D6) e, portanto, a associação deve ser utilizada com cautela. Recomenda-se o monitoramento da concentração terapêutica, se disponível, para os antiarrítmicos quando administrados concomitantemente com SYMTUZA[®].</p> <p>O uso concomitante de SYMTUZA[®] com dronedarona, ivabradina ou ranolazina é contraindicado.</p>
<p>digoxina</p>	<p>↑ digoxina</p>	<p>A administração concomitante de SYMTUZA[®] com digoxina pode aumentar as concentrações de digoxina (inibição de gp-P). A dose mais baixa de digoxina deve ser inicialmente prescrita. As concentrações séricas de digoxina devem ser monitoradas e utilizadas para a titulação da dose de digoxina, a fim de obter o efeito clínico desejado.</p>
<p>Antibacteriano: (antibióticos cetolídeos ou macrolídeos) claritromicina, eritromicina, telitromicina</p>	<p>efeito desconhecido no darunavir ↑ cobicistate ↑ antibacteriano</p>	<p>A administração concomitante de SYMTUZA[®] com esses antibacterianos pode aumentar as concentrações de darunavir (embora nenhum aumento do darunavir tenha sido observado com a claritromicina e darunavir potencializado com ritonavir), cobicistate, ou o antibacteriano (inibição do CYP3A). SYMTUZA[®] e claritromicina podem ser utilizados sem ajuste de dose em pacientes com função renal normal; para pacientes com insuficiência renal, consulte as informações de prescrição para claritromicina para a dose recomendada.</p>
<p>Agentes Antineoplásicos: dasatinibe, nilotinibe, vinblastina, vincristina</p> <p>everolimo, irinotecano</p>	<p>↑ agentes antineoplásicos</p>	<p>A administração concomitante de SYMTUZA[®] com esses antineoplásicos pode aumentar as concentrações do antineoplásico (inibição do CYP3A), resultando no potencial aumento dos eventos adversos geralmente associados com esses agentes. O monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de SYMTUZA[®] com esses antineoplásicos.</p> <p>O uso concomitante de everolimo ou irinotecano e SYMTUZA[®] não é recomendado.</p>

Anticoagulantes: Anticoagulantes orais diretos (DOACs),	↑ DOACs	Os DOACs são metabolizados principalmente pela CYP3A4 e/ou transportados pela gp-P. A coadministração com SYMTUZA [®] pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas do DOAC, o que pode levar a um aumento do risco de hemorragia.
apixabana, rivaroxabana		A administração concomitante de um DOAC afetado tanto pela gp-P quanto CYP3A4, incluindo apixabana e rivaroxabana, não é recomendada com SYMTUZA [®] .
dabigatrana, edoxabana		Recomenda-se monitorização clínica e/ou ajuste de dose quando um DOAC não afetado pelo CYP3A4 mas transportado pela gp-P, incluindo dabigatrana e edoxabana, é administrado concomitantemente com SYMTUZA [®] .
Varfarina	efeito desconhecido na varfarina	A administração concomitante de SYMTUZA [®] com varfarina pode afetar as concentrações de varfarina. Quando SYMTUZA [®] é administrado concomitantemente com varfarina, a razão normalizada internacional (INR) deve ser monitorada e utilizada para a titulação da dose de varfarina, a fim de obter o efeito clínico desejado.
Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↓ darunavir ↓ cobicistate ↓ tenofovir alafenamida	A administração concomitante de SYMTUZA [®] com carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína (que são indutores do CYP3A e gp-P) reduz as concentrações plasmáticas de darunavir, cobicistate e tenofovir alafenamida, o que pode resultar na perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência. O uso concomitante de SYMTUZA [®] com esses anticonvulsivantes é contraindicado.
oxcarbazepina		A administração concomitante de SYMTUZA [®] com oxcarbazepina pode reduzir as concentrações de darunavir, cobicistate e/ou tenofovir alafenamida (indução do CYP3A e gp-P), o que pode resultar na perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência. A administração concomitante de SYMTUZA [®] e oxcarbazepina não é recomendada. Anticonvulsivantes alternativos devem ser considerados.
Clonazepam	↑ clonazepam	A administração concomitante de SYMTUZA [®] com esse anticonvulsivante pode aumentar as concentrações do anticonvulsivante (inibição do CYP3A). O monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de SYMTUZA [®] com esse anticonvulsivante.

