

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 800 mg (sub formă de etanolat), cobicistat 150 mg, emtricitabină 200 mg și tenofovir alafenamidă 10 mg (sub formă de fumarat).

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat de culoare galbenă până la gălbui-maronie, cu formă de capsulă, cu dimensiunea de 22 mm x 11 mm, gravat cu „8121” pe o față și cu „JG” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Symtuza este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg). Utilizarea Symtuza trebuie să fie ghidată de testarea genotipică (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a infecției cu HIV-1.

Doze

Schema terapeutică recomandată la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care au o greutate corporală de cel puțin 40 kg, este de un comprimat administrat o dată pe zi în timpul mesei.

Pacienți care nu au beneficiat anterior de Terapie Antiretrovirală (TAR)

Schema terapeutică recomandată este de un comprimat filmat de Symtuza administrat o dată pe zi în timpul mesei.

Pacienți tratați anterior cu TAR

Un comprimat filmat de Symtuza administrat o dată pe zi în timpul mesei poate fi utilizat la pacienții tratați anterior cu medicamente antiretrovirale, însă fără mutații care asociază rezistență la darunavir (MAR-DRV)* și care prezintă în plasmă ARN HIV-1 < 100000 copii/ml și număr de celule CD4+ ≥ 100 celule $\times 10^6/l$ (vezi pct. 5.1).

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

Recomandare cu privire la dozele omise

Dacă a fost omisă o doză de Symtuza în decurs de 12 ore față de momentul când este administrată de obicei, pacienții trebuie instruiți să ia, cu alimente, doza prescrisă de Symtuza imediat ce este posibil. Dacă omisiunea a fost remarcată la mai mult de 12 ore față de momentul administrării obișnuite, doza omisă nu trebuie luată și pacientul trebuie să reia schema de tratament obișnuită.

În cazul în care un pacient prezintă vărsături în mai puțin de o oră de la administrarea medicamentului, o altă doză de Symtuza trebuie luată împreună cu alimente, cât mai repede posibil. Dacă pacientul

prezintă vărsături la mai mult de o oră de la administrarea medicamentului, nu este necesară o altă doză de Symtuza până la următoarea doză programată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Deoarece la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste sunt disponibile informații limitate, Symtuza trebuie utilizat cu precauție la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Symtuza la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh), însă Symtuza trebuie utilizat cu precauție în cazul acestor pacienți, deoarece substanțele active darunavir și cobicistat din compoziția Symtuza sunt metabolizate în sistemul hepatic.

Symtuza nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh), motiv pentru care administrarea Symtuza este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Symtuza la pacienții cu o rată de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) conform formulei Cockcroft-Gault ($RFG_{eCG} \geq 30$ ml/min).

Tratamentul cu Symtuza nu trebuie inițiat la pacienți cu $RFG_{eCG} < 30$ ml/min, deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea Symtuza la această categorie de pacienți (vezi pct. 5.1 și 5.2). Tratamentul cu Symtuza trebuie întrerupt la pacienții cu RFG_{eCG} care scade sub 30 ml/min în timpul tratamentului (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu s-a stabilit încă siguranța și eficacitatea Symtuza la copii cu vârste cuprinse între 3 și 11 ani sau adolescenți care au o greutate corporală < 40 kg. Nu există date disponibile.

Symtuza nu trebuie utilizat la pacienții copii cu vârsta sub 3 ani din motive de siguranță (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Sarcină și postpartum

Tratamentul cu darunavir/cobicistat (două din componentele Symtuza) în timpul sarcinii duce la expunere redusă la darunavir (vezi pct. 4.4 și 5.2). Prin urmare, tratamentul cu Symtuza nu trebuie inițiat în timpul sarcinii, iar în cazul femeilor care rămân gravide în timpul tratamentului cu Symtuza tratamentul trebuie schimbat cu un regim alternativ (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Mod de administrare

Symtuza se administrează pe cale orală, o dată pe zi, în timpul mesei (vezi pct. 5.2). Comprimatul nu trebuie sfărâmat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh).

Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A cum sunt medicamentele menționate mai jos, din cauza potențialului de pierdere a efectului terapeutic (vezi pct. 4.5):

- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină
- rifampicină
- lopinavir/ritonavir
- sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Administrarea concomitentă cu medicamente precum cele menționate mai jos, din cauza potențialului de apariție a reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5):

- alfuzosin
- amiodaronă, dronedaronă, ivabradină, chinidină, ranolazină
- colchicină, atunci când se utilizează la pacienți cu insuficiență renală și/sau hepatică (vezi pct. 4.5)
- rifampicină
- derivați de ergot (de exemplu dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină, metilergonovină)
- dapoxetină
- domperidonă
- naloxegol
- pimozidă, quetiapină, sertindol, lurasidonă (vezi pct. 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam cu administrare orală (pentru precauțiuni privind midazolam cu administrare parenterală vezi pct. 4.5)
- sildenafil – atunci când se utilizează pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, avanafil
- simvastatină, lovastatină și lomitapidă (vezi pct. 4.5)
- ticagrelor

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți tratați anterior cu TAR

Symtuza nu trebuie utilizat la pacienții tratați anterior cu TAR care au una sau mai multe MAR-DRV (vezi pct. 5.1) sau cu ARN HIV-1 ≥ 100000 copii/ml sau număr de celule CD4+ < 100 celule x 10⁶/l.

Sarcină

S-a demonstrat că tratamentul cu darunavir/cobicistat 800/150 mg în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, duce la expunere redusă la darunavir, cu o scădere de aproximativ 90% a valorilor C_{min} (vezi pct. 5.2). Valorile concentrațiilor plasmatice de cobicistat scad și este posibil să nu ofere o potențare suficientă. Reducerea substanțială a expunerii la darunavir poate duce la eșec virusologic și la un risc crescut de transmitere a infecției cu HIV de la mamă la copil. Prin urmare, tratamentul cu Symtuza nu trebuie inițiat în timpul sarcinii, iar în cazul femeilor care rămân gravide în timpul tratamentului cu Symtuza, tratamentul trebuie schimbat cu un regim alternativ (vezi pct. 4.2 și 4.6).

Pacienți infectați concomitent cu HIV și virusul hepatitic B sau C

Pacienții cu hepatită B sau C cronică ce urmează un tratament antiretroviral prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și potențial letale.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea Symtuza în cazul pacienților infectați concomitent cu HIV-1 și virusul hepatitic C (VHC). Substanța activă tenofovir alafenamidă este activă împotriva virusului hepatitic B (VHB).

În cazul administrării concomitente cu medicamente antivirale pentru hepatita C, consultați și Rezumatele caracteristicilor acelor produse.

Întreruperea tratamentului cu Symtuza la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei. Pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB la care se întrerupe tratamentul cu Symtuza trebuie monitorizați îndeaproape, prin supraveghere clinică și de laborator, timp de cel puțin câteva luni după încetarea tratamentului. Dacă este cazul, se poate justifica inițierea tratamentului pentru hepatita B. În cazul pacienților cu boală hepatică avansată sau ciroză, nu este recomandată întreruperea tratamentului, deoarece exacerbarea hepatitei după tratament poate duce la decompensare hepatică.

Symtuza nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin tenofovir disoproxil (de exemplu tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil fosfat sau tenofovir disoproxil succinat), lamivudină sau adefovir dipivoxil utilizate în tratamentul infecției cu VHB.

Disfuncție mitocondrială

S-a demonstrat *in vitro* și *in vivo* că analogii nucleozidici și nucleotidici au determinat un grad variabil de afectare mitocondrială. A fost raportată apariția de disfuncții mitocondriale la copiii HIV-seronegativi expuși *in utero* și/sau postnatal la analogi nucleozidici. Principalele reacții adverse raportate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente sunt adesea tranzitorii. Au fost raportate și unele tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). În prezent, nu se cunoaște dacă tulburările neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Orice copil expus *in utero* la analogi nucleozidici și nucleotidici, chiar și copiii HIV-seronegativi, trebuie urmărit ulterior clinic și prin analize de laborator și trebuie investigat complet pentru diagnosticarea posibilelor disfuncții mitocondriale, în prezența unor semne sau simptome relevante. Aceste constatări nu influențează recomandările naționale actuale de utilizare a terapiei antiretrovirale la femeile gravide în scopul prevenirii transmiterii verticale a infecției cu HIV.

Vârșnici

Deoarece există numai informații limitate cu privire la utilizarea Symtuza la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, este necesară precauție, luând în considerare frecvența mai mare a scăderii funcției hepatice și a comorbidităților sau a administrării concomitente a altor tratamente (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Hepatotoxicitate

În urma tratamentului cu darunavir/ritonavir s-a raportat apariția hepatitei (de exemplu hepatita acută, hepatita citolitică). Pe parcursul programului de dezvoltare clinică a darunavir/ritonavir (N = 3063), hepatita a fost raportată la 0,5% dintre pacienții care au utilizat tratament antiretroviral asociat cu darunavir/ritonavir. Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatita B sau C cronică, prezintă un risc crescut de a dezvolta tulburări ale funcției hepatice, inclusiv reacții adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul administrării unui tratament antiviral concomitent pentru hepatita B sau C, vă rugăm să consultați informațiile despre produs relevante pentru aceste medicamente.

Înainte de inițierea tratamentului cu Symtuza trebuie efectuate analize de laborator adecvate, iar pacienții trebuie monitorizați în timpul tratamentului. Trebuie avută în vedere o monitorizare intensificată a valorilor serice ale AST/ALT în cazul pacienților cu hepatită cronică, ciroză, sau în cazul pacienților care prezintă anterior tratamentului creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor, mai ales în timpul primelor luni de tratament cu Symtuza.

Dacă există dovezi pentru apariția disfuncției hepatice sau agravarea disfuncției hepatice preexistente (inclusiv creșterea semnificativă clinic a valorilor serice ale enzimelor hepatice și/sau simptome precum fatigabilitate, anorexie, greață, icter, urină închisă la culoare, sensibilitate hepatică, hepatomegalie) în cazul pacienților cărora li se administrează tratament cu Symtuza trebuie luată prompt în considerare întreruperea sau sistarea tratamentului (vezi pct. 5.3).

Nefrotoxicitate

Ulterior punerii pe piață au fost raportate cazuri de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută și tubulopatie renală proximală, în legătură cu medicamente care conțin tenofovir alafenamidă. Nu poate fi exclus un risc potențial de nefrotoxicitate ca urmare a expunerii cronice la concentrații plasmatice reduse de tenofovir, ca urmare a administrării de tenofovir alafenamidă (vezi pct. 5.3). Se recomandă ca funcția renală să fie evaluată la toți pacienții, înainte sau la începerea tratamentului cu Symtuza, precum și monitorizată pe durata tratamentului la toți pacienții, după cum se consideră necesar din punct de vedere clinic. La pacienții care dezvoltă scăderi semnificative ale funcției renale din punct de vedere clinic sau care prezintă dovezi de tubulopatie renală proximală, trebuie avută în vedere întreruperea administrării Symtuza.

Insuficiență renală

S-a demonstrat că cobicistatul scade clearance-ul estimat al creatininei prin inhibarea secreției tubulare a creatininei. Acest efect asupra creatininei serice, care duce la o scădere a clearance-ului estimat al creatininei, trebuie luat în considerare atunci când Symtuza se administrează la pacienții a căror abordare clinică este ghidată de clearance-ul estimat al creatininei, incluzând ajustarea dozelor medicamentelor administrate concomitent. Pentru mai multe informații consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cobicistat.

Pacienți cu comorbidități

Insuficiență hepatică

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Symtuza sau a substanțelor active din compoziția sa la pacienții cu afecțiuni hepatice severe. Din acest motiv, Symtuza este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Din cauza unei creșteri a concentrațiilor plasmatice ale darunavir nelegat, Symtuza trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Pacienți cu hemofilie

Au existat raportări ale unor cazuri de hemoragie accentuată, inclusiv hematoame cutanate spontane și hemartroză în cazul pacienților cu hemofilie de tip A și B tratați cu IP HIV. În cazul unora dintre pacienți s-a administrat suplimentar factor VIII. În peste jumătate din cazurile raportate tratamentul cu IP HIV a fost continuat sau reînceput, dacă acesta fusese întrerupt. A fost sugerată o relație cauzală, deși mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. Din acest motiv pacienții cu hemofilie trebuie fie informați cu privire la posibilitatea de apariție a hemoragiilor accentuate.

Reacții cutanate severe

Pe parcursul programului de dezvoltare clinică a darunavir/ritonavir (N = 3063) au fost raportate reacții cutanate severe, care pot fi însoțite de febră și/sau creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, la 0,4% dintre pacienți. Rareori s-au raportat DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* = Erupție indusă de medicament cu eozinofilie și răspuns sistemic) și sindrom Stevens-Johnson (< 0,1%), iar după punerea pe piață s-au raportat necroliză epidermică toxică și pustuloză exantematică generalizată acută. Tratamentul cu Symtuza trebuie întrerupt imediat dacă apar semne sau simptome ale unor reacții cutanate severe. Acestea pot include, dar nu se limitează la, erupție cutanată severă sau erupție cutanată însoțită de febră, stare generală de rău, fatigabilitate, dureri musculare sau articulare, papule, leziuni bucale, conjunctivită, hepatită și/sau eozinofilie.

Alergie la sulfonamidă

Darunavir conține un fragment sulfonamidic. Symtuza trebuie utilizat cu precauție în cazul pacienților cu o alergie cunoscută la sulfonamidă.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a valorilor lipidemiei și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. Pentru lipide, există în anumite cazuri dovezi care sugerează că este un efect al tratamentului, în timp ce pentru creșterea în greutate nu există dovezi clare care să facă o conexiune cu un anumit tratament. Pentru monitorizarea lipidemiei și glicemiei se vor lua în considerare îndrumările de tratament al HIV consacrate. Tulburările lipidice trebuie abordate terapeutic, după cum este adecvat clinic.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV în stadiu avansat și/sau cu expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, rigiditate articulară sau dificultate la mișcare.

Sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS)

La pacienții infectați cu HIV și tratați cu TARC s-a raportat IRIS. La pacienții infectați cu HIV care prezintă deficit imun sever la momentul instituirii TARC poate apărea o reacție inflamatorie în cadrul

infecției asimptomatice sau reziduale cu microorganisme patogene oportuniste, și poate determina stări clinice grave, sau agravarea simptomelor. În mod obișnuit, astfel de reacții au fost observate în cursul primelor săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante includ retinita cu citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (cunoscut anterior ca *Pneumocystis carinii*). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate, iar dacă este necesar trebuie instituit tratamentul. În plus, reactivarea virusurilor herpes simplex și herpes zoster a fost observată în studii clinice privind administrarea concomitentă a darunavir cu ritonavir în doză redusă.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună) în contextul IRIS; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Infecții oportuniste

Pacienții care utilizează Symtuza sau oricare altă terapie antiretrovirală pot continua să dezvolte infecții cu microorganisme patogene oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV, motiv pentru care trebuie să rămână sub supravegherea clinică atentă a unor medici cu experiență în tratarea pacienților cu boli asociate infecției cu HIV.