Antidepressivos: amitriptilina, desipramina, imipramina, paroxetina, nortriptilina, sertralina, trazodona	↑ antidepressivo	O uso concomitante de SYMTUZA [®] com esses antidepressivos pode aumentar as concentrações do antidepressivo (inibição do CYP2D6 e/ou CYP3A). O monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de SYMTUZA [®] com esses antidepressivos e um ajuste de dose do antidepressivo pode ser necessário.
Antieméticos: domperidona	↑ domperidona	Use com cautela: monitore as reações adversas à domperidona.
Antifúngicos: itraconazol, isavuconazol clotrimazol, fluconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol	↑ darunavir ↑ cobicistate ↑ tenofovir alafenamida ↑ antifúngico	A administração concomitante de SYMTUZA [®] com esses antifúngicos pode aumentar as concentrações de darunavir, cobicistate, tenofovir alafenamida e/ou o antifúngico (inibição do CYP3A e/ou gp-P). O monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de SYMTUZA [®] com esses antifúngicos. Quando utilizado em associação com o SYMTUZA [®] , a dose do itraconazol ou cetoconazol não deve exceder 200 mg ao dia. O monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de SYMTUZA [®] com posaconazol. As concentrações de voriconazol podem aumentar ou diminuir com a administração concomitante de SYMTUZA [®] . Voriconazol não deve ser administrado em pacientes recebendo SYMTUZA [®] , a menos que uma avaliação da relação risco-benefício justifique o uso do voriconazol.
Anti-histamínicos: astemizol, terfenadina,	↑ anti-histamínicos	A exposição a esses anti-histamínicos pode ser aumentada com a administração concomitante de SYMTUZA [®] . O uso concomitante de SYMTUZA [®] com astemizol e terfenadina é contraindicado.
Antigotosos: colchicina	↑ colchicina	O uso concomitante de SYMTUZA [®] com colchicina pode aumentar as concentrações de colchicina (inibição do CYP3A). Consulte as informações do produto de colchicina para recomendações de dose. A administração concomitante de SYMTUZA [®] com colchicina é contraindicada em pacientes com insuficiência renal ou hepática.
Antimaláricos: arteméter/lumefantrina	↔ darunavir ↑ arteméter ↑ lumefantrina	A administração concomitante de SYMTUZA [®] com arteméter / lumefantrina pode aumentar as concentrações do arteméter e da lumefantrina (inibição do CYP3A). A associação de SYMTUZA [®] e arteméter / lumefantrina pode ser utilizada sem ajustes de dose; contudo, em razão do aumento esperado na exposição à lumefantrina, a associação deve ser utilizada com cautela.

Antimicrobacteriano: rifabutina, rifampina, rifapentina	↓ darunavir ↓ cobicistate ↓ tenofovir alafenamida ↑ rifabutina	A administração concomitante de SYMTUZA [®] com rifabutina, rifampina, ou rifapentina pode reduzir as concentrações de darunavir, cobicistate e/ou tenofovir alafenamida (indução do CYP3A e gp-P), o que pode resultar na perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência. As concentrações de rifabutina podem ser aumentadas com a administração concomitante de SYMTUZA [®] . A administração concomitante de SYMTUZA [®] com rifapentina não é recomendada. Diferente dos regimes de darunavir potencializados com ritonavir, a administração concomitante de SYMTUZA [®] com rifabutina não é recomendada. Se a associação de rifabutina e SYMTUZA [®] for exigida, a dose recomendada de rifabutina é de 150 mg a cada dois dias. O monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de SYMTUZA [®] com rifabutina. A administração concomitante de SYMTUZA [®] com rifampina é contraindicada.
Antiplaquetários: clopidogrel	↓ metabólito ativo do clopidogrel	Prevê-se que a co-administração de SYMTUZA [®] com clopidogrel reduza a concentração plasmática do metabólito ativo do clopidogrel, o que pode reduzir a atividade antiplaquetária do clopidogrel. A co-administração de SYMTUZA [®] com clopidogrel não é recomendada.
prasugrel	↔ metabólito ativo do prasugrel	Não é esperado que SYMTUZA [®] tenha um efeito clinicamente relevante nas concentrações plasmáticas do metabólito ativo do prasugrel.
β-bloqueadores: carvedilol, metoprolol, timolol	↑ beta-bloqueadores	A administração concomitante de SYMTUZA [®] e beta-bloqueadores pode aumentar as concentrações dos beta-bloqueadores (inibição do CYP2D6). O monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de SYMTUZA [®] com beta-bloqueadores e uma dose inferior do beta-bloqueador deve ser considerada.
Bloqueadores do Canal de Cálcio: amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil	↑ bloqueadores do canal de cálcio	A administração concomitante de SYMTUZA [®] com bloqueadores do canal de cálcio pode aumentar as concentrações dos bloqueadores do canal de cálcio (inibição do CYP3A). O monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de SYMTUZA [®] com bloqueadores do canal de cálcio.
Anticoncepcionais: drospirenona, etinilestradiol,	↑ drospirenona ↓ etinilestradiol	Quando o SYMTUZA [®] é administrado concomitantemente com um produto contendo drospirenona, o monitoramento clínico é recomendado em razão do potencial de hipercalcemia.
noretindrona	↓ noretindrona (Com base nas considerações teóricas)	Não há dados disponíveis para que recomendações sejam feitas quanto ao uso de SYMTUZA [®] e outros anticoncepcionais hormonais. Portanto, métodos adicionais ou alternativos (não hormonais) de contracepção são recomendados.