Interacțiuni cu alte medicamente

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Symtuza este indicat pentru utilizarea sub formă de schemă terapeutică completă pentru tratamentul infecției HIV-1 și nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.5). Symtuza nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care necesită potențare farmacocinetică cu ritonavir sau cobicistat. Symtuza nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat, fosfat sau succinat), lamivudină sau adefovir dipivoxil utilizate pentru tratamentul infecției cu VHB.

Copii și adolescenți

Symtuza nu trebuie utilizat la pacienții copii cu vârsta sub 3 ani (vezi pct. 4.2 și 5.3).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de interacțiune cu Symtuza. Interacțiunile care au fost identificate în studiile asupra componentelor individuale ale Symtuza, cum sunt darunavir (în combinație cu ritonavir în doză redusă), cobicistat, emtricitabină sau tenofovir alafenamidă, determină interacțiunile care pot apărea în cazul Symtuza.

Darunavir și cobicistat

Darunavir este un inhibitor al CYP3A4, un inhibitor slab al CYP26 și un inhibitor al P-gp. Cobicistat este un inhibitor al CYP3A bazat pe mecanism și un inhibitor slab al CYP2D6. Cobicistat inhibă transportorii glicoproteina-p (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 și OATP1B3. Nu se estimează că cobicistat inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 sau CYP2C19. Nu se estimează că cobicistat induce CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, sau P-gp (MDR1).

Administrarea concomitentă a Symtuza cu medicamente metabolizate în principal de CYP3A sau transportate de P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 și OATP1B3 poate duce la o expunere sistemică crescută la aceste medicamente, ceea ce poate crește sau prelungi efectele lor terapeutice, precum și incidența reacțiilor adverse (vezi pct. 4.3 sau tabelul de mai jos).

Symtuza nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care depind în mare măsură de CYP3A pentru clearance și în cazul cărora expunerea sistemică crescută este asociată cu evenimente grave și/sau care pun viața în pericol (indice terapeutic îngust).

Administrarea concomitentă a Symtuza cu medicamente care au metaboliți activi formați de CYP3A poate determina reducerea concentrațiilor plasmatice ale acestor metaboliți activi, ceea ce poate duce la pierderea efectului lor terapeutic. Aceste interacțiuni sunt descrise în tabelul de interacțiuni de mai jos.

Darunavir și cobicistat sunt metabolizate de către CYP3A. Este de așteptat ca medicamentele care induc activitatea CYP3A să crească clearance-ul darunavir și cobicistat, ducând la scăderea concentrațiilor plasmatice de darunavir și cobicistat (de exemplu efavirenz, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, rifampicină, rifapentină, rifabutină, sunătoare) (vezi pct.4.3 și tabelul de interacțiuni de mai jos).

Administrarea concomitentă a Symtuza cu alte medicamente care inhibă CYP3A poate să scadă clearance-ul darunavir și cobicistat și poate avea ca rezultat concentrații plasmatice crescute ale darunavir și cobicistat (de exemplu, antifungice din clasa azolilor cum este clotrimazol). Aceste interacțiuni sunt descrise în tabelul de interacțiuni de mai jos.

Spre deosebire de ritonavir, cobicistat nu este un inductor pentru CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau UGT1A1. Dacă se schimbă tratamentul de la ritonavir ca potențator cu această schemă cu cobicistat, este necesară precauție în timpul primelor două săptămâni de tratament cu Symtuza, în special dacă dozele oricărui medicament administrat concomitent au fost titrate sau ajustate în timpul tratamentului cu ritonavir.

Emtricitabină

Studiile *in vitro* și clinice cu privire la interacțiuni farmacocinetice au arătat un potențial redus pentru interacțiuni mediate de CYP care implică administrarea de emtricitabină concomitent cu alte medicamente.

Emtricitabina nu a inhibat reacția de glucuronoconjugare a unui substrat UGT non-specific *in vitro*. Administrarea concomitentă a emtricitabinei cu medicamente care sunt eliminate prin secreție tubulară activă poate crește concentrația plasmatică a emtricitabinei și/sau a medicamentului administrat concomitent. Medicamentele care scad funcția renală pot crește concentrațiile plasmatice de emtricitabină.

Tenofovir alafenamidă

Tenofovir alafenamida este transportat de glicoproteina-p (P-gp) și de proteina de rezistență a cancerului mamar (BCRP - *breast cancer resistance protein*). Medicamentele care afectează puternic activitatea P-gp și BCRP pot determina modificări ale absorbției tenofovir alafenamidei. Este de așteptat ca medicamentele inductoare ale activității P-gp (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenobarbital) să scadă absorbția tenofovir alafenamidei, conducând la concentrații plasmatice scăzute ale tenofovir alafenamidei, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic al tenofovir alafenamidei și la dezvoltarea rezistenței. Este de așteptat ca administrarea concomitentă a tenofovir alafenamidei cu alte medicamente care inhibă P-gp (de exemplu cobicistat, ritonavir, ciclosporină) să crească absorbția și concentrația plasmatică a tenofovir alafenamidei. Nu se cunoaște dacă administrarea concomitentă a tenofovir alafenamidei cu inhibitori ai xantin oxidazei (de exemplu febuxostat) poate crește expunerea sistemică la tenofovir.

Tenofovir alafenamida nu este, *in vitro*, un inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, sau CYP2D6. Nu este, *in vivo*, un inhibitor al CYP3A4. Tenofovir alafenamida este, *in vitro*, un substrat al OATP1B1 și OATP1B3. Distribuția tenofovir alafenamidei în organism poate fi afectată de activitatea OATP1B1 și OATP1B3.

Tabelul de interacțiuni

Interacțiunile estimate între Symtuza și medicamente posibil administrate concomitent sunt enumerate în Tabelul 1 de mai jos și se bazează pe studiile derulate cu substanțele active componente ale medicamentului Symtuza, administrate ca medicamente individuale sau în asociere, sau sunt interacțiuni potențiale care pot surveni.

Studiile de interacțiune cu componentele Symtuza au fost efectuate numai la adulți.

Profilul de interacțiune al darunavir este diferit, în funcție de substanța folosită ca potențator farmacocinetic, fie ritonavir, fie cobicistat; din acest motiv pot să existe recomandări diferite pentru utilizarea darunavir cu medicamente administrate concomitent. Consultați informațiile de prescriere a darunavir pentru informații suplimentare.

Lista de mai jos a exemplelor de interacțiuni nu este exhaustivă și, prin urmare, trebuie citite informațiile fiecărui medicament administrat concomitent cu Symtuza, pentru detalii legate de calea de metabolizare, căile de interacțiune medicamentoasă, riscurile potențiale și acțiunile specifice care trebuie întreprinse din perspectiva administrării concomitente.

Tabelul 1: Interacțiuni între componentele individuale ale Symtuza și alte medicamente		
INTERACȚIUNI ȘI RECOMANDĂRI PRIVIND DOZA ÎN CAZUL ADMINISTRĂRII CONCOMITENTE CU ALTE MEDICAMENTE		
Exemple de medicamente în funcție de domeniul terapeutic	Interacțiune	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ALFA ADRENERGICI		
Alfuzozin	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrația alfuzozinei (inhibarea CYP3A4)	Utilizarea concomitentă a Symtuza cu alfuzozin este contraindicată (vezi pct. 4.3).
ANESTEZICE		
Alfentanil	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrația plasmatică a alfentanil.	Utilizarea concomitentă cu Symtuza poate necesita reducerea dozei de alfentanil și necesită monitorizare pentru riscul de depresie respiratorie prelungită sau tardivă.
ANTACIDE		
Hidroxid de aluminiu/magneziu Carbonat de calciu	Nu se estimează interacțiuni mecanice pe baza considerentelor teoretice.	Symtuza și antacidele pot fi administrate concomitent, fără ajustarea dozei.
ANTIANGINOASE/ANTIARITMICE		
Disopiramidă Flecainidă Mexiletină Propafenonă Lidocaină (sistemic)	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antiaritmice. (inhibarea CYP3A)	Este necesară precauție și dacă este posibil se recomandă monitorizarea concentrației acestor antiaritmice în cazul administrării concomitente cu Symtuza.
Amiodaronă Dronedaronă Ivabradină Chinidină Ranolazină		Este contraindicată administrarea Symtuza concomitent cu amiodaronă, dronedaronă, ivabradină, chinidină sau ranolazină (vezi pct. 4.3).
Digoxină	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale digoxinei. (inhibarea glicoproteinei P)	Este recomandat să fie prescrisă inițial doza cea mai mică posibil de digoxină în caz că digoxina este administrată pacienților aflați în tratament cu Symtuza. Doza de digoxină trebuie să fie stabilită atent pentru a obține efectul clinic dorit, în timp ce este evaluată starea clinică generală a subiectului.

ANTIBIOTICE		
Claritromicină	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca claritromicina să crească concentrațiile plasmatice ale darunavir și/sau cobicistat. (inhibarea CYP3A) Concentrația plasmatică a claritromicinei poate să crească în cazul administrării concomitente cu DRV/COBI. (inhibarea CYP3A)	Este necesară prudență în asocierea de claritromicină cu Symtuza. În cazul pacienților cu insuficiență renală trebuie consultat Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru claritromicină pentru doza recomandată.
ANTICOAGULANTE/ INHIBITORI AI AGREGĂRII PLACHETARE		
Apixaban Rivaroxaban	Pe baza considerentelor teoretice se estimează că administrarea concomitentă a Symtuza cu aceste anticoagulante poate crește concentrațiile anticoagulantelor (inhibarea CYP3A și/sau a glicoproteinei P)	Nu este recomandată utilizarea concomitentă a Symtuza cu un anticoagulant oral direct (AOD) care este metabolizat de CYP3A4 și transportat de P-gp, deoarece aceasta poate duce la un risc crescut de sângerare.
Dabigatran etexilat Edoxaban	dabigatran etexilat (150 mg): <u>darunavir/cobicistat</u> <u>800 mg/150 mg doză unică:</u> dabigatran ASC ↑ 164% dabigatran Cmax ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat</u> <u>800 mg/150 mg o dată pe zi:</u> dabigatran ASC ↑ 88% dabigatran Cmax ↑ 99%	Monitorizarea zilnică și reducerea dozei sunt necesare atunci când are loc administrarea concomitentă a unui AOD transportat de P-gp dar care nu este metabolizat de CYP3A4, inclusiv administrarea concomitentă a Symtuza cu dabigatran etexilat și edoxaban.
Ticagrelor	Pe baza considerentelor teoretice se estimează că administrarea concomitentă a DRV/COBI cu ticagrelor poate crește concentrația plasmatică de ticagrelor (inhibarea CYP3A și/sau a glicoproteinei P)	Este contraindicată administrarea concomitentă a Symtuza cu ticagrelor (vezi pct. 4.3).
Clopidogrel	Pe baza considerațiilor teoretice administrarea concomitentă a Symtuza cu clopidogrel poate scădea concentrația plasmatică a metabolitului activ al clopidogrelului, care poate reduce activitatea antiplachetară a clopidogrelului.	Nu este recomandată administrarea concomitentă a Symtuza cu clopidogrel. Este recomandată utilizarea altor antiplachetare care nu sunt afectate de inhibarea sau inducția CYP (de ex. prasugrel) (vezi pct. 4.3).
Warfarină	Pe baza considerentelor teoretice se estimează că DRV/COBI poate afecta concentrația plasmatică a warfarinei.	Se recomandă monitorizarea raportului normalizat internațional (INR) atunci când warfarina este administrată concomitent cu Symtuza.

ANTICONVULSIVE		
Carbamazepină Fenobarbital Fenitoină Oxcarbazepină	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca aceste anticonvulsive să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavir și/sau cobicistat și/sau tenofovir alafenamidă. (inducția CYP3A și/sau P-gp)	Este contraindicată administrarea concomitentă a Symtuza cu aceste anticonvulsive (vezi pct. 4.3). Nu este recomandată administrarea concomitentă a Symtuza cu oxcarbazepină. Trebuie luate în considerare anticonvulsivante alternative.
Clonazepam	Pe baza considerentelor teoretice, se așteaptă ca Symtuza să crească concentrațiile plasmatice ale clonazepam. (inhibarea CYP3A)	Se recomandă monitorizarea clinică atunci când Symtuza este administrat concomitent cu clonazepam.
ANTIDEPRESIVE		
Suplimente din plante Sunătoare	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca sunătoarea să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavir și/sau cobicistat și/sau tenofovir alafenamidă. (inducția CYP3A și/sau P-gp)	Este contraindicată administrarea concomitentă a Symtuza cu sunătoarea (vezi pct. 4.3).
Paroxetină Sertralină Amitriptilină Desipramină Imipramină Nortriptilină Trazodonă	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antidepresive. (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A) Date anterioare cu darunavir - potențat cu ritonavir au arătat însă o scădere a concentrațiilor plasmatice ale acestor antidepresive (mecanism necunoscut); acesta din urmă poate fi specific ritonavirului. Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antidepresive. (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A)	Dacă aceste antidepresive sunt utilizate împreună cu Symtuza este recomandată monitorizarea clinică și ar putea fi necesară o ajustare a dozei antidepresivului.
ANTIDIABETICE		
Metformină	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale metforminei. (inhibarea MATE1)	Este necesară monitorizarea clinică cu atenție a pacienților și ajustarea dozei de metformină în cazul pacienților care utilizează concomitent Symtuza.
ANTIEMETICE		
Domperidonă	Nestudiată.	Este contraindicată administrarea concomitentă de domperidonă cu Symtuza.

ANTIFUNGICE		
Clotrimazol Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice antifungice, iar concentrațiile plasmatice ale darunavir, cobicistat și/sau tenofovir alafenamidă pot fi crescute de antifungice. (inhibarea CYP3A și/sau P-gp) Concentrația plasmatică de voriconazol poate să crească sau să scadă atunci când este administrat concomitent cu DRV/COBI.	Este necesară precauție și se recomandă monitorizare clinică. Atunci când este necesară administrarea concomitentă, doza zilnică de itraconazol nu trebuie să depășească 200 mg. Voriconazol nu trebuie administrat concomitent cu Symtuza, decât dacă o evaluare a raportului beneficiu/riscul justifică utilizarea voriconazolului.
MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL GUTEI		
Colchicină	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale colchicinei. (inhibarea CYP3A și/sau a glicoproteinei P)	La pacienții cu funcție renală și hepatică normală se recomandată o scădere a dozei de colchicină sau o întrerupere a tratamentului cu colchicină dacă este necesară administrarea concomitentă de Symtuza. La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică este contraindicată administrarea concomitentă de colchicină cu Symtuza (vezi pct. 4.3).
ANTIMALARICE		
Artemeter/Lumefantrină	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale lumefantrinei. (inhibarea CYP3A)	Symtuza și artemeter/lumefantrină pot fi utilizate fără ajustarea dozei; cu toate acestea, datorită creșterii expunerii la lumefantrină, combinația trebuie administrată cu prudență.
ANTIMICOBACTERIENE		
Rifampicină	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca rifampicina să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavir și/sau cobicistat și/sau tenofovir alafenamidă. (inducția CYP3A și/sau P-gp)	Administrarea concomitentă a rifampicinei cu Symtuza este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Rifabutină Rifapentină	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca aceste antimicobacteriene să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavir și/sau cobicistat și/sau tenofovir alafenamidă. (inducția CYP3A și/sau P-gp)	Nu este recomandată administrarea concomitentă a Symtuza cu rifabutină și rifapentină. Dacă este necesară administrarea concomitentă, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână în zilele stabilite (de exemplu luni-miercuri-vineri). Este necesară o monitorizare atentă a reacțiilor adverse determinate de rifabutină, incluzând neutropenie și uveită, din cauza unei creșteri preconizate a expunerii la rifabutină. Nu s-au studiat alte reduceri ale dozei de rifabutină. Trebuie avut în vedere faptul că schema terapeutică cu administrare de două ori pe săptămână a dozei de 150 mg ar putea să nu ofere o expunere optimă la rifabutină, ceea ce ar duce la riscul dezvoltării rezistenței la rifamicină și la eșecul tratamentului. Trebuie acordată atenție recomandărilor oficiale cu privire la tratamentul adecvat al tuberculozei în cazul pacienților infectați cu HIV. Această recomandare este diferită față de darunavir potențat cu ritonavir. Citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru darunavir pentru informații suplimentare.
ANTINEOPLAZICE		
Dasatinib Nilotinib Vinblastină Vincristină	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antineoplazice. (inhibarea CYP3A)	Concentrația plasmatică a acestor medicamente poate să crească la administrarea concomitentă cu Symtuza, ceea ce duce la potențialul de apariție a reacțiilor adverse mai intense asociate cu aceste medicamente. Este necesară precauție la administrarea concomitentă a unuia dintre aceste medicamente antineoplazice cu Symtuza.
Everolimus Irinotecan		Nu este recomandată utilizarea concomitentă a everolimus sau irinotecan și Symtuza.

ANTIPSIHOTICE/NEUROLEPTICE		
Perfenazină Risperidonă Tioridazină	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale acestor neuroleptice. (inhibarea CYP3A, CYP2D6 și/sau P-gp)	Se recomandă monitorizare clinică la administrarea concomitentă a Symtuza cu perfenazină, risperidonă sau tioridazină. În cazul acestor neuroleptice, se va lua în considerare reducerea dozei atunci când se administrează concomitent cu Symtuza.
Lurasidonă Pimozidă Quetiapină Sertindol		Este contraindicată administrarea concomitentă de lurasidonă, pimozidă, quetiapină sau sertindol și Symtuza (vezi pct. 4.3).
β-BLOCANTE		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale acestor beta-blocante. (inhibarea CYP2D6)	Se recomandă monitorizare clinică la administrarea concomitentă a Symtuza cu beta-blocante și trebuie luată în considerare administrarea unei doze mai mici de beta-blocant.
BLOCANȚI AI CANALELOR DE CALCIU		
Amlodipină Diltiazem Felodipină Nicardipină Nifedipină Verapamil	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale acestor blocante ale canalelor de calciu. (inhibarea CYP3A)	Se recomandă monitorizarea clinică atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu Symtuza.
CORTICOSTEROIZI		
Corticosteroizi metabolizați în principal de CYP3A (inclusiv betametazonă, budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon)	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale acestor corticosteroizi. (inhibarea CYP3A)	Administrarea concomitentă de Symtuza și corticosteroizi (toate metodele de administrare) care sunt metabolizați de CYP3A poate crește riscul de a dezvolta efecte sistemice ale corticosteroizilor, incluzând sindrom Cushing și supresia glandelor suprarenale. Administrarea concomitentă cu corticosteroizi metabolizați de CYP3A nu este recomandată, cu excepția cazului în care beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru a observa apariția efectelor sistemice cauzate de corticosteroizi. Pentru utilizarea pe termen lung, trebuie luați în considerare, în special, corticosteroizi alternativi care sunt dependenți într-o măsură mai mică de metabolismul CYP3A, de ex. beclometazonă.
Dexametazonă (cu administrare sistemică)	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca dexametazonă (cu administrare sistemică) să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavir și/sau cobicistat. (inducția CYP3A)	Dexametazona sistemică trebuie utilizată cu precauție atunci când este administrată concomitent cu Symtuza.

ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR DE ENDOTELINĂ		
Bosentan	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca bosentan să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavir și/sau cobicistat. (inducția CYP3A) Se așteaptă ca Symtuza să crească concentrațiile plasmatice ale bosentan. (inhibarea CYP3A)	Nu este recomandată administrarea concomitentă a Symtuza și bosentan.
DERIVAȚI DE ERGOT		
De exemplu Dihidroergotamină Ergometrină Ergotamină Metilergonovină	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească expunerea derivaților de ergot.	Administrarea concomitentă a Symtuza și a derivaților de ergot este contraindicată (vezi pct. 4.3).
MEDICAMENTE ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ ÎN HEPATITA CU VIRUS C (HVC)		
<i>Inhibitori de protează NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Pe baza considerațiilor teoretice, Symtuza poate crește expunerea la grazoprevir. (OATP1B și inhibarea CYP3A)	Administrarea concomitentă a Symtuza cu elbasvir/grazoprevir este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Pe baza considerentelor teoretice, DRV/COBI este posibil să crească expunerea la glecaprevir și pibrentasvir. (inhibarea P-gp, BCRP și/sau OATP1B1/3)	Nu este recomandată administrarea concomitentă a Symtuza cu glecaprevir/pibrentasvir.
Daclatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Pe baza considerentelor teoretice nu se așteaptă să survină nicio interacțiune relevantă clinic.	Symtuza și sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir, sau daclatasvir pot fi utilizate concomitent fără ajustarea dozei.
PREPARATE PE BAZĂ DE PLANTE		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Pe baza considerentelor teoretice sunătoarea poate să scadă substanțial expunerea DRV/COBI (inducție CYP3A4) și TAF. (inducția P-gp)	Este contraindicată utilizarea concomitentă a Symtuza cu aceste preparate pe bază de plante (vezi pct. 4.3).
INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI		
Atorvastatină Fluvastatină Pitavastatină Pravastatină Rosuvastatină Lovastatină Simvastatină	Atorvastatină (10 mg o dată pe zi): atorvastatină ASC ↑ 290% atorvastatină C _{max} ↑ 319% atorvastatină C _{min} ND Rosuvastatină (10 mg o dată pe zi): rosuvastatină ASC ↑ 93% rosuvastatină C _{max} ↑ 277% rosuvastatină C _{min} ND Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice de fluvastatină, pitavastatină, pravastatină, lovastatină și simvastatină. (inhibarea și/sau transportul CYP3A)	Utilizarea concomitentă a unui inhibitor al HMG CoA reductazei și Symtuza poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentului antilipidic, ceea ce poate duce la reacții adverse precum miopatia. Atunci când se dorește administrarea inhibitorilor HMG-CoA reductazei concomitent cu Symtuza, se recomandă să se înceapă cu cea mai mică doză și apoi să se ajusteze doza până la efectul clinic dorit, concomitent cu monitorizarea siguranței. Este contraindicată administrarea concomitentă a Symtuza cu lovastatină și simvastatină (vezi pct. 4.3).

ALȚI AGENȚI MODIFICATORI AI LIPIDELOR		
Lomitapidă	Pe baza considerentelor teoretice, se așteaptă ca Symtuza să crească expunerea la lomitapidă atunci când sunt administrate concomitent. (inhibarea CYP3A)	Este contraindicată administrarea concomitentă (vezi pct. 4.3).
ANTAGONIȘTI RECEPTORILOR H₂		
Cimetidină Famotidină Nizatidină Ranitidină	Pe baza considerentelor teoretice nu se așteaptă să survină nicio interacțiune mecanică.	Symtuza poate fi administrat concomitent cu antagoniști ai receptorului H ₂ fără ajustarea dozei.
IMUNOSUPRESOARE		
Ciclosporină Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale acestor imunosupresoare. (inhibarea CYP3A) Se așteaptă ca administrarea concomitentă a ciclosporinei să crească concentrațiile plasmatice ale tenofovir alafenamidei. (inhibarea P-gp)	Dacă se administrează concomitent medicamentul imunosupresor și Symtuza este necesară monitorizarea concentrației medicamentului imunosupresor. Nu este recomandată administrarea concomitentă a everolimus și Symtuza.
BETA AGONIȘTI INHALATORI		
Salmeterol	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale salmeterol. (inhibarea CYP3A)	Nu este recomandată administrarea concomitentă a salmeterol și Symtuza. Administrarea concomitentă poate duce la creșterea riscului de evenimente adverse cardiovasculare induse de salmeterol, incluzând prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală.
ANALGEZICE PE BAZĂ DE NARCOTICE / TRATAMENTUL DEPENDENȚEI DE OPIOIDE		
Buprenorfină/naloxonă	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale buprenorfinei și/sau norbuprenorfinei.	Este posibil să nu fie necesară ajustarea dozei buprenorfinei atunci când este administrată concomitent cu Symtuza, dar se recomandă o monitorizare clinică atentă pentru a depista semne ale toxicității opiaceelor.
Metadonă	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale metadonei. S-a observat o ușoară scădere a concentrațiile plasmatice ale metadonei cu ritonavir-darunavir potențat. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru darunavir pentru mai multe informații.	Nu se anticipează nicio necesitate de ajustare a dozei de metadonă la începerea administrării concomitente cu Symtuza. Se recomandă monitorizare clinică, deoarece în cazul unora dintre pacienți poate fi necesară ajustarea terapiei de menținere.

Fentanil Oxicodonă Tramadol	Pe baza considerentelor teoretice este posibil ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale acestor analgezice. (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A)	La administrarea concomitentă a Symtuza cu aceste analgezice se recomandă monitorizare clinică.
CONTRACEPTIVE PE BAZĂ DE ESTROGEN		
Drospirenonă Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg o dată pe zi)	drospirenonă ASC ↑ 58% drospirenonă C _{max} ↑ 15% drospirenonă C _{min} ND	În cazul în care sunt administrate contraceptive pe bază de estrogen concomitent cu Symtuza, se recomandă metode alternative sau suplimentare de contracepție. Pacientele care utilizează estrogeni ca terapie de substituție hormonală trebuie monitorizate clinic pentru depistarea semnelor de deficiență de estrogen. În cazul în care Symtuza este administrat concomitent cu un medicament care conține drospirenonă, este recomandată monitorizarea clinică din cauza eventualei hiperpotasemii.
Etinilestradiol	etinilestradiol ASC ↓ 30% etinilestradiol C _{max} ↓ 14% etinilestradiol C _{min} ND	
Noretindronă	Pe baza considerentelor teoretice este posibil ca DRV/COBI să modifice concentrațiile plasmatice ale noretindronei.	
ANTAGONIST OPIOID		
Naloxegol	Nestudiată.	Administrarea concomitentă a Symtuza și naloxegol este contraindicată.
INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI, TIPUL 5 (PDE-5)		
Pentru tratamentul disfuncției erectile Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale acestor inhibitori ai PDE-5. (inhibarea CYP3A)	Utilizarea concomitentă a inhibitorilor PDE-5 pentru tratamentul disfuncției erectile cu Symtuza trebuie efectuată cu precauție. Dacă este indicată administrarea concomitentă a Symtuza cu sildenafil, vardenafil sau tadalafil, se recomandă administrarea sildenafil într-o singură doză care să nu depășească 25 mg în 48 de ore, vardenafil într-o singură doză care să nu depășească 2,5 mg în 72 de ore sau tadalafil într-o singură doză care să nu depășească 10 mg în 72 de ore.
Avanafil		Este contraindicată administrarea concomitentă a avanafil cu Symtuza (vezi pct. 4.3).

Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare Sildenafil Tadalafil	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale acestor inhibitori ai PDE-5. (inhibarea CYP3A)	Nu a fost stabilită o doză sigură și eficientă de sildenafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare atunci când acest medicament este administrat concomitent cu Symtuza. Există un potențial crescut pentru apariția de evenimente adverse asociate sildenafilului (incluzând tulburări de vedere, hipotensiune arterială, erecție prelungită și sincopă). De aceea este contraindicată administrarea concomitentă a Symtuza și sildenafil atunci când acesta este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3). Nu este recomandată administrarea concomitentă a tadalafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare și Symtuza.
INHIBITORII POMPEI DE PROTONI		
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Pe baza considerentelor teoretice nu se așteaptă să survină nicio interacțiune mecanică.	Symtuza poate fi administrat concomitent cu inhibitori ai pompei de protoni fără ajustarea dozei.
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Buspironă Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem Midazolam (oral) Triazolam	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca DRV/COBI să crească concentrațiile plasmatice ale acestor sedative/hipnotice. (inhibarea CYP3A)	Se recomandă monitorizarea clinică atunci când se administrează Symtuza concomitent cu aceste sedative/hipnotice și trebuie luată în considerare o doză mai redusă a medicamentului sedativ/hipnotic. Este necesară precauție la administrarea concomitentă a Symtuza și midazolam parenteral. Dacă Symtuza este administrat concomitent cu midazolam parenteral, acest lucru trebuie efectuat într-o unitate de terapie intensivă sau o unitate similară, care poate să asigure monitorizarea clinică atentă și abordarea terapeutică adecvată în cazul în care survine deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam, mai ales dacă este administrată mai mult decât o singură doză de midazolam. Este contraindicată administrarea concomitentă de midazolam oral sau triazolam cu Symtuza (vezi pct. 4.3).

TRATAMENT PENTRU EJACULAREA PRECOCE		
Dapoxetină	Nestudiată.	Administrarea concomitentă a Symtuza și dapoxetină este contraindicată.
MEDICAMENTE UROLOGICE		
Fesoterodină Solifenacin	Nestudiată.	A se utiliza cu precauție. A se monitoriza reacțiile adverse la fesoterodină sau solifenacin, reducerea dozei de fesoterodină sau solifenacin poate fi necesară.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există informații sau sunt disponibile informații limitate (mai puțin de 300 de evaluări în timpul sarcinii) cu privire la utilizarea Symtuza la femei gravide. Alte date cu privire la femei gravide (între 300-1000 evaluări în timpul sarcinii) nu au evidențiat nicio toxicitate fetoneonatală sau malformații asociate cu utilizarea darunavir, cobicistat sau tenofovir alafenamidă. Date extinse cu privire la femeile gravide (peste 1000 evaluări în timpul sarcinii) nu au evidențiat nicio toxicitate fetoneonatală sau malformații asociate cu utilizarea emtricitabinei.

Studiile la animale nu au evidențiat niciun efect dăunător direct sau indirect al darunavirului sau al emtricitabinei cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi punctul 5.3). Studiile la animale nu au evidențiat niciun efect dăunător direct al cobicistatului sau al tenofovir alafenamidei cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi punctul 5.3).