Corticosteroides: dexametasona (sistêmico)	↓ darunavir ↓ cobicistate	A administração concomitante de SYMTUZA [®] com dexametasona sistêmica pode reduzir as concentrações de darunavir e/ou cobicistate (indução do CYP3A), o que pode resultar na perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência. A administração concomitante de SYMTUZA [®] com dexametasona (sistêmica) não é recomendada.
Corticosteroides primariamente metabolizados pela CYP3A: betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona	↑ corticosteroide	As concentrações do corticosteroide podem ser aumentadas com a administração concomitante de SYMTUZA [®] . O uso concomitante pode aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistêmicos dos corticosteroides, incluindo a síndrome de Cushing e a supressão adrenal. O monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de SYMTUZA [®] com corticosteroides. Alternativas devem ser considerados, principalmente para o uso em longo prazo. Para a coadministração de corticosteroides por via tópica sensíveis à inibição da CYP3A, consulte a bula do corticosteroide para condições ou usos que aumentem sua absorção sistêmica.
Antagonista do receptor da endotelina: Bosentana	↓ darunavir ↓ cobicistate ↑ bosentana	As concentrações de bosentana podem ser aumentadas com a administração concomitante de SYMTUZA [®] . O monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de SYMTUZA [®] com bosentana e um ajuste de dose de bosentana pode ser necessário.
Alcalóides de Ergot ergotamina, ergonovina, diidroergotamina, metilergonovina	↑ alcaloides de ergot	A exposição aos alcaloides de ergot pode ser aumentada com a administração concomitante de SYMTUZA [®] . O uso concomitante de SYMTUZA [®] com alcaloides de ergot é contraindicado.
Eugeróicos armodafinil, modafinil	↓ darunavir ↓ cobicistate	A administração concomitante de SYMTUZA [®] com armodafinil ou modafinil pode reduzir as concentrações de darunavir e/ou cobicistate (indução do CYP3A), o que pode resultar na perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência. A administração concomitante de SYMTUZA [®] e armodafinil ou modafinil não é recomendada.
Agentes da Motilidade GI cisaprida	↑ cisaprida	A exposição à cisaprida pode ser elevada com a administração concomitante de SYMTUZA [®] . O uso concomitante de SYMTUZA [®] com cisaprida é contraindicado.
Antagonistas do Receptor H2: cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina	↔ darunavir ↔ cobicistate	Com base nas considerações mecânicas (ou seja, redução na acidez gástrica), não é esperada uma interação quando o SYMTUZA [®] é administrado concomitantemente com os antagonistas do receptor H ₂ . SYMTUZA [®] pode ser administrado concomitantemente com os antagonistas do receptor H ₂ sem ajuste de dose.

Agentes Atuando Diretamente no Vírus da Hepatite C (HCV) boceprevir	↓ darunavir ↓ boceprevir	A administração concomitante de SYMTUZA [®] com boceprevir pode reduzir as concentrações de darunavir e/ou boceprevir (mecanismo desconhecido) e tem o potencial de afetar de forma adversa a ativação intracelular e a eficácia antiviral do tenofovir alafenamida com base nos dados <i>in vitro</i> . A administração concomitante de SYMTUZA [®] com boceprevir não é recomendada.
elbasvir/grazoprevir	↑ grazoprevir	O uso concomitante de elbasvir/grazoprevir e SYMTUZA [®] pode aumentar a exposição ao grazoprevir (inibição de OATP1B e CYP3A). O uso concomitante de SYMTUZA [®] com elbasvir/grazoprevir é contraindicado.
glecaprevir / pibrentasvir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	O uso concomitante de glecaprevir/pibrentasvir e de SYMTUZA [®] pode aumentar a exposição a glecaprevir e pibrentasvir (inibição da gp-P, BCRP e/ou OATP1B1/3). A administração concomitante de SYMTUZA [®] com glecaprevir/pibrentasvir não é recomendada.
sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir		Com base nas considerações mecânicas, nenhuma interação clinicamente relevante é esperada quando o SYMTUZA [®] é administrado concomitantemente com sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir ou daclatasvir. SYMTUZA [®] pode ser administrado concomitantemente com sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir, ou daclatasvir sem ajuste de dose.
Fitoterápicos: erva de São João	↓ darunavir ↓ cobicistate ↓ tenofovir alafenamida	A administração concomitante de SYMTUZA [®] com produtos contendo erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>) pode causar reduções significativas nas concentrações de darunavir, cobicistate e/ou tenofovir alafenamida (indução do CYP3A ou gp-P), o que pode resultar na perda de efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência. A administração concomitante de SYMTUZA [®] com produtos contendo a erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>) é contraindicada.