Tratamentul cu darunavir/cobicistat (două din componentele Symtuza) administrat în timpul sarcinii duce la expunere redusă la darunavir (vezi pct. 5.2), care poate fi asociată cu un risc crescut de eșec al tratamentului și un risc crescut de transmitere a infecției cu HIV la copil. Prin urmare, tratamentul cu Symtuza nu trebuie inițiat în timpul sarcinii, iar în cazul femeilor care rămân gravide în timpul tratamentului cu Symtuza, tratamentul trebuie schimbat cu un regim alternativ (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alăptarea

Emtricitabina este excretată în laptele uman. Nu se cunoaște dacă darunavir, cobicistat sau tenofovir alafenamida sunt excretate în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat că darunavir, cobicistat și tenofovir sunt excretate în lapte. Studiile la șobolani au demonstrat că darunavir este excretat în lapte și că la concentrații mari (1000 mg/kg și zi) are acțiune toxică asupra puilor.

Având în vedere potențialul de apariție a reacțiilor adverse la sugarii alăptați, femeile trebuie instruite să nu alăpteze dacă li se administrează Symtuza.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

Fertilitatea

La om, nu sunt disponibile date despre efectul darunavir, cobicistat, emtricitabină sau tenofovir alafenamidă asupra fertilității. Nu s-au constatat efecte asupra capacității de împerechere sau asupra fertilității la animale (vezi pct. 5.3). Pe baza studiilor efectuate la animale, nu se estimează că ar putea să apară efecte asupra reproducerii sau fertilității în cazul tratamentului cu Symtuza.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Symtuza are o influență minoră asupra abilității de a conduce vehicule și de a opera utilaje. Pacienții trebuie informați că s-ar putea să apară amețeli atunci când sunt tratați cu Symtuza (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al Symtuza se bazează pe date dintr-un studiu de fază 2 comparativ, randomizat, în regim dublu orb, GS-US-299-0102 (N= 103 tratați cu darunavir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă [D/C/F/TAF]), date din 2 studii de fază 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N= 362 tratați cu D/C/F/TAF) și TMC114IFD3013 (EMERALD, N= 763 tratați cu D/C/F/TAF), și pe toate datele clinice și după punerea pe piață disponibile pentru componentele sale. Deoarece Symtuza conține darunavir, cobicistat, emtricitabină și tenofovir alafenamidă, se pot aștepta reacții adverse asociate cu fiecare dintre substanțele active individuale.

Cele mai frecvente reacții adverse (>5%) raportate la pacienții netratați anterior incluși în studiul de fază 2 (GS-US-299-0102) și în studiul de fază 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analiză la 96 de săptămâni) au fost diaree (22,6%), cefalee (13,1%), erupție cutanată tranzitorie (12,7%), greață (9,7%), fatigabilitate (8,0%) și durere abdominală (5,8%).

Cele mai frecvente reacții adverse (>5%) raportate la pacienții tratați anterior și care prezintă supresie virusologică (studiul EMERALD TMC114IFD3013, analiză la 96 de săptămâni) au fost diaree (10,5%), cefalee (10,4%), artralgie (7,7%), dureri abdominale (7,5%), fatigabilitate (5,9%) și erupție cutanată tranzitorie (5,1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de categoria de frecvență în Tabelul 2. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă
Categoria de frecvență	
<i>Tulburări hematologie și limfatice</i>	
frecvente	anemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
frecvente	hipersensibilitate (la medicament)
mai puțin frecvente	sindrom inflamator de reconstituire imună
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
frecvente	diabet zaharat, anorexie, hipercolesterolemie, creștere a valorilor serice ale lipoproteinelor cu densitate joasă, hipertrigliceridemie, hiperlipidemie, dislipidemie
mai puțin frecvente	hiperglicemie
<i>Tulburări psihice</i>	
frecvente	vise anormale
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
foarte frecvente	cefalee
frecvente	vertij
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
foarte frecvente	diaree
frecvente	vărsături, greață, durere abdominală, distensie abdominală, dispepsie, flatulență

mai puțin frecvente	pancreatită acută, creștere a valorilor serice ale enzimelor pancreatice
<i>Tulburări hepato-biliare</i>	
frecvente	creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
mai puțin frecvente	hepatită acută ^a , hepatită citolitică ^a
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
foarte frecvente	erupție cutanată tranzitorie (inclusiv erupție cutanată maculară, maculopapulară, papulară, eritematoasă, erupție pruriginoasă, erupție generalizată și dermatită alergică)
frecvente	prurit, urticarie
mai puțin frecvente	angioedem
rare	reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice ^a , sindrom Stevens-Johnson ^a
frecvență necunoscută	necroliză epidermică toxică ^a , pustuloză exantematică generalizată acută ^a
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
frecvente	artralgie, mialgie
mai puțin frecvente	osteonecroză
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
rare	nefropatie indusă de cristale ^{a§}
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	
mai puțin frecvente	ginecomastie ^a
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
frecvente	astenie, fatigabilitate
<i>Investigații diagnostice</i>	
frecvente	creștere a valorilor creatininei serice

^a Reacții adverse suplimentare observate numai în cazul darunavir/ritonavir în alte studii sau în experiența ulterioară punerii pe piață

[§] Reacție adversă observată ulterior punerii pe piață. Conform ghidului privind Rezumatul caracteristicilor produsului (Revizuirea nr. 2, septembrie 2009), frecvența acestei reacții adverse observate în experiența ulterioară punerii pe piață a fost stabilită aplicând „Regula de 3”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Erupție cutanată tranzitorie

Erupția cutanată tranzitorie este o reacție adversă frecventă în cazul pacienților tratați cu darunavir. Erupția cutanată a fost în general ușoară spre moderată, și apare adesea în decursul primelor patru săptămâni de tratament și se remite odată cu continuarea administrării dozei (vezi pct. 4.4). În studiile clinice de fază 2/3 la pacienți netratați anterior, 12,7% (59/465) dintre pacienții tratați cu Symtuza au prezentat erupții cutanate tranzitorii (dintre care majoritatea au fost de gradul 1), 1,5% (7/465) dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza erupțiilor cutanate tranzitorii, dintre care un pacient pentru erupție cutanată tranzitorie și hipersensibilitate. În studiul de fază 3 la pacienți tratați anterior și care prezintă supresie virusologică (studiul EMERALD TMC114IFD3013), 5,1% (39/763) dintre pacienții cărora li s-a administrat Symtuza au prezentat erupție cutanată tranzitorie (dintre care majoritatea au fost de gradul 1), niciunul nu a întrerupt tratamentul din cauza erupției cutanate tranzitorii.

Parametri metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral pot avea loc creșteri ale greutății corporale, ale valorilor lipidelor sanguine și ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

În studiul de fază 3 efectuat cu Symtuza la pacienții netratați anterior, s-au observat creșteri față de valorile inițiale ale parametrilor lipidici, în condiții de repaus alimentar: colesterol total, lipoproteină de densitate joasă (LDL) și lipoproteină de densitate înaltă (HDL) directe, și trigliceride, în săptămâna 48 și săptămâna 96 (vezi Tabelul 3). Creșterile mediane față de valoarea inițială au fost mai mari în grupul de tratament cu D/C/F/TAF, comparativ cu grupul de tratament cu DRV/cobicistat (COBI)+F/tenofovir disoproxil fumarat (TDF) în săptămâna 48.

Tabelul 3

Parametru lipidic	Mediana la momentul inițial	Creșterea mediană față de valoarea inițială în		
		Săptămâna 48 D/C/F/TAF	Săptămâna 48 D/C + F/TDF	Săptămâna 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
Trigliceride (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 pentru toți cei 4 parametri lipidici comparativ cu D/C/F/TAF față de D/C + F/TDF în săptămâna 48

* Nu sunt disponibile date referitoare la comparatori după săptămâna 48

Anomalii musculoscheletice

S-a raportat creșterea creatin-fosfokinazei (CPK), mialgie, miozită și rareori rabdomioliză în cazul utilizării inhibitorilor de protează HIV, mai ales în asociere cu INRT.

Osteonecroză

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori de risc general recunoscuți, boală HIV avansată sau expunere pe termen lung la TARC. Nu se cunoaște frecvența acestor cazuri (vezi pct. 4.4).

Sindromul inflamator de reconstituire imună

În cazul pacienților cu infecție HIV, cu imunodeficit sever la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie în cadrul infecțiilor asimptomatice sau reziduale cu microorganisme oportuniste. De asemenea, au fost raportate tulburări autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, durata de timp raportată până la debut este variabilă, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Hemoragii la pacienții cu hemofilie

Au existat raportări de hemoragii spontane mai frecvente la pacienții cu hemofilie care utilizează tratament cu inhibitori antiretrovirali de protează (vezi pct. 4.4).

Scăderea clearance-ului estimat al creatininei

Cobicistat crește creatininemia deoarece inhibă secreția tubulară a creatininei, fără afectarea funcției glomerulare renale, așa cum a fost evaluat, de exemplu, la utilizarea Cistatinei C (Cyst C) ca marker al filtrării.

În studiul de fază 3 efectuat cu Symtuza la pacienții care nu au mai beneficiat anterior de tratament, au survenit creșteri ale creatininei serice și scăderi ale RFGe_{CG} la prima evaluare în cadrul tratamentului (săptămâna 2) și au rămas stabile pe parcursul a 96 de săptămâni. În săptămâna 48 modificările față de valoarea inițială au fost mai mici în cadrul grupului de tratament cu D/C/F/TAF decât în cadrul grupului de tratament cu D/C+F/TDF. Modificarea mediană a RFGe_{CG} a fost de -5,5 ml/min în cadrul grupului de tratament cu D/C/F/TAF și de -12,0 ml/min în cadrul grupului de tratament cu D/C+F/TDF (p = 0,001). Utilizând Cyst C ca marker al filtrării, modificările mediane ale ratei estimate de filtrare glomerulară calculate utilizând formula CKD-EPI ($\text{RFGe}_{\text{CKD-EPI CystC}}$) au fost de 4,0 ml/min/1,73 m² și respectiv 1,6 ml/min/1,73 m² (p < 0,001). În săptămâna 96, valoarea mediană a modificării RFGe_{CG} a fost de -5,2 ml/min în grupul de tratament cu D/C/F/TAF. Utilizând Cyst C ca

marker al filtrării, valoarea mediană a modificărilor ratei estimate de filtrare glomerulară calculate utilizând formula CKD-EPI ($\text{RFGe}_{\text{CKD-EPI Cyst C}}$) ($N = 22$) au fost de $+4,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ în grupul de tratament cu D/C/F/TAF.

Copii și adolescenți

Nu a fost investigată siguranța Symtuza la copii și adolescenți. Cu toate acestea, siguranța substanțelor active din compoziția Symtuza a fost evaluată prin intermediul studiului clinic TMC114-C230 ($N = 12$) pentru administrarea darunavir în asociere cu ritonavir și a studiului clinic GS-US-292-0106 ($N = 50$) pentru administrarea unei combinații cu doză fixă de elvitegravir, cobicistat, emtricitabină și tenofovir alafenamidă. Datele din aceste studii au arătat că profilul general de siguranță al substanțelor active din compoziția Symtuza în cazul pacienților adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și < 18 ani și cu greutate corporală de cel puțin 40 de kg a fost similar cu cel observat în cazul populației adulte (vezi pct. 5.1).

Alte categorii speciale de pacienți

Pacienți infectați concomitent cu virusul hepatitic B și/sau hepatitic C

Există informații limitate cu privire la utilizarea substanțelor active din compoziția Symtuza în cazul pacienților infectați concomitent cu virusul hepatitic B și/sau hepatitic C.

Printre cei 1968 de pacienți tratați anterior la care s-a administrat darunavir concomitent cu ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi, 236 de pacienți au prezentat infecție concomitentă cu virusul hepatitic B sau hepatitic C. Pacienții cu infecție concomitentă au prezentat o probabilitate mai mare de a avea creșteri ale valorilor transaminazelor hepatice la momentul inițial și în urma tratamentului, comparativ cu cei fără hepatită virală cronică. Siguranța emtricitabinei și a tenofovir alafenamidei în combinație cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat în combinație cu doză fixă a fost evaluată la aproximativ 70 de pacienți cu infecție concomitentă cu HIV/VHB care utilizau la momentul respectiv tratament împotriva HIV într-un studiu clinic în regim deschis (GS-US-292-1249). Pe baza acestei experiențe limitate, profilul de siguranță al emtricitabină/tenofovir alafenamidă la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV/VHB pare a fi similar cu acela al pacienților cu monoinfecție cu HIV-1 (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

La om, experiența cu privire la supradozajul acut cu Symtuza este limitată.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a observa semne ale toxicității (vezi pct. 4.8).

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu Symtuza. Abordarea terapeutică a supradozajului cu Symtuza constă în măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului.

Deoarece darunavir și cobicistat se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice, este puțin probabil ca ele să poată fi eliminate prin hemodializă sau dializă peritoneală. Emtricitabina poate fi eliminată prin hemodializă, care îndepărtează aproximativ 30% din doza de emtricitabină, într-un interval de dializă de 3 ore, începând de la 1,5 ore de la administrarea dozei de emtricitabină. Tenofovir este eliminat eficient prin hemodializă, cu un coeficient de extragere de aproximativ 54%. Nu se cunoaște dacă emtricitabina sau tenofovirusul pot fi eliminate prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale de uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecției cu HIV, combinații; codul ATC: J05AR22

Mecanism de acțiune

Darunavir este un inhibitor al dimerizării și al activității catalitice al proteazei HIV-1 (K_D de $4,5 \times 10^{12}M$). El inhibă selectiv scindarea poliproteinelor HIV codate Gag-Pol în celulele infectate de virus, prevenind astfel formarea de particule virale infecțioase mature.

Cobicistat este un inhibitor al mecanismului enzimelor subfamiliei CYP3A a citocromului P450. Inhibarea metabolismului mediat de CYP3A de către cobicistat intensifică expunerea sistemică a substraturilor CYP3A, cum este darunavir, unde biodisponibilitatea este limitată, iar timpul de înjumătățire este scurtat datorită metabolismului dependent de CYP3A.

Emtricitabina este un inhibitor nucleozidic al revers transcriptazei (INRT) și un analog nucleozidic al 2'-deoxicitidinei. Emtricitabina este fosforilată de către enzimele celulare cu formarea de emtricitabină trifosfat. Emtricitabina trifosfat inhibă replicarea HIV prin încorporarea în ADN-ul viral prin intermediul revers transcriptazei (RT) HIV, care determină întreruperea lanțului ADN.

Tenofovir alafenamida este un inhibitor nucleotidic al revers transcriptazei (INtRT) și un promedicament fosfonoamidat al tenofovirului (analog 2'-deoxiadenozin-monofosfat). Tenofovir alafenamida poate pătrunde în celule și datorită unei stabilități plasmatice crescute și a activării intracelulare prin hidroliză de către catepsina A, tenofovir alafenamida este mai eficientă decât tenofovir disoproxil în concentrarea tenofovirului în celulele mononucleare din sângele periferic (CMSP) (incluzând limfocite și alte celule țintă HIV) și macrofage. Tenofovirul intracelular este ulterior fosforilat la metabolitul tenofovir difosfat, activ din punct de vedere farmacologic. Tenofovirul difosfat inhibă replicarea HIV prin încorporarea în ADN-ul viral de către RT HIV, care determină întreruperea lanțului ADN.