Inibidores da HMG-CoA	↑ Inibidores da HMG-CoA	
Redutase: atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, lovastatina, sinvastatina,	redutase	<p>O uso concomitante de um inibidor da HMG-CoA redutase e SYMTUZA[®] pode aumentar a concentração plasmática dos agentes redutores de lipídios (inibição do CYP3A e/ou transporte), o que pode levar a eventos adversos como a miopatia. O monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de SYMTUZA[®] com inibidores da HMG-CoA redutase e uma dose inferior do agente redutor de lipídios deve ser considerada. Quando a administração de atorvastatina e SYMTUZA[®] for considerada, recomenda-se iniciar com uma dose de atorvastatina de 10 mg uma vez ao dia. Um aumento gradual da dose de atorvastatina pode ser considerado conforme a resposta clínica.</p> <p>A administração concomitante de SYMTUZA[®] com lovastatina ou sinvastatina é contraindicada.</p>
Outros agentes modificadores de	↑ lomitapida	
lipídios: Lomitapida		<p>Espera-se que o SYMTUZA[®] aumente a exposição da lomitapida quando houver administração concomitante. A administração concomitante é contraindicada.</p>
Imunossupressores:	↑ imunossupressores	
ciclosporina, everolimo, sirolimo, tacrolimo		<p>A administração concomitante de SYMTUZA[®] com esses imunossupressores pode aumentar as concentrações dos imunossupressores (inibição do CYP3A). Espera-se que a administração concomitante de ciclosporina aumente as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida (inibição de gp-P). A associação de SYMTUZA[®] com esses imunossupressores deve ser utilizada com cautela. Recomenda-se o monitoramento da concentração terapêutica para os imunossupressores quando administrados concomitantemente com SYMTUZA[®].</p> <p>O uso concomitante de everolimo e SYMTUZA[®] não é recomendado.</p>
Beta-agonista inalado:	↑ salmeterol	
Salmeterol		<p>A administração concomitante de SYMTUZA[®] com salmeterol pode aumentar as concentrações de salmeterol (inibição do CYP3A). A associação pode resultar em um risco elevado de eventos adversos cardiovasculares relacionados ao salmeterol, incluindo prolongamento de QT, palpitações e taquicardia sinusal. A administração concomitante de SYMTUZA[®] com salmeterol não é recomendada.</p>
Analgésicos Narcóticos:	↑ analgésico	
fentanil, oxicodona, tramadol		<p>A administração concomitante de SYMTUZA[®] com esses analgésicos pode aumentar as concentrações do analgésico (inibição do CYP2D6 e/ou CYP3A). O monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de SYMTUZA[®] com esses analgésicos.</p>

<p>Analgésicos Narcóticos / Tratamento de Dependência de Opióide: buprenorfina, buprenorfina/naloxona, naloxona, metadona</p>	<p>↔ buprenorfina ↑ norbuprenorfina ↔ naloxona ↓ metadona</p>	<p>Nenhum ajuste de dose <i>a priori</i> da buprenorfina ou metadona é necessário quando houver administração concomitante com SYMTUZA[®]. Contudo, o monitoramento clínico atento é recomendado, uma vez que a dose de buprenorfina ou metadona pode exigir ajuste em alguns pacientes.</p>
<p>Neurolépticos / Antipsicóticos: lurasidona perfenazina, pimozida, risperidona, tioridazina,</p>	<p>↑ neurolépticos</p>	<p>A administração concomitante de SYMTUZA[®] e esses neurolépticos pode aumentar as concentrações dos neurolépticos (inibição do CYP3A ou CYP2D6). O monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de SYMTUZA[®] com esses neurolépticos e uma dose inferior do neuroléptico deve ser considerada.</p>
<p>quetiapina</p>	<p>↑ quetiapina</p>	<p>A administração concomitante de SYMTUZA[®] com lurasidona e pimozida é contraindicada.</p> <p>O uso concomitante de quetiapina e SYMTUZA[®] pode aumentar a exposição à quetiapina (inibição do CYP3A).</p> <p>Ao iniciar o uso de SYMTUZA[®] em pacientes tomando quetiapina: Considere terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos na exposição à quetiapina. Se a administração concomitante for necessária, reduza a dose de quetiapina para 1/6 da dose atual e monitore as reações adversas relacionadas à quetiapina. Consulte as informações de prescrição de quetiapina para recomendações sobre o monitoramento de reações adversas.</p> <p>Ao iniciar o uso de quetiapina em pacientes tomando SYMTUZA[®]: Consulte as informações de prescrição de quetiapina para a dose inicial e titulação de quetiapina.</p>
<p>Antagonista opioide:</p>	<p>↑ naloxegol</p>	<p>A administração concomitante de SYMTUZA[®] e naloxegol é contraindicada.</p>

Inibidores da Fosfodiesterase	↑ Inibidores da PDE-5	A administração concomitante de SYMTUZA [®] e inibidores da PDE-5 pode aumentar as concentrações do inibidor da PDE-5 (inibição do CYP3A), o que pode levar a eventos adversos, tal como hipotensão, síncope, distúrbios visuais e priapismo.
Tipo 5 (PDE-5)		
avanafila, sildenafil, tadalafila, vardenafila		O uso de inibidores da PDE-5 para hipertensão arterial pulmonar (PAH): <ul style="list-style-type: none"> • A administração concomitante de SYMTUZA[®] com sildenafil é contraindicada (vide “Contraindicações”).
		<ul style="list-style-type: none"> • Os seguintes ajustes de dose são recomendados para o uso de tadalafila com SYMTUZA[®]
		Administração concomitante de tadalafila em pacientes tomando SYMTUZA [®] :
		Nos pacientes recebendo SYMTUZA [®] por pelo menos uma semana, iniciar tadalafila a 20 mg uma vez ao dia. Aumente para 40 mg uma vez ao dia com base na tolerância individual.
		Administração concomitante de SYMTUZA [®] em pacientes tomando tadalafila:
		Evite usar tadalafila durante o início do SYMTUZA [®] . Interrompa tadalafila pelo menos 24 horas antes de iniciar o SYMTUZA [®] .
		Após pelo menos uma semana do início de SYMTUZA [®] , reinicie tadalafila a 20 mg uma vez ao dia. Aumente para 40 mg uma vez ao dia com base na tolerância individual.
		Uso dos inibidores da PDE-5 para disfunção erétil: Sildenafil como dose única não excedendo 25 mg em 48 horas, vardenafila como dose única não excedendo 2,5 mg em 72 horas, ou tadalafila como dose única não excedendo 10 mg em 72 horas podem ser utilizados com monitoramento elevado para eventos adversos relacionados ao inibidor da PDE-5. A administração concomitante de SYMTUZA [®] e avanafila não é recomendada.
Inibidores da Agregação	↑ ticagrelor	A administração concomitante de SYMTUZA [®] com ticagrelor pode aumentar as concentrações de ticagrelor (inibição do CYP3A e/ou gp-P). A administração concomitante de SYMTUZA [®] e ticagrelor não é recomendada.
Plaquetária:		
ticagrelor		
Inibidores da Bomba de	↔ darunavir	SYMTUZA [®] e os inibidores da bomba de prótons podem ser administrados concomitantemente sem ajuste de dose.
Prótons:	↔ cobicistate	
esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol		