Activitatea antivirală *in vitro*

Darunavir, emtricitabina și tenofovir alafenamida au demonstrat efecte antivirale sinergice suplimentare în studiile asupra combinației dintre două medicamente pe culturi de celule.

Darunavir prezintă activitate contra tulpinilor de laborator și izolatelor clinice de HIV-1 și tulpinilor de laborator ale HIV-2 pe linii celulare de celule T infectate acut, pe celule mononucleare umane din sângele periferic și pe monocite/macrofage umane cu valori mediane ale CE_{50} cuprinse între 1,2 și 8,5 nM (între 0,7 și 5,0 ng/ml). Darunavir a demonstrat activitate antiretrovirală *in vitro* contra unui număr mare de izolate primare de HIV-1 grup M (A, B, C, D, E, F, G) și de grup O, cu valori CE_{50} cuprinse între < 0,1 și 4,3 nM. Aceste valori ale CE_{50} sunt mult sub intervalul concentrațiilor toxice celulare 50% cuprins între 87 μM și > 100 μM .

Cobicistat nu are o activitate antivirală detectabilă împotriva HIV-1 și nu antagonizează efectul antiviral al darunavir, emtricitabină sau tenofovir.

Activitatea antivirală a emtricitabinei împotriva tulpinilor de laborator și a izolatelor clinice de HIV-1 a fost evaluată pe linii celulare limfoblastoide, pe linia celulară MAGI CCR5 și pe CMSP. Valorile CE_{50} pentru emtricitabină au fost cuprinse între 0,0013 și 0,64 μM . În culturi de celule, emtricitabina a prezentat activitate antivirală împotriva subtipurilor A, B, C, D, E, F, și G ale HIV-1 (valori ale CE_{50} cuprinse între 0,007 și 0,075 μM) și a demonstrat activitate specifică de tulpină împotriva HIV-2 (valori ale CE_{50} cuprinse între 0,007 și 1,5 μM).

Activitatea antivirală a tenofovir alafenamidei împotriva tulpinilor de laborator și a izolatelor clinice de HIV-1, subtipul B, a fost evaluată pe linii celulare limfoblastoide, pe celule mononucleare umane din sângele periferic, pe monocite/macrofage primare și pe limfocite T CD4+. Valorile CE_{50} pentru

tenofovir alafenamidă au fost cuprinse între 2,0 și 14,7 nM. În culturi celulare, tenofovir alafenamida a prezentat activitate antivirală împotriva tuturor grupurilor HIV-1 (M, N și O), inclusiv subtipurile A, B, C, D, E, F, și G (valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,10 și 12,0 nM) și a demonstrat activitate specifică de tulpină împotriva HIV-2 (valori ale CE₅₀ cuprinse între 0,91 și 2,63 nM).

Rezistența

Selecția *in vitro* a virusului rezistent la darunavir din tipul HIV-1 sălbatic a fost îndelungată (> 3 ani). Virusurile selectate au fost incapabile să crească în prezența concentrațiilor de darunavir de peste 400 nM. Virusurile selectate în aceste condiții și demonstrând o sensibilitate scăzută la darunavir (interval: de 25-30 de ori) au cuprins 2 până la 4 substituții de aminoacizi în gena proteazei. Sensibilitatea scăzută la darunavir a virusurilor emergente din experimentul de selecție nu a putut fi explicată de apariția acestor mutații proteazice.

In vivo, mutațiile asociate cu rezistența la darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L sau M, T74P, L76V, I84V și L89V) în proteaza HIV-1 au fost derivate din datele studiului clinic ale pacienților tratați anterior cu TAR, toți utilizând anterior inhibitori ai proteazei.

Sensibilitatea redusă la emtricitabină este asociată cu mutațiile M184V/I la nivelul RT HIV-1.

Izolatele HIV-1 cu susceptibilitate redusă la tenofovir alafenamidă exprimă o mutație K65R la nivelul RT HIV-1; în plus, tranzitoriu, a fost observată o mutație K70E la nivelul RT HIV-1. Izolatele HIV-1 cu mutația K65R prezintă o sensibilitate redusă față de abacavir, emtricitabină, tenofovir și lamivudină.

Mutațiile de rezistență la pacienții infectați cu HIV-1, pacienții care nu au fost tratați anterior și pacienții care prezintă supresie virusologică

Pe parcursul a 96 de săptămâni de tratament în studiile de fază 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) la pacienți netratați anterior și TMC114IFD3013 (EMERALD) la pacienți tratați anterior și care prezentau supresie virusologică, testarea rezistenței a fost efectuată pe probe recoltate de la pacienți la care s-a înregistrat eșec virusologic definit de protocol (EVD) și care au avut ARN HIV-1 $\geq$ 400 copii/ml la momentul eșecului virusologic sau ulterior acestuia. Mutațiile de rezistență în grupurile de tratament cu Symtuza sunt prezentate în Tabelul 4. Nu au fost observate mutații asociate cu rezistența la DRV, IP primar sau TDF/TAF.

Tabelul 4: Mutațiile de rezistență în studiile AMBER și EMERALD (săptămâna 96)

Studiu	Grupul de tratament	Subiecți, n	Subiecți cu EVD, n (%)	Subiecți cu EVD pentru rezistență, n (%)	Subiecți cu $\geq$ 1 MAR emergentă, n (%)		
					Protează IP primar /DRV	Revers transcriptază 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
Total Phase 3	Symtuza	1125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a Observată în săptămâna 36 M184M/I/V, a conferit rezistență la FTC. Acest subiect a avut o mutație K103N de rezistență la screening, ceea ce indică o rezistență transmisă la INNRT.

DRV = darunavir; FTC = emtricitabină; EVD = eșec virologic definit de protocol; IP = inhibitor de protează; MAR = mutație asociată cu rezistență; TDF = tenofovir disoproxil fumarat; TAF = tenofovir alafenamidă

Rezistența încrucișată la pacienții infectați cu HIV-1, care nu au fost tratați anterior și care prezintă supresie virusologică

Virusul rezistent la emtricitabină, care prezintă mutația M184M/I/V a prezentat rezistență încrucișată la lamivudină, dar a păstrat sensibilitatea la abacavir, stavudină, tenofovir și zidovudină.

Date clinice

Pacienți cu HIV-1 netratați anterior

În studiul clinic de fază 3, dublu orb, TMC114FD2HTX3001 (AMBER), pacienți netratați anterior au fost randomizați pentru a li se administra fie Symtuza (N = 362), fie o asociere a unei combinații cu doză fixă de darunavir și cobicistat și o combinație cu doză fixă de emtricitabină și tenofovir disoproxil fumarat (F/TDF) (N = 363), o dată pe zi. Răspunsul virusologic a fost definit ca < 50 copii/ml folosind analiza gen instantaneu (analiza snapshot) (vezi Tabelul 5).

Cei 725 de pacienți în total au avut o vârstă mediană de 34 de ani (interval între 18 și 71), 88,3% au fost bărbați, 83,2% rasă caucaziană, 11,1% rasă neagră, 1,5% rasă asiatică. Valoarea plasmatică medie la momentul inițial a ARN HIV-1 și numărul median inițial de celule CD4+ a fost de 4,48 log₁₀ copii/ml (DS = 0,61) și, respectiv, 453 x 10⁶ celule/l (interval 38 – 1,456 x 10⁶ celule/l).

Tabelul 5: Răspunsuri virusologice în studiul AMBER în săptămânile 48 și 96 (analiza FDA gen instantaneu)			
	Săptămâna 48		Săptămâna 96*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
Răspuns virusologic, %			
ARN HIV-1 <50 copii/ml	91,4%	88,4%	85,1%
Diferența dintre tratamente ^a	2,7 (ÎI 95%: -1,6; 7,1)		-
Eșec virusologic^b	4,4%	3,3%	5,5%
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml	2,5%	2,5%	1,7%
Eșec virusologic care conduce la întreruperea tratamentului	0,3% ^d	0	1,4% ^d
Tratament cu medicamentul de studiu întrerupt din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml	1,7%	0,8%	2,5%
Fără date virusologice^c	4,1%	8,3%	9,4%
Cauze			
Studiu întrerupt din cauza evenimentelor adverse sau a decesului	2,2%	4,4%	2,2%
Tratament cu medicamentul de studiu întrerupt din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml	1,1%	2,5%	5,8%
Date incomplete în timpul ferestrei, la pacienți aflați în studiu	0,8%	1,4%	1,4%
Răspuns virusologic (ARN HIV-1 <50 copii/ml; analiza gen instantaneu) pe subgrupuri, n/N (%)			
Vârsta			
< 50 de ani	299/326 (91,7%)	293/331 (88,5%)	276/326 (84,7%)
≥ 50 de ani	32/36 (88,9%)	28/32 (87,5%)	32/36 (88,9%)
Sex			
Bărbați	292/318 (91,8%)	289/322 (89,8%)	270/318 (84,9%)
Femei	39/44 (88,6%)	32/41 (78,0%)	38/44 (86,4%)
Rasa			
Neagră	34/40 (85,0%)	34/40 (85,0%)	28/40 (70,0%)
Altele	281/305 (92,1%)	275/309 (89,0%)	266/305 (87,2%)
Încărcătură virală la momentul inițial			
≤ 100000 copii/ml	278/303 (91,7%)	265/293 (90,4%)	260/303 (85,8%)
> 100000 copii/ml	53/59 (89,8%)	56/70 (80,0%)	48/59 (81,4%)
Număr celule CD4+ la momentul inițial			
< 200 celule/mm ³	16/22 (72,7%)	25/29 (86,2%)	16/22 (72,7%)
≥ 200 celule/mm ³	315/340 (92,6%)	296/334 (88,6%)	292/340 (85,9%)
Modificarea medie a numărului de celule CD4+ față de momentul inițial	188,7	173,8	228,8

- ^a Pe baza testului Mantel-Haenszel (MH) ajustat în funcție de straturi, unde factorii de stratificare sunt valoarea ARN HIV-1 (≤ 100000 sau > 100000 de copii/ml) și numărul de celule CD4+ (< 200 sau ≥ 200 celule/ μ l).
- ^b A inclus subiecți care au avut ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml în fereastra din săptămâna 48/96; subiecți care au întrerupt precoce tratamentul din cauza lipsei sau a pierderii eficacității conform evaluării investigatorului; subiecți care au întrerupt tratamentul din alte motive decât evenimente adverse (EA), deces sau lipsa sau pierderea eficacității tratamentului și care aveau la momentul întreruperii ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml.
- ^c Fereastra corespunzătoare săptămânii 48: Ziua 295 – Ziua 378; Fereastra corespunzătoare săptămânii 96: Ziua 631 – Ziua 714
- ^d Pentru cinci subiecți s-a dispus întreruperea participării la studiu din motive de eficacitate pe baza evaluării de către investigator (decizia medicului), iar 3 dintre aceștia au avut ultima valoare ARN HIV-1 sub tratament < 50 copii/ml.
- * Nu sunt disponibile date referitoare la comparatori după săptămâna 48

Modificări ale valorilor densității minerale osoase

În studiul de fază 3 TMC114FD2HTX3001 efectuat la pacienți netratați anterior, tratamentul cu Symtuza a fost asociat fie cu nicio modificare, fie cu scăderi mai mici ale densității minerale osoase (DMO) comparativ cu administrarea DRV/COBI+F/TDF, măsurate prin osteodensitometria șoldului (modificarea procentuală a mediei celor mai mici pătrate: 0,17% față de -2,69%, $p < 0,001$) și a coloanei lombare (modificarea procentuală a mediei celor mai mici pătrate: -0,68% față de -2,38%, $p=0,004$) după 48 de săptămâni de tratament. După 96 de săptămâni de tratament cu Symtuza, modificările procentuale (interval de încredere 95%) față de momentul inițial ale DMO la nivelul șoldului și al coloanei vertebrale au fost: -0,26 (-0,96; 0,45)% și, respectiv, -0,93 (-1,82; -0,05)%.

Modificări ale valorilor funcției renale

În studii efectuate la pacienți netratați anterior, Symtuza a fost asociat cu un impact mai mic asupra ratei estimate de filtrare glomerulară prin metoda Cockcroft-Gault, comparativ cu grupul de control (DRV/COBI+F/TDF).

Pacienți tratați pentru infecția cu HIV-1

Studiul clinic de fază 3, TMC114IFD3013 (EMERALD), a evaluat eficacitatea Symtuza la pacienții infectați cu HIV-1 și care prezintă supresie virusologică (ARN HIV-1 sub 50 copii/ml). Pacienții au prezentat supresie virusologică timp de cel puțin 2 luni și o singură creștere a încărcăturii virale peste 50 copii/ml ARN HIV-1 în cursul anului anterior înrolării. Pacienții au fost acceptați în studiu dacă au prezentat un eșec terapeutic anterior cu orice antiretroviral în afară de darunavir. Pacienții nu au avut antecedente de eșec virusologic sub tratament pe bază de darunavir și, în cazul în care au fost disponibile datele privind genotipurile anterioare, nu au prezentat mutații care asociază rezistență la darunavir. Pacienții s-au aflat în tratament ARV stabil (timp de cel puțin 6 luni), constând într-un inhibitor de protează potențat [fie darunavir o dată pe zi fie atazanavir (ambele potențate cu ritonavir sau cobicistat) sau lopinavir cu ritonavir] combinat cu emtricitabină și TDF. Aceștia fie au trecut pe tratament cu Symtuza ($N = 763$), fie au continuat schema de tratament ($N = 378$) (randomizați 2:1).