<p>Sedativos/Hipnóticos:</p> <p>buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam com administração parenteral, zolpidem</p> <p>midazolam oral, triazolam</p>	<p>↑ sedativos/hipnóticos</p>	<p>A administração concomitante de SYMTUZA[®] com esses sedativos/hipnóticos pode aumentar as concentrações da benzodiazepina (inibição do CYP3A).</p> <p>O monitoramento clínico é recomendado quando houver administração concomitante de SYMTUZA[®] com esses sedativos/hipnóticos e uma dose inferior do sedativo/hipnótico deve ser considerada.</p> <p>A administração concomitante de midazolam parenteral deve ser realizada em uma condição que garanta um monitoramento clínico de perto e tratamento médico adequados em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. A redução da dose para midazolam parenteral deve ser considerada, principalmente se mais de uma dose única de midazolam foi administrada.</p> <p>A administração concomitante de SYMTUZA[®] com midazolam oral ou triazolam é contraindicada.</p>
<hr/>		
<p>Tratamento para ejaculação precoce:</p>		
<p>dapoxetina</p>	<p>↑ dapoxetina</p>	<p>A administração concomitante de SYMTUZA[®] e dapoxetina é contraindicada.</p>
<hr/>		
<p>Antiespasmódicos urinários:</p>		
<p>fesoterodina solifenacina</p>	<p>↑ antiespasmódicos urinários</p>	<p>Use com cautela. Para monitorar reações adversas à fesoterodina ou à solifenacina, pode ser necessário reduzir a dose de fesoterodina ou solifenacina.</p>

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SYMTUZA[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 ° C a 30 ° C) na embalagem original e com o dessecante dentro do frasco para proteger os comprimidos da umidade. Mantenha o frasco bem fechado.

Os comprimidos de **SYMTUZA**[®] são fornecidos em um frasco branco de polietileno de alta densidade (HDPE) com dessecante de gel de sílica (contido em um sachê ou embalagem separada) e um lacre de polipropileno resistente a crianças.

A validade do **SYMTUZA**[®] é de 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 6 semanas.

A aparência física de SYMTUZA® é:

Comprimido revestido de amarelo a marrom amarelado, de 22 mm x 10 mm, em formato de cápsula, com a gravação “8121” em um lado e “JG” do lado oposto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento antes do uso.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

SYMTUZA® é um produto de associação em dose fixa contendo 800 mg de darunavir, 150 mg de cobicistate, 200 mg de entricitabina e 10 mg de tenofovir alafenamida. Após a terapia com SYMTUZA® ter sido iniciada, os pacientes não devem alterar a dose, nem descontinuar a terapia sem a instrução de seu profissional de saúde.

Posologia

Dose – Adultos

O regime de dose recomendado é um comprimido uma vez ao dia com alimento.

Administração

Método de administração: oral.

O SYMTUZA® deve ser tomado com alimento. O tipo de alimento não afeta a exposição aos componentes do SYMTUZA® (vide “Absorção - Propriedades Farmacocinéticas em Características Farmacológicas”). O SYMTUZA® deve ser engolido inteiro sem quebrá-lo ou esmagá-lo, a fim de garantir a administração da dose completa. Para os pacientes com dificuldade para ingerir o comprimido inteiro, o SYMTUZA® pode ser dividido em dois usando um cortador de comprimidos e a dose completa deve ser tomada durante a refeição imediatamente após a divisão.

Este medicamento não deve ser mastigado.

Dose Esquecida

Se uma dose de SYMTUZA® for esquecida dentro de até 12 horas do período em que é usualmente administrada, os pacientes devem ser instruídos a tomarem a dose prescrita do SYMTUZA® com uma refeição assim que possível. Se tiverem se passado mais de 12 horas do horário da dose e a dose não tiver sido administrada, ela não deverá ser tomada e o paciente deverá retomar o cronograma normal de administração de dose.

Populações Especiais

Pediátrica (igual ou inferior a 17 anos)

Em pacientes adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos pesando pelo menos 40 kg, a dose recomendada é de um comprimido uma vez ao dia com alimento. Nenhuma dose de SYMTUZA® foi estabelecida para a população pediátrica entre 3-11 anos de idade ou pesando menos de 40 kg (vide “Pediátrica em Características Farmacológicas”). SYMTUZA® não deve ser administrado em pacientes pediátricos com menos de 3 anos de idade em razão da toxicidade observada em ratos jovens que receberam darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) até os dias 23 e 26 de vida

(vide “Toxicidade Juvenil em Advertências e Precauções”).

Idosos (igual ou superior a 65 anos)

Existem informações limitadas quando ao uso de **SYMTUZA**[®] em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos (vide “Idosos” em “Características Farmacológicas”). Portanto, o **SYMTUZA**[®] deve ser utilizado com cautela em pacientes idosos.

Insuficiência renal

SYMTUZA[®] não deve ser iniciado em pacientes que tiverem uma taxa de filtração glomerular estimada de acordo com a fórmula de Cockcroft-Gault para o *clearance* de creatinina (eGFR_{CG}) abaixo de 30 mL/min (vide “Insuficiência Renal em Características Farmacológicas”).

SYMTUZA[®] deve ser descontinuado em pacientes com apresentarem uma redução da eGFR_{CG} para abaixo de 30 mL/min durante o tratamento.

Nenhum ajuste de dose para o **SYMTUZA**[®] é necessário para pacientes com eGFR_{CG} de 30 mL/min ou superior.

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose para **SYMTUZA**[®] é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (Classe A de Child Pugh) ou moderado (Classe B de Child Pugh), no entanto, **SYMTUZA**[®] deve ser usado com cautela nesses pacientes, pois os componentes darunavir e cobicistate de **SYMTUZA**[®] são metabolizados pelo sistema hepático.

SYMTUZA[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child Pugh) e existem apenas dados limitados em relação ao uso dos componentes do **SYMTUZA**[®] nesta população, portanto, **SYMTUZA**[®] não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Insuficiência Hepática em Características Farmacológicas”).

Gravidez e pós-parto

O tratamento com darunavir/cobicistate (dois dos componentes de **SYMTUZA**[®]) durante a gravidez resulta numa exposição baixa ao darunavir (vide “Propriedades farmacocinéticas - Populações especiais”). Portanto, o tratamento com **SYMTUZA**[®] não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidarem durante o tratamento com **SYMTUZA**[®] devem mudar para um regime alternativo de tratamento (vide “Gravidez, Amamentação e Fertilidade”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil geral de segurança de **SYMTUZA**[®] é baseado em dados de um estudo clínico randomizado duplo-cego de Fase II, GS-US-299-0102 (N = 103 com darunavir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida), de 2 estudos de Fase III TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362 com D/C/F/TAF) e TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 com D/C/F/TAF) e em todos os estudos clínicos disponíveis e dados de pós-comercialização dos seus componentes. Como **SYMTUZA**[®] contém darunavir, cobicistate, emtricitabina e tenofovir alafenamida, as reações adversas associadas a cada um dos compostos individuais podem ser esperadas.

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

As reações adversas mais frequentes (> 5%) relatadas em pacientes em supressão com tratamento prévio (Estudo EMERALD TMC114IFD3013, análise da Semana 96) foram diarreia (10,5%), cefaleia (10,4%), artralgia (7,7%) e dor abdominal (7,5%), fadiga (5,9%) e erupção cutânea (5,1%).

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) e desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgão MedDRA	Reações adversas
Categoria de frequência	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	
Comum	Anemia
Distúrbios do sistema imune	
Comum	hipersensibilidade ao medicamento
Incomum	síndrome inflamatória de reconstituição imune
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Comum	diabetes mellitus, anorexia, hipercolesterolemia, lipoproteína de baixa densidade (LDL) aumentada, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia
Incomum	hiperglicemia
Distúrbios psiquiátricos	
Comum	Sonhos anormais
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	dor de cabeça
Comum	Tontura
Distúrbios gastrointestinais	
Muito comum	diarreia
Comum	vômito, náusea, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, flatulência
Incomum	pancreatite aguda, aumento das enzimas pancreáticas
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	enzima hepática aumentada
Incomum	hepatite aguda ^a , hepatite citolítica ^a
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito comum	erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa, pruriginosa, erupção cutânea generalizada e dermatite alérgica)
Comum	prurido, urticária
Incomum	angioedema
Rara	reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos ^a , síndrome de Stevens-Johnson ^a
Desconhecida	necrólise epidérmica tóxica ^a , pustulose exantematosa generalizada aguda ^a
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Comum	artralgia, mialgia

Incomum	osteonecrose
Distúrbios mamários e do sistema reprodutivo	
Incomum	ginecomastia ^a
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Comum	astenia, fadiga
Investigações	
Comum	creatinina no sangue aumentada
^a Reações adversas adicionais apenas observadas com darunavir/ritonavir em outros estudos ou experiência pós-comercialização	