Valoarea mediană a vârstei pacienților a fost 46 de ani (interval 19-78), 82% au fost bărbați, 75,5% rasă caucaziană, 20,9% rasă neagră și 2,3% rasă asiatică. Mediana numărului de celule CD4+ la momentul inițial a fost de 628×10^6 celule/ mm^3 (interval $111-1921 \times 10^6$ celule/ mm^3). Răspunsurile virusologice în săptămânile 48 și 96 în studiul EMERALD sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Răspunsuri virusologice în săptămânile 48 și 96 în cadrul studiului EMERALD			
	Săptămâna 48		Săptămâna 96*
	Symtuza N = 763	IP potențat+ F/TDF N = 378	Symtuza N = 763
Date cumulative privind fenomenul de rebound virusologic definit de protocol ^a , %			
Rata de rebound definită de protocol	2,5%	2,1%	3,1%
(ÎI 95%) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Diferențe procentuale	0,4 (ÎI 95%: -1,5; 2,2)		-
Rezultat cu analiza FDA gen instantaneu			
ARN HIV-1 < 50 copii/ml	94,9%	93,7%	90,7%
Eșec virusologic ^c	0,8%	0,5%	1,2%
Diferența de tratament ^d	0,3 (ÎI 95%: -0,7; 1,2)		-
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml	0,5%	0,5%	0.7% ^f

Eșec virusologic – care a condus la întreruperea tratamentului	0	0	0
Eșec virusologic – tratament întrerupt din alte motive și ultima valoare disponibilă pentru ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml	0,3%	0	0,5%
Date virusologice indisponibile^e	4,3%	5,8%	8,1%
Cauze			
Studiu întrerupt din cauza reacțiilor adverse sau a decesului	1,4%	1,1%	2,4%
Studiu întrerupt din alte motive	2,5%	4,2%	5,0%
Date incomplete în timpul ferestrei la pacienți aflați în studiu	0,4%	0,5%	0,8%
Date cumulative privind fenomenul de rebound virusologic definit de protocol pe subgrupuri, %			
Vârsta			
< 50 ani	13/507 (2,6%)	7/252 (2,8%)	18/507 (3,6%)
≥ 50 ani	6/256 (2,3%)	1/126 (0,8%)	6/256 (2,3%)
Sex			
Bărbați	14/623 (2,2%)	7/313 (2,2%)	20/623 (3,2%)
Femei	5/140 (3,6%)	1/65 (1,5%)	4/140 (2,9%)
Rasa			
Neagră	6/155 (3,9%)	1/82 (1,2%)	7/155 (4,5%)
Altele	13/597 (2,2%)	7/293 (2,4%)	17/597 (2,8%)
Eșec ARV anterior			
0	16/647 (2,5%)	8/325 (2,5%)	19/647 (2,9%)
≥ 1	3/116 (2,6%)	0/53 (0%)	5/116 (4,3%)

^a 2 valori consecutive de ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml sau în cazul întreruperii sau în săptămâna 48/96 indiferent de motiv, (un singur) ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml de la momentul inițial (inclusiv)

^b Interval de încredere 95% Clopper-Pearson bidirecțional cu testul Exact

^c A inclus subiecți care au prezentat ≥ 50 copii/ml în fereastra corespunzătoare săptămânii 48/96; subiecți care au întrerupt precoce tratamentul din cauza lipsei sau a pierderii eficacității conform evaluării investigatorului; subiecții care au întrerupt din alte motive decât evenimente adverse (EA), deces sau absența sau pierderea eficacității și care aveau la momentul întreruperii o încărcare virală ≥ 50 copii/ml.

^d Pe baza ajustării testului MH în funcție de inhibitorul de protează potențat la screening (ATV cu rtv sau COBI, DRV cu rtv sau COBI, LPV cu rtv)

^e Fereastra corespunzătoare săptămânii 48: Ziua 295 – Ziua 378; Fereastra corespunzătoare săptămânii 96: Ziua 631 – Ziua 714

^f Următoarele valori ale încărcăturilor virale au fost observate pentru acești subiecți în săptămâna 96: 54 copii/ml, 78 copii/ml, 111 copii/ml, 152 copii/ml și 210 copii/ml.

* Nu sunt disponibile date referitoare la comparatori dincolo de săptămâna 48

Copii și adolescenți

Utilizarea Symtuza la pacienții adolescenți care nu au fost tratați anterior cu TAR, cu vârsta începând de la 12 ani până la < 18 ani, și care au o greutate corporală de cel puțin 40 kg, este susținută de două studii care au inclus pacienții copii și adolescenți infectați cu HIV-1 (TMC114-C230 și GS-US-292-0106). Pentru mai multe detalii consultați informațiile de prescriere pentru darunavir și emtricitabină/tenofovir alafenamidă.

Un studiu de fază 2, în regim deschis (TMC114-C230) a fost condus pentru evaluarea farmacocineticii, siguranței, tolerabilității și eficacității darunavir potențat cu doză redusă de ritonavir la 12 pacienți adolescenți infectați cu HIV-1 care nu au fost tratați anterior cu TAR, cu vârsta de la 12 ani până la sub 18 ani, și care au o greutate corporală de cel puțin 40 kg. La acești pacienți s-a administrat darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi în combinație cu alte medicamente antiretrovirale. Răspunsul virusologic a fost definit ca o scădere a încărcăturii virale plasmatice a ARN HIV-1 de cel puțin 1,0 log₁₀ comparat cu valoarea inițială (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7: Răspunsul virusologic la adolescenții netratați anterior cu TAR în săptămâna 48 (Algoritmul TLOVR)	
TMC114-C230	
Rezultate în săptămâna 48	Darunavir/ritonavir (N = 12)
ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^a	83,3% (10)
Schimbarea medie procentuală a celulelor CD4+ față de valoarea inițială	14
Schimbarea medie a numărului de celule CD4+ față de valoarea inițială ^b	221
Scădere a încărcăturii virale plasmatice $\geq 1,0 \log_{10}$ față de valoarea inițială	100%

^a Imputări conform algoritmului TLOVR (*Time to Loss of Virologic Response* - timpul până la pierderea răspunsului virologic).

^b Neîncheierea este imputare la eșec: pacienții care au întrerupt prematur sunt imputați cu o șansă egală cu 0.

În studiul GS-US-292-0106 au fost evaluate eficacitatea, siguranța și farmacocinetica emtricitabinei și tenofovir alafenamidei, acesta fiind un studiu în regim deschis, care a inclus 50 de adolescenți infectați cu HIV-1, care nu utilizaseră tratament anterior, și cărora li s-a administrat emtricitabină și tenofovir alafenamidă (10 mg) în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de combinație cu doză fixă. Pacienții au avut o vârstă mediană de 15 ani (interval: 12-17), 56% au fost de sex feminin, 12% asiatici și 88% de rasă neagră. La momentul inițial, ARN HIV-1 a fost de $4,7 \log_{10}$ copii/ml, numărul median al limfocitelor CD4+ a fost de 456 de celule/mm³ (interval: 95-1110) și % median al limfocitelor CD4+ a fost de 23% (interval: 7-45%). Per ansamblu, 22% au prezentat un nivel plasmatic inițial al ARN HIV-1 > 100000 copii/ml. La 48 de săptămâni, 92% (46/50) au avut ARN HIV-1 < 50 copii/ml, similar ratelor de răspuns în studiile efectuate la adulți infectați cu HIV-1 care nu primiseră tratament anterior. Creșterea medie de la valoarea inițială a numărului de limfocite CD4+ în săptămâna 48 a fost de 224 celule/mm³. Până în săptămâna 48 nu s-a detectat nicio rezistență emergentă la E/C/F/TAF (elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă).

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Symtuza la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Biodisponibilitatea tuturor substanțelor active din compoziția Symtuza a fost comparabilă cu situația în care darunavir 800 mg, cobicistat 150 mg și emtricitabină/tenofovir alafenamidă 200 mg/10 mg au fost administrate concomitent ca medicamente separate; bioechivalența a fost stabilită ca urmare a administrării în doză unică, în condiții de alimentație, la pacienți sănătoși (N = 96).

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a unei doze unice de 600 mg darunavir în monoterapie a fost de aproximativ 37% și a crescut până la aproximativ 82% în prezența a 100 mg de ritonavir administrat de două ori pe zi. Biodisponibilitatea absolută a capsulei de emtricitabină 200 mg a fost de 93%.

Toate substanțelor active au fost rapid absorbite după administrarea orală a Symtuza la subiecții sănătoși. Concentrațiile plasmatice maxime ale darunavir, cobicistat, emtricitabină și tenofovir alafenamidă au fost realizate la 4,00, 4,00, 2,00, și respectiv 1,50 ore după administrare. Biodisponibilitatea substanțelor active din compoziția Symtuza nu a fost influențată atunci când medicamentul a fost administrat sfărâmat, comparativ cu situațiile în care comprimatul a fost administrat întreg.

Expunerea la darunavir și cobicistat, în cazul administrării ca Symtuza, a fost cu 30-45% mai mică și, respectiv, cu 16-29% mai mică, în condiții de repaus alimentar, comparativ cu administrarea cu alimente. Pentru emtricitabină, C_{max} a fost de 1,26 ori mai mare în condiții de repaus alimentar, în timp

ce aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a fost comparabilă în condiții de administrare cu alimente și repaus alimentar. Pentru tenofovir alafenamidă, $C_{\max}$ a fost de 1,82 ori mai mare în condiții de repaus alimentar, în timp ce ASC a fost cu 20% mai mică față de comparator în condiții de repaus alimentar, comparativ cu administrarea cu alimente. Comprimatele Symtuza trebuie administrate cu alimente. Tipul de alimente nu influențează expunerea la Symtuza.

Distribuție

Darunavir

Darunavir este legat de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 95%. Darunavir se leagă în principal de acid- α 1 glicoproteina plasmatică.

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al darunavirului administrat în monoterapie a fost de $88,1 \pm 59,0$ l (medie $\pm$ DS) și a crescut la $131 \pm 49,9$ l (medie $\pm$ DS) în prezența utilizării concomitente cu doza de ritonavir 100 mg, administrată de două ori pe zi.

Cobicistat

Cobicistat este legat de proteinele plasmatice umane în procent de 97% până la 98%, iar raportul concentrațiilor plasmatice versus sanguine a fost de aproximativ 2.

Emtricitabină

Legarea *in vitro* a emtricitabinei de proteinele plasmatice umane a fost $< 4\%$ și nu a depins de concentrația plasmatică în intervalul cuprins între 0,02 și 200 mcg/ml. La concentrația plasmatică maximă, raportul dintre media concentrațiilor plasmatice și sanguine a fost de aproximativ 1,0, iar raportul dintre media concentrațiilor din spermă și plasmă a fost de aproximativ 4,0.

Tenofovir alafenamidă

Legarea *in vitro* a tenofovir de proteinele plasmatice umane este $< 0,7\%$ și nu depinde de concentrația plasmatică în intervalul cuprins între 0,01 și 25 mcg/ml. Legarea *ex vivo* a tenofovir alafenamidei la proteinele plasmatice umane în probele colectate în timpul studiilor clinice a fost de aproximativ 80%.

Metabolizare

Darunavir

Experimentele *in vitro* cu microzomi hepatici umani (MHU) au indicat că darunavir este metabolizat în principal prin oxidare. Darunavir este metabolizat extensiv de sistemul hepatic CYP și aproape în exclusivitate de izoenzima CYP3A4. Un studiu clinic cu darunavir [^{14}C] la voluntari sănătoși a demonstrat că majoritatea radioactivității din plasmă după o singură doză de darunavir potențat cu ritonavir 400 mg/100 mg a fost determinată de substanța activă inițială. Cel puțin 3 metaboliți oxidativi ai darunavirului au fost identificați la om; toți au demonstrat o activitate care a fost de cel puțin de 10 ori mai mică decât activitatea darunavirului contra tipului sălbatic de HIV.

Cobicistat

Cobicistat este metabolizat prin intermediul oxidării mediate CYP3A (major) - și CYP2D6 (minor) și nu este supus glucuronoconjugării. După administrarea orală de [^{14}C]-cobicistat, 99% din radioactivitatea circulantă din plasmă a fost cobicistat nemodificat. Valori scăzute de metaboliți sunt observate în urină și materii fecale iar metaboliții nu contribuie la activitatea de inhibare a CYP3A a cobicistatului.

Emtricitabină

Studiile *in vitro* indică faptul că emtricitabina nu este un inhibitor al enzimelor CYP umane. După administrarea de [^{14}C]-emtricitabină, întreaga doză de emtricitabină a fost regăsită în urină (aproximativ 86%) și materii fecale (aproximativ 14%). Treisprezece la sută din doză a fost regăsită în urină sub forma a trei metaboliți prezumtivi. Metabolizarea emtricitabinei include oxidarea grupării tiol pentru a forma 3'-sulfoxid diastereomeri (aproximativ 9% din doză) și conjugarea cu acidul glucuronic pentru a forma 2'-O-glucuronoconjugat (aproximativ 4% din doză). Nu au fost identificați alți metaboliți.

Tenofovir alafenamidă

Metabolizarea este o cale principală de eliminare pentru tenofovir alafenamidă la om, reprezentând > 80% din doza orală. Studiile *in vitro* au demonstrat că tenofovir alafenamida este metabolizată în tenofovir (metabolitul major) prin intermediul catepsinei A la nivelul CMSP (inclusiv limfocite și alte celule țintă ale HIV) și al macrofagelor; și prin intermediul carboxilesterazei-1 la nivelul hepatocitelor. *In vivo*, tenofovir alafenamida este hidrolizată în interiorul celulelor pentru a forma tenofovir (metabolitul major), care este fosforilat în metabolitul activ tenofovir difosfat.

In vitro, tenofovir alafenamida nu este metabolizat de către CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6. Tenofovir alafenamida este metabolizată în proporție minimă de către CYP3A4. După administrarea concomitentă cu efavirenz, inductor moderat de probă al CYP3A, expunerea la tenofovir alafenamidă nu a fost afectată în mod semnificativ. După administrarea de tenofovir alafenamidă, radioactivitatea plasmatică [^{14}C] a prezentat un profil dependent de timp, în care tenofovir alafenamida a fost elementul cel mai abundent în primele câteva ore, iar acidul uric în perioada rămasă.

Eliminare

Darunavir

După administrarea unei doze de [^{14}C]-darunavir potențat cu ritonavir 400 mg/100 mg, aproximativ 79,5% și 13,9% din doza administrată de [^{14}C]-darunavir poate fi regăsită în materiile fecale și, respectiv, urină. Darunavirul nemodificat a reprezentat aproximativ 41,2% și, respectiv, 7,7% din doza administrată în materiile fecale și urină.

Clearance-ul intravenos al darunavir utilizat în monoterapie (150 mg) și în prezența unei doze mici (100 mg) de ritonavir a fost de 32,8 l/oră și, respectiv, 5,9 l/oră. Timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică al darunavir după administrarea de Symtuza este de 5,5 ore.

Cobicistat

După administrarea orală de [^{14}C]-cobicistat, 86% și 8,2% din doză au fost recuperate în materiile fecale și, respectiv, urină. Timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică al cobicistatului după administrarea de Symtuza este de 3,6 ore.

Emtricitabină

Emtricitabina este excretată în principal prin rinichi, cu recuperare completă a dozei obținute în urină (aproximativ 86%) și materii fecale (aproximativ 14%). Treisprezece la sută din doza de emtricitabină a fost regăsită în urină sub forma a trei metaboliți. Clearance-ul sistemic al emtricitabinei a fost în medie de 307 ml/min. După administrarea orală a Symtuza, timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică al emtricitabinei este de 17,2 ore.

Tenofovir alafenamidă

Tenofovir alafenamida este eliminată în principal ca urmare a metabolizării la tenofovir. Timpul mediu terminal de înjumătățire și eliminare al tenofovir alafenamidei a fost de 0,3 ore atunci când s-a administrat ca Symtuza. Tenofovir este eliminat din organism prin rinichi, atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară activă. Tenofovir are un timp de înjumătățire plasmatică medie de aproximativ 32 de ore. Excreția renală a tenofovir alafenamidei intacte este o cale minoră, cu mai puțin de 1% din doza eliminată în urină. Metabolitul activ farmacologic tenofovir difosfat are un timp de înjumătățire de 150-180 ore în cadrul PBMC.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica Symtuza nu a fost investigată la pacienții copii și adolescenți. Cu toate acestea, există date farmacocinetice pentru diferitele substanțe active din compoziția Symtuza, indicând faptul că administrarea dozelor de darunavir 800 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabină 200 mg și tenofovir alafenamidă 10 mg a avut ca rezultat expuneri similare la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate de cel puțin 40 kg.

Vârstnici

Sunt disponibile informații farmacocinetice limitate pentru pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) în ceea ce privește Symtuza, dar și fiecare dintre substanțelor active din compoziția sa.

Analiza farmacocinetică populațională la pacienții infectați cu HIV a arătat că farmacocinetica darunavirului nu diferă în mod considerabil în intervalul de vârstă (între 18 și 75 de ani) evaluat la pacienții cu infecție HIV (N = 12, vârsta $\geq$ 65 ani) (vezi pct. 4.4).

Nu au fost identificate diferențe farmacocinetice relevante clinic determinate de vârstă pentru cobicistat, emtricitabină sau tenofovir alafenamidă la pacienții cu vârsta de maxim 65 de ani.

Sex

Analiza farmacocinetică populațională a arătat o expunere puțin mai mare la darunavir (16,8%), la femeile infectate cu HIV-1, comparativ cu bărbații. Această diferență nu este clinic relevantă.

Nu au fost identificate diferențe farmacocinetice relevante clinic în funcție de sex pentru cobicistat, emtricitabină sau tenofovir alafenamidă.

Insuficiență renală

Symtuza nu a fost investigat la pacienții cu insuficiență renală. Există date farmacocinetice pentru substanțele active (individuale) din compoziția Symtuza.

Darunavir

Rezultatele unui studiu de echilibru al maselor, efectuat cu [^{14}C]-darunavir potențat cu ritonavir, au arătat că aproximativ 7,7% din doza administrată de darunavir este excretat nemodificat în urină.

Cu toate că darunavir nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală, analiza farmacocinetică populațională a arătat că farmacocinetica darunavirului nu a fost semnificativ influențată la pacienții infectați cu HIV cu insuficiență renală moderată (RFG_{CC} cuprins între 30 și 60 ml/min, n = 20) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Cobicistat

Un studiu al farmacocineticii cobicistat a fost efectuat la subiecți neinfecțati cu HIV-1 cu insuficiență renală severă (RFG_{CC} < 30 ml/min). Nu au fost observate diferențe semnificative în farmacocinetica cobicistat între subiecții cu insuficiență renală severă și subiecții sănătoși, în concordanță cu clearance-ul renal scăzut al cobicistat.

Emtricitabină

Expunerea medie sistemică la emtricitabină a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_{CC} < 30 ml/min) (33,7 mcg • oră/ml) decât la subiecții cu funcție renală normală (11,8 mcg • oră/ml).

Tenofovir alafenamidă

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește farmacocinetica tenofovir alafenamidă sau tenofovir între subiecții sănătoși și pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_{CC} > 15 dar < 30 ml/min), în studiile efectuate cu tenofovir alafenamidă. Nu există date farmacocinetice privind administrarea tenofovir alafenamidei la pacienții cu RFG_{CC} < 15 ml/min.

Insuficiență hepatică

Symtuza nu a fost investigat la pacienții cu insuficiență hepatică. Există date farmacocinetice pentru substanțele active (individuale) din compoziția Symtuza.

Darunavir

Darunavir este metabolizat și eliminat în principal de către ficat. Într-un studiu cu doze repetate cu administrare de darunavir/ritonavir (600/100 mg) de două ori pe zi, s-a demonstrat că concentrațiile plasmatice totale de darunavir la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A, n = 8) și insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B, n = 8) au fost comparabile cu cele ale

subiecților sănătoși. Cu toate acestea, concentrațiile de darunavir nelegat au fost cu aproximativ 55% (Child-Pugh clasa A) și respectiv 100% (Child-Pugh clasa B) mai mari. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei creșteri. Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii darunavirului nu a fost studiat (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Cobicistat

Cobicistat este metabolizat și eliminat în principal de către ficat. Un studiu al farmacocineticii cobicistat a fost efectuat la subiecții neinfecțati cu HIV-1 cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B). Nu au fost observate diferențe relevante clinic ale proprietăților farmacocinetice ale cobicistat între subiecții cu insuficiență hepatică moderată și subiecții sănătoși. Efectul insuficienței hepatice severe (Clasa Child-Pugh C) asupra farmacocineticii cobicistat nu a fost studiat.

Emtricitabină

Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică; cu toate acestea, emtricitabina nu este metabolizată în mod semnificativ de către enzimele hepatice, astfel încât impactul insuficienței hepatice ar trebui să fie limitat.

Tenofovir alafenamidă

Nu au fost observate modificări relevante clinic ale farmacocineticii tenofovir la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Efectul insuficienței hepatice severe (Clasa Child-Pugh C) asupra farmacocineticii tenofovir alafenamidă nu a fost studiat.

Infecția concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C

Au existat date farmacocinetice insuficiente în studiile clinice pentru a determina efectul infecției cu virusul hepatitic B și/sau C asupra farmacocineticii darunavir, cobicistat, emtricitabină sau tenofovir alafenamidă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Sarcină și postpartum

Tratamentul cu darunavir/cobicistat 800/150 mg administrat o dată pe zi în timpul sarcinii duce la expunere redusă la darunavir (vezi Tabelul 8). La femeile care au primit darunavir/cobicistat în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, valorile medii intra-individuale ale C_{max} , ASC_{24h} și C_{min} ale darunavir total au fost mai mici cu 49%, 56% și respectiv cu 92% mai mici, în raport cu postpartum; în al treilea trimestru de sarcină, valorile C_{max} , ASC_{24h} și C_{min} ale darunavir total au fost cu 37%, 50% și respectiv 89% mai mici, în raport cu postpartum. Frațiunea nelegată a fost, de asemenea, substanțial redusă, inclusiv scăderi de aproximativ 90% ale valorilor C_{min} . Principala cauză a acestor expuneri scăzute este o reducere marcantă a expunerii la cobicistat ca urmare a inducției enzimatisce asociată sarcinii (vezi mai jos).

Tabelul 8

Rezultatele farmacocinetice pentru darunavir total după administrarea de darunavir/cobicistat 800/150 mg o dată pe zi, ca parte a unui regim antiretroviral, administrat în al doilea trimestru de sarcină, al treilea trimestru de sarcină și perioada postpartum			
Farmacocinetica darunavir total (media ± DS)	Al doilea trimestru de sarcină (n=7)	Al treilea trimestru de sarcină (n=6)	Postpartum (6-12 săptămâni) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
$ASC_{24 ore}$, ng x oră/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Expunerea la cobicistat a fost mai redusă în timpul sarcinii, ceea ce este posibil să ducă la o potențare a darunavirului sub nivelul optim. În al doilea trimestru de sarcină, valorile C_{max} , $ASC_{24 ore}$ și C_{min} ale cobicistat au fost cu 50%, 63% și respectiv cu 83% mai mici, în raport cu perioada postpartum. În al treilea trimestru de sarcină, valorile C_{max} , $ASC_{24 ore}$ și C_{min} ale cobicistat au fost cu 27%, 49% și, respectiv cu 83%, mai mici, în raport cu perioada postpartum.

Nu sunt disponibile date farmacocinetice cu privire la administrarea emtricitabinei și a tenofovir alafenamidei în timpul sarcinii.

5.3 Date preclinice de siguranță

Darunavir

Datele non-clinice cu privire la darunavir nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen. Darunavir nu are niciun efect asupra fertilității sau a dezvoltării embrionale timpurii și DRV nu prezintă potențial teratogen la niveluri de expunere mai mici decât cele determinate de dozele clinice recomandate la om.

La șobolanii tineri cărora li s-a administrat darunavir până în zilele 23-26 (echivalent cu vârsta de mai puțin de 2 ani la om), s-a observat mortalitate crescută, cu convulsii la unele animale. Aceste descoperiri au fost atribuite imaturității enzimelor hepatice și a barierei hematoencefalice. Din cauza incertitudinilor privind rata de dezvoltare a barierei hematoencefalice umane și a enzimelor hepatice, Symtuza nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 3 ani.

Cobicistat

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și a dezvoltării. Nu au fost observate efecte teratogene la șobolani și în studiile de toxicitate asupra dezvoltării la iepure. La șobolani, în cazul fetoșilor, au apărut modificări de osificare la nivelul coloanei vertebrale și sternului, la o doză care a produs o toxicitate maternă semnificativă.

Studiile *ex vivo* pe iepuri și studiile efectuate *in vivo* la câine sugerează că cobicistat are un potențial redus de prelungire a intervalului QT și poate prelungi ușor intervalul PR și reduce funcția ventriculului stâng la concentrații medii de cel puțin 10 ori mai mari decât expunerea obținută la om în cazul administrării dozei zilnice recomandate de 150 mg.

Un studiu de carcinogenitate pe termen lung asupra cobicistatului efectuat la șobolani a arătat un potențial carcinogen specific pentru această specie, observație care este considerată ca fiind lipsită de relevanță pentru om. Un studiu de carcinogenitate pe termen lung efectuat la șoareci nu a evidențiat niciun potențial carcinogen.

Emtricitabină

Datele non-clinice cu privire la emtricitabină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, toxicitatea asupra funcției de reproducere și a dezvoltării.

Emtricitabina a demonstrat potențial carcinogen scăzut la șoareci și șobolani.

Tenofovir alafenamidă

Studiile non-clinice efectuate cu tenofovir alafenamidă la șobolani și câini au relevat faptul că osul și rinichii sunt principalele organe țintă ale toxicității. Toxicitatea la nivel osos s-a observat sub formă de densitate minerală osoasă redusă la șobolani și câini, la expuneri la tenofovir de cel puțin patru ori mai mari decât cele așteptate după administrarea Symtuza. O infiltrare histiocitară minimă a fost prezentă la nivelul ochiului la câini, la expunerile la tenofovir alafenamidă și tenofovir de aproximativ 15 și, respectiv, de 40 de ori mai mari decât cele așteptate după administrarea Symtuza.

Tenofovir alafenamida nu a avut efecte mutagene sau clastogene în testele de genotoxicitate convenționale.

Deoarece există o expunere la tenofovir mai scăzută la șobolani și șoareci după administrarea de tenofovir alafenamidă, comparativ cu administrarea de tenofovir disoproxil, studiile de carcinogenitate și un studiu peri-postnatal la șobolani au fost efectuate numai cu tenofovir disoproxil. Nu s-a evidențiat niciun risc special pentru om în studiile convenționale privind potențialul carcinogen și toxicitatea asupra funcției de reproducere și a dezvoltării. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și iepuri nu au arătat efecte asupra împerecherii, fertilității, sarcinii

sau parametrilor fetali. Cu toate acestea, tenofovir disoproxil a redus indicele de viabilitate și greutatea puilor într-un studiu de toxicitate peri-postnatală, la doze toxice pentru mamă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Filmul comprimatului

Macrogol 4000

Polivinil alcool – parțial hidrolizat

Talc

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere: 6 săptămâni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original cu desicant, în interiorul flaconului, pentru a proteja comprimatele de umiditate. A se ține flaconul bine închis. Comprimatele pot fi păstrate în afara recipientului original timp de până la 7 zile și trebuie aruncate după acel moment, dacă nu au fost utilizate. Comprimatele păstrate în afara recipientului original nu trebuie introduse înapoi în recipient.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb, din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu un desicant din gel de siliciu (ambalat într-un pliculeț sau punguță separată), prevăzut cu capac din polipropilenă (PP) cu sigiliu de inducție și sistem de închidere securizat pentru copii.

Fiecare flacon conține 30 comprimate.

Mărimi de ambalaj: cutii cu un flacon sau cu trei flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1225/001 – 30 comprimate filmate

EU/1/17/1225/002 – 90 comprimate filmate (3 x 30)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 septembrie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 mai 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate cu privire la acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen, Borgo San Michele

04100

Latina

Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI TILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimate filmate
darunavir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 800 mg (sub formă de etanolat), cobicistat 150 mg, emtricitabină 200 mg și tenofovir alafenamidă 10 mg (sub formă de fumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

30 comprimate filmate

90 comprimate filmate (3 flacoane a câte 30 comprimate fiecare)

Flacoanele nu se distribuie individual.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A nu se utiliza după 6 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

Data deschiderii: _____

Data eliminării: _____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Păstrați flaconul bine închis. Este permisă păstrarea în afara ambalajului original timp de până la 7 zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1225/001 - 30 comprimate filmate
EU/1/17/1225/002 - 90 comprimate filmate (3 x 30)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

symtuza

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA DE FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimate
darunavir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 800 mg (sub formă de etanolat), cobicistat 150 mg, emtricitabină 200 mg și tenofovir alafenamidă 10 mg (sub formă de fumarat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate (3 flacoane a câte 30 comprimate fiecare)
Flacoanele nu se distribuie individual.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Păstrați flaconul bine închis. Este permisă păstrarea în afara ambalajului original timp de până la 7 zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1225/001 - 30 comprimate filmate
EU/1/17/1225/002 - 90 comprimate filmate (3 x 30)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimate filmate darunavir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Symtuza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Symtuza
3. Cum să luați Symtuza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Symtuza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Symtuza și pentru ce se utilizează

Symtuza este un medicament antiretroviral utilizat în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1). Este utilizat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg. Symtuza conține patru substanțe active:

- darunavir, un medicament anti-HIV cunoscut ca inhibitor de protează
- cobicistat, un potențator (amplificator) al darunavir
- emtricitabină, un medicament anti-HIV cunoscut ca inhibitor nucleozidic al revers-transcriptazei
- tenofovir alafenamidă, un medicament anti-HIV cunoscut ca inhibitor nucleotidic al revers-transcriptazei

Symtuza reduce cantitatea de HIV-1 din corpul dumneavoastră, iar acest lucru vă va întări sistemul imunitar (apărarea naturală a organismului) și reduce riscul de a dezvolta alte afecțiuni asociate infecției cu HIV, dar Symtuza nu vindecă infecția cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Symtuza

Nu luați Symtuza

- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la darunavir, cobicistat, emtricitabină, tenofovir alafenamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale Symtuza (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți **probleme severe la nivelul ficatului**. Întrebați-l pe medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur cu privire la severitatea afecțiunii ficatului dumneavoastră. Pot fi necesare anumite teste suplimentare.

Spuneți medicului dumneavoastră despre **toate** medicamentele pe care le luați, inclusiv medicamente administrate pe cale orală, inhalatorie, injectabilă sau aplicate pe piele.

Nu combinați Symtuza cu niciunul dintre următoarele medicamente

Dacă luați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la schimbarea cu un alt medicament.