Descrição de reações adversas selecionadas

Erupção cutânea

A erupção cutânea é uma reação adversa comum em pacientes tratados com darunavir. A erupção cutânea foi no geral leve a moderada, comumente ocorrendo dentro das primeiras quatro semanas de tratamento e sendo solucionada com a manutenção do tratamento. Nos estudos clínicos de fase II e III em pacientes virgens de tratamento, 12,7% (59/465) dos pacientes recebendo SYMTUZA[®] tiveram erupção cutânea (maioria de grau 1), 1,5% (7/465) dos pacientes descontinuaram o tratamento devido à erupção cutânea, dos quais um foi por erupção cutânea e hipersensibilidade. No estudo fase III em pacientes em supressão com tratamento prévio (estudo EMERALD TMC114IFD3013), 5,1% (39/763) dos pacientes recebendo SYMTUZA[®] tiveram erupção cutânea (maioria de grau 1), nenhum descontinuou o tratamento devido à esse evento adverso.

Parâmetros metabólicos

Peso e níveis de lipídios e glicose no sangue podem aumentar durante a terapia antirretroviral (vide “Advertências e Precauções”).

No estudo clínico fase III de SYMTUZA[®] em pacientes virgens de tratamento, aumentos em relação aos valores basais foram observados nos parâmetros lipídicos em jejum de colesterol total, colesterol LDL e HDL diretos e triglicérides nas Semanas 48 e 96. Os aumentos médios em relação aos valores basais foram maiores no grupo D/C/F/TAF comparado com o grupo DRV/cobicistate (COBI) + F/fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) na Semana 48.

Parâmetro Lipídico	Mediana da linha de base	Aumento mediano da linha de base em		
		Semana 48 D/C/F/TAF	Semana 48 D/C + F/TDF	Semana 96* D/C/F/TAF
Colesterol Total (mmol/L)	4,22	0,74	0,27	0,88
Colesterol LDL (mmol/L)	2,49	0,45	0,13	0,56
Colesterol HDL (mmol/L)	1,08	0,12	0,04	0,13
Triglicérides (mmol/L)	1,09	0,28	0,16	0,33

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

* Nenhum dado comparador disponível além da semana 48

Anormalidades musculoesqueléticas

Creatina fosfoquinase (CPK) aumentada, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise foram relatados com uso de inibidores da protease do HIV, particularmente em combinação com ITRNs.

Osteonecrose

Casos de osteonecrose foram relatados, particularmente em pacientes com fatores de risco geralmente reconhecidos, doença avançada por HIV ou exposição prolongada à TARc. A frequência desse evento adverso é desconhecida.

Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica

Em pacientes infectados com HIV com deficiência imune severa no momento da TARc, uma reação inflamatória à infecções oportunistas assintomáticas ou residuais pode ocorrer. Distúrbios autoimunes (como Doença de Graves) também foi reportada; no entanto, o tempo de início relatado é mais variável, e estes eventos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (vide “Advertências e Precauções”).

Sangramento em pacientes hemofílicos

Houve relatos de aumento de sangramento espontâneo em pacientes hemofílicos recebendo antirretrovirais inibidores de protease.

Redução estimada do clearance de creatinina

Cobicistate aumenta a creatinina sérica em razão da inibição da secreção tubular de creatinina sem afetar a função glomerular conforme avaliado, por exemplo, com o uso da Cistatina C (Cyst C) como marcador de filtração.

No estudo de Fase III de **SYMTUZA**[®] em pacientes virgens de tratamento, os aumentos na creatinina sérica e reduções na eGFR_{CG} ocorreram na primeira avaliação durante o tratamento (Semana 2) e permaneceram estáveis por 96 semanas. Na Semana 48, as alterações a partir do valor basal foram menores com D/C/F/TAF do que com DRV/cobicistate (COBI) + F/fumarato de tenofovir desoproxila (TDF). A alteração mediana na eGFR_{CG} foi de - 5,5 mL/min com D/C/F/TAF e -12 mL/min com D/C+F/TDF (p<0,001). Usando Cyst C como marcador de filtração, as alterações medianas na taxa de filtração glomerular estimada calculada usando a fórmula de CKD-EPI (eGFR_{CKD-EPI Cyst C}) foram, respectivamente, 4,0 mL/min/1,73 m² e 1,6 mL/min/1,73 m² (p<0,001). Na semana 96, a alteração mediana no eGFR_{CG} foi de -5,2 mL/min com D/C/F/TAF. Usando o Cyst C como marcador de filtração, a alteração mediana na taxa estimada de filtração glomerular calculada usando a fórmula CKD-EPI (eGFR_{CKD-EPI Cyst C}) (N = 22) foi de +4,4 mL/min/1,73 m² com D/C/F/TAF.

Alterações nas medições da densidade mineral óssea

No estudo de fase 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) com pacientes virgens de tratamento, o **SYMTUZA**[®] foi associado às alterações não relevantes na densidade mineral óssea (DMO) em comparação às reduções no grupo de controle (DRV/COBI+F/TDF) conforme medido pela análise da densitometria por DXA (método de dupla emissão de raio-x) do quadril (alteração percentual do Método Quadrado Mínimo: 0,17% vs. -2,69%, p < 0,001) e da coluna lombar (alteração percentual do Método Quadrado Mínimo: -0,68% vs. -2,38%, p=0,004) após 48 semanas de tratamento. Após 96 semanas de tratamento com **SYMTUZA**[®], as alterações percentuais (IC 95%) da linha de base na DMO na região do quadril e da coluna foram respectivamente: -0,26 (-0,96; 0,45)% e -0,93 (-1,82; -0,05)% .