Medicament	Scopul medicamentului
<i>Alfuzosin</i>	pentru tratamentul prostatei mărite
<i>Amiodaronă, dronedaronă, ivabradină, chinidină sau ranolazină</i>	pentru tratamentul anumitor afecțiuni cardiace (de exemplu ritm neregulat al bătailor inimii)
<i>Carbamazepină, fenobarbital și fenitoină</i>	pentru a preveni crizele epileptice
<i>Colchicină</i> (dacă aveți probleme cu rinichii/ficatul)	pentru tratamentul gutei
<i>Medicament combinat lopinavir/ritonavir</i>	medicament anti-HIV
<i>Rifampicină</i>	pentru tratamentul unor infecții precum tuberculoza
<i>Pimozidă, lurasidonă, quetiapină sau sertindol</i>	pentru tratamentul unor afecțiuni psihice
<i>Alcaloizi de ergot precum ergotamină, dihidroergotamină, ergometrină și metilergonovină</i>	pentru tratamentul durerilor de cap de tip migrenă
<i>Sunătoare (Hypericum perforatum)</i>	un preparat pe bază de plante folosit pentru tratamentul depresiei
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	pentru tratarea infecției cu hepatită C
<i>Lovastatină, simvastatină și lomitapidă</i>	pentru reducerea concentrațiilor de colesterol din sânge
<i>Triazolam sau midazolam</i> (administrat pe gură)	pentru a vă ajuta să dormiți și/sau pentru reducerea anxietății
<i>Sildenafil</i>	pentru tratamentul unei afecțiuni cardiace și pulmonare numite hipertensiune arterială pulmonară. Există și alte utilizări pentru sildenafil. Vă rugăm să citiți pct. „Symtuza împreună cu alte medicamente”.
<i>Avanafil</i>	pentru tratamentul disfuncției erectile
<i>Ticagrelor</i>	pentru a ajuta la împiedicarea agregării trombocitelor, utilizat în tratamentul pacienților cu antecedente de infarct miocardic.
<i>Naloxegol</i>	tratament pentru constipația indusă de opioide
<i>Dapoxetină</i>	tratament pentru ejacularea precoce
<i>Domperidonă</i>	tratament pentru greață și vărsături

Atenționări și precauții

Înainte să luați Symtuza adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Persoanele care iau Symtuza pot dezvolta în continuare infecții sau alte boli asociate cu infecția cu HIV. Trebuie să păstrați un contact regulat cu medicul dumneavoastră.

Persoanele care iau Symtuza pot prezenta o erupție trecătoare pe piele. Rareori, o erupție poate deveni gravă sau poate să vă pună viața în pericol. Vă rugăm să îl contactați pe medicul dumneavoastră oricând vă apare o erupție pe piele.

Există posibilitatea să aveți probleme cu rinichii dacă luați Symtuza pe o perioadă îndelungată.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Symtuza. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră.

- dacă ați avut **probleme cu ficatul**, inclusiv infecție cu virusul hepatitic B sau C. Medicul dumneavoastră poate să evalueze cât de severă este afecțiunea ficatului dumneavoastră, înainte de a decide dacă puteți să luați Symtuza.
- dacă aveți **hepatită B**, problemele dumneavoastră hepatice se pot agrava după ce opriți tratamentul cu Symtuza. Este important să nu opriți tratamentul cu Symtuza înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră.

- dacă ați avut **o boală renală** sau dacă analizele au indicat **probleme la nivelul rinichilor**, înainte sau în timpul tratamentului. Înainte de a începe tratamentul și în timpul tratamentului cu Symtuza, medicul dumneavoastră poate solicita analize de sânge pentru a monitoriza funcția rinichilor dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va evalua dacă Symtuza este medicamentul potrivit pentru dumneavoastră.
- dacă aveți **diabet zaharat**, Symtuza poate crește valorile zahărului din sânge.
- dacă observați orice **simptom de infecție** (de exemplu, inflamare a ganglionilor limfatici și febră). În cazul unor pacienți cu infecție HIV în stadiu avansat și care au avut infecții neobișnuite cauzate de un sistem imunitar slăbit (infecții oportuniste), semnele și simptomele infecțiilor anterioare pot să apară la scurt timp după inițierea tratamentului împotriva HIV. Se crede că aceste simptome sunt determinate de o îmbunătățire a răspunsului imun al organismului, ceea ce îi permite corpului să lupte împotriva infecțiilor care poate au fost prezente, fără simptome evidente.
- dacă observați simptome precum slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și avansează spre trunchi, palpitații, tremor sau hiperactivitate, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Pe lângă infecțiile oportuniste, de asemenea, pot să apară **afecțiuni autoimune** (atunci când sistemul imunitar atacă țesuturi sănătoase din organism) după ce începeți să luați medicamente pentru tratarea infecției cu HIV, determinate de o îmbunătățire a răspunsului imun al organismului. Afecțiunile autoimune pot să apară la multe luni după inițierea tratamentului.
- dacă aveți **hemofilie**. Symtuza poate crește riscul de sângerare.
- dacă sunteți **alergic la sulfonamide** (de exemplu, folosite în tratamentul anumitor infecții).
- dacă observați orice **probleme musculare sau osoase**. Unii pacienți care iau medicamente anti-HIV pot dezvolta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (leziuni osoase provocate de pierderea vascularizației la nivelul osului). Acest lucru poate fi mai probabil în cazul tratamentului anti-HIV pe termen lung, afectării mai severe a sistemului imunitar, excesului de greutate, sau consumului de alcool sau a altor medicamente numite corticosteroizi. Semnele de osteonecroză sunt rigiditate articulară, dureri articulare (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați oricare dintre aceste simptome, spuneți medicului dumneavoastră.

Vârstnici

Symtuza a fost utilizat numai la un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste. Dacă aparțineți acestui grup de vârstă, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă puteți utiliza Symtuza.

Copii și adolescenți

Symtuza nu trebuie administrat copiilor cu vârsta mai mică de 12 ani, sau la adolescenți cu o greutate corporală sub 40 kg, deoarece acest medicament nu a fost studiat la copiii cu vârsta sub 12 ani.

Symtuza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Există câteva medicamente pe care **nu trebuie să le combinați** cu Symtuza. Acestea sunt menționate mai sus, în secțiunea cu titlul „**Nu combinați Symtuza cu niciunul dintre următoarele medicamente**”.

Symtuza nu trebuie luat împreună cu alt medicament antiviral care conține un potențator sau cu un alt antiviral care necesită potențare. În unele cazuri s-ar putea să fie necesară schimbarea dozelor celorlalte medicamente. Din acest motiv, spuneți întotdeauna medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente anti-HIV și urmați întocmai instrucțiunile medicului dumneavoastră cu privire la ce medicamente pot fi combinate.

De asemenea, nu trebuie să luați Symtuza împreună cu medicamente care conțin tenofovir disoproxil, (de exemplu, sub formă de fumarat, fosfat sau succinat), lamivudină sau adefovir dipivoxil, sau medicamente care necesită potențare cu ritonavir sau cobicistat.

Efectele Symtuza pot fi reduse dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- *Bosentan* (pentru a trata tensiunea arterială mare în circulația pulmonară)
- *Dexametazonă* (injectabilă) (corticosteroid)
- *Rifapentină, rifabutină* (pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)
- *Oxcarbazepină* (pentru prevenirea crizelor epileptice).

Efectele altor medicamente pot fi influențate dacă luați Symtuza și atunci poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande efectuarea de analize de sânge suplimentare. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- *Amlodipină, diltiazem, disopiramidă, felodipină, flecainidă, mexiletină, nicardipină, nifedipină, propafenonă, lidocaină, verapamil* (pentru afecțiuni cardiace), deoarece efectul terapeutic sau reacțiile adverse ale acestor medicamente pot fi intensificate.
- *Bosentan* (pentru a trata tensiunea arterială mare în circulația pulmonară)
- *Apixaban, dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, warfarină, clopidogrel* (pentru a reduce coagularea sângelui), deoarece le pot fi afectate efectele terapeutice sau se pot intensifica reacțiile adverse
- *Clonazepam* (pentru a preveni crizele convulsive)
- Contraceptive orale pe bază de *estrogen* și terapie de substituție hormonală. Este posibil ca Symtuza să le reducă eficacitatea. Atunci când se utilizează pentru contracepție, se recomandă măsuri contraceptive ne hormonale.
- *Etinilestradiol/drospirenonă*. Symtuza poate crește riscul de hiperpotasemie cauzată de drospirenonă.
- *Corticosteroizi, inclusiv budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolonă*. Aceste medicamente sunt folosite pentru tratamentul alergiilor, astmului bronșic, bolilor inflamatorii intestinale, afecțiunilor inflamatorii ale pielii, oculare, articulare și musculare și altor afecțiuni inflamatorii. Aceste medicamente sunt, în general, administrate pe cale orală, inhalatorie, injectabilă sau aplicate pe piele. Dacă nu pot fi folosite tratamente alternative, medicamentul trebuie utilizat numai după evaluare medicală, sub supravegherea atentă a medicului dumneavoastră, pentru a observa reacțiile adverse la corticosteroizi.
- *Buprenorfină/naloxonă, metadonă* (medicamente pentru a trata dependența de opiacee)
- *Salmeterol* (medicament pentru a trata astmul bronșic)
- *Artemeter/lumefantrină* (o combinație de medicamente pentru tratamentul malariei)
- *Dasatinib, irinotecan, nilotinib, vinblastină, vincristină* (medicamente pentru tratamentul cancerului)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (pentru disfuncția erectilă sau pentru tratamentul unei afecțiuni cardio-pulmonare numită hipertensiune arterială pulmonară)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C)
- *Fentanil, oxicodonă, tramadol* (pentru tratamentul durerii).
- *Fesoterodină, solifenacin* (pentru tratamentul tulburărilor urologice).

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande efectuarea de analize de sânge suplimentare și poate fi necesară modificarea dozelor altor medicamente, deoarece fie efectul terapeutic al acestora sau al Symtuza, fie reacțiile adverse pot fi influențate atunci când sunt combinate. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- *Dabigatran etexilat, edoxaban, warfarină* (pentru a reduce coagularea sângelui)
- *Alfentanil* (calmant puternic și cu acțiune rapidă, administrat injectabil, utilizat pentru intervenții chirurgicale)
- *Carvedilol, metoprolol, timolol* (pentru afecțiuni cardiace)
- *Digoxină* (pentru tratamentul anumitor afecțiuni cardiace)
- *Clarithromicină* (antibiotic)
- *Clotrimazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol* (pentru tratarea infecțiilor fungice). *Voriconazol* se administrează numai după evaluare medicală.

- *Atorvastatină, fluvastatină, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină* (pentru a reduce concentrațiile colesterolului din sânge). Poate crește riscul de leziuni ale țesutului muscular. Medicul dumneavoastră va evalua care schemă terapeutică de reducere a valorilor colesterolului este cea mai bună pentru situația dumneavoastră specifică.
- *Rifabutină* (împotriva infecțiilor bacteriene)
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (pentru disfuncția erectilă sau pentru tratamentul unei afecțiuni cardio-pulmonare numită hipertensiune arterială pulmonară)
- *Amitriptilină, desipramină, imipramină, nortriptilină, paroxetină, sertralină, trazodonă* (pentru tratamentul depresiei și anxietății)
- *Perfenazină, risperidonă, tioridazină* (medicamente folosite în psihiatrie)
- *Ciclosporină, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (pentru suprimarea sistemului imunitar), deoarece efectul terapeutic sau reacțiile adverse ale acestor medicamente pot fi crescute.
- *Colchicină* (împotriva gutei). Dacă aveți probleme renale sau hepatice vedeți secțiunea „**Nu combinați Symtuza cu niciunul dintre următoarele medicamente**”.
- *Buspironă, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam* atunci când sunt utilizate sub formă injectabilă (medicamente pentru tratamentul tulburărilor de somn sau al anxietății)
- *Metformină* (pentru tratamentul diabetului de tip 2).

Aceasta **nu** este o listă completă de medicamente. Informați-l pe medicul dumneavoastră cu privire la **toate** medicamentele pe care le luați.

Sarcina și alăptarea

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Femeile gravide nu trebuie să ia Symtuza.

Din cauza potențialului de reacții adverse la sugarii alăptați, femeile aflate în tratament cu Symtuza nu trebuie să alăpteze.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Symtuza poate cauza amețeli. Nu folosiți utilaje și nu conduceți vehicule dacă vă simțiți amețit după ce ați luat Symtuza.

Symtuza conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Symtuza

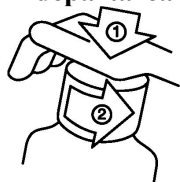
Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Toza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care au o greutate corporală de cel puțin 40 kg este de un comprimat o dată pe zi în timpul mesei.

Trebuie să luați Symtuza în fiecare zi și întotdeauna **cu alimente**. Trebuie să mâncați o masă sau o gustare în interval de 30 de minute înainte de a lua Symtuza. Felul alimentelor nu este important.

- Comprimatul nu trebuie zdrobit, ci trebuie înghițit întreg. Comprimatul poate fi luat cu o băutură, cum ar fi apa, laptele sau orice băutură nutritivă. Luați Symtuza în jurul aceleiași ore, în fiecare zi.

Îndepărtarea capacului cu sistem de închidere securizat pentru copii



Flaconul de plastic este prevăzut cu un capac cu sistem de închidere securizat pentru copii și trebuie deschis după cum urmează:

- Apăsați capacul de plastic, cu filet, în timp ce îl rotiți în sens invers acelor de ceasornic.
- Îndepărtați capacul deșurubat.

Dacă luați mai mult Symtuza decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat serviciu de urgență pentru recomandări. Păstrați flaconul cu comprimate la dumneavoastră, pentru a putea arăta ceea ce ați luat.

Dacă uitați să luați Symtuza

Este important să nu uitați nicio doză de Symtuza.

Dacă totuși uitați să luați o doză:

- **Dacă observați în decurs de 12 ore** de la momentul la care luați de obicei Symtuza, trebuie să luați comprimatul imediat, cu alimente. Apoi luați doza următoare, la ora obișnuită.
- **Dacă observați după ce au trecut 12 ore sau mai mult** de la momentul la care luați de obicei Symtuza nu mai luați doza omisă și luați următoarele doze cu alimente, la orele obișnuite. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă prezentați vărsături în mai puțin de o oră după ce ați luat medicamentul, trebuie să luați o altă doză de Symtuza, cu alimente, cât mai rapid posibil. Dacă prezentați vărsături la mai mult de o oră după ce ați luat medicamentul, nu este nevoie să luați o altă doză de Symtuza până la următoarea doză programată.

Dacă nu sunteți sigur(ă) cum trebuie să procedați, dacă uitați să luați o doză sau dacă vomitați, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu întrerupeți tratamentul cu Symtuza fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră

Medicamentele anti-HIV vă pot face să vă simțiți mai bine. Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu întrerupeți tratamentul cu Symtuza. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă rezerva dumneavoastră de Symtuza începe să scadă, mergeți să mai luați medicament de la medicul dumneavoastră sau farmacist. Acest lucru este foarte important, deoarece cantitatea de virus poate să crească dacă tratamentul este întrerupt chiar și numai pentru o perioadă scurtă de timp. Este posibil ca astfel boala să devină mai dificil de tratat.

Dacă aveți atât infecție cu HIV cât și hepatită B, este foarte