No estudo de fase 3 TMC114FD3013 (EMERALD) em pacientes experimentados, melhoras na DMO foram observadas em 48 semanas após troca para **SYMTUZA**[®] a partir de um regime contendo TDF comparado ao regime contendo TDF que foi mantido. Após 96 semanas de tratamento com **SYMTUZA**[®], outras melhorias na DMO foram observadas.

Alterações nas medições da função renal

No estudo TMC114FD2HTX3001 (AMBER) em pacientes virgens de tratamento, **SYMTUZA**[®] foi associado a um impacto inferior nos parâmetros de segurança renal (conforme medido após 48 semanas de tratamento pela taxa de filtração glomerular estimada pelo método de Cockcroft-Gault) em comparação ao grupo controle (DRV/COBI+F/TDF) (vide “Advertências e Precauções”). No grupo de **SYMTUZA**[®], houve uma melhora na proteinúria (conforme medida pela proporção de proteína/creatinina na urina e na proporção de albumina/creatinina na urina) na Semana 48 vs. o

valor basal em comparação ao grupo controle que fez uso do regime a base de fumarato de tenofovir desoproxila (TDF). Nas 48 semanas de tratamento, nenhum paciente descontinuou SYMTUZA® em razão de evento adverso renal decorrente do tratamento.

No estudo TMC114IFD3013 (EMERALD) em pacientes experimentados, uma melhoria no perfil de segurança renal foi mantida até a Semana 48 em pacientes que mudaram para SYMTUZA® em comparação com aqueles que permaneceram sob um regime contendo TDF. Nos estudos clínicos de Fase III do SYMTUZA®, incluindo pacientes virgens de tratamento e previamente tratados, não foram relatados casos de tubulopatia renal proximal, incluindo a síndrome de Fanconi, no grupo de SYMTUZA® até a Semana 96.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A segurança do SYMTUZA® em pacientes pediátricos não foi investigada. Contudo, a segurança dos componentes de SYMTUZA® foi avaliada através dos estudos clínicos TMC114-C230 (N=12) para darunavir com ritonavir, GS-US-216-0128 (N=7) para darunavir com cobicistate e GS-US-292-0106 (N=50) para uma associação em dose fixa contendo elvitegravir, cobicistate, entricitabina e tenofovir alafenamida. Os dados a partir desses estudos mostraram que o perfil global de segurança dos componentes de SYMTUZA® em pacientes pediátricos com idades entre 12 e <18 anos e pesando pelo menos 40 kg foi similar àquele observado na população adulta.

Outras populações especiais

Pacientes com infecção concomitante pelo vírus da hepatite B e/ou da hepatite C

Existe informação limitada sobre o uso dos componentes de SYMTUZA® em pacientes co-infectados pelo vírus da hepatite B e/ou C.

Dentre os 1968 pacientes previamente tratados recebendo darunavir administrado concomitantemente com ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia, 236 pacientes apresentavam infecção concomitante com hepatite B ou C. Os pacientes co-infectados foram mais propensos a ter elevações nos valores basais da transaminase hepática e emergentes com o tratamento do que aquelas sem hepatite viral crônica. A segurança de entricitabina e tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate como comprimido de associação em dose fixa foi avaliada em cerca de 70 pacientes com infecção concomitante pelo HIV/HBV recebendo tratamento para HIV em um estudo clínico aberto (GS US-292-1249). Com base nessa experiência limitada, o perfil de segurança da entricitabina e tenofovir alafenamida em pacientes com infecção concomitante pelo HIV/HBV parece ser similar àquele em pacientes com infecção apenas pelo HIV-1.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdosagem em humanos com SYMTUZA® é limitada. Se houver superdosagem, o paciente deve ser monitorado quanto a evidência de toxicidade (vide “Reações Adversas”).

Não existe um antídoto específico para a superdosagem com SYMTUZA®. O tratamento da superdosagem com SYMTUZA® consiste em medidas de suporte gerais, incluindo o monitoramento de sinais vitais e observação da condição clínica do paciente.

Uma vez que darunavir e cobicistate são altamente ligados às proteínas plasmáticas, é improvável que possam ser removidos de forma significativa por hemodiálise ou diálise peritoneal. Entricitabina pode ser removida por hemodiálise, que remove cerca de 30% da dose ao longo de um período de diálise de 3 horas com início dentro de 1,5 hora da dose de entricitabina. Tenofovir é removido de forma eficaz pela hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Não se sabe se a entricitabina ou o tenofovir podem ser removidos pela diálise peritoneal.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, caso necessite de orientação adicional.

DIZERES LEGAIS

MS- 1.1236.3434.

Farm Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Patheon Inc. - Mississauga - Canadá.

Embalado por:

Janssen-Cilag SpA. - Latina – Itália.

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68



®Marca Registrada

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/07/2021.



CCDS 2106

VPS TV 3.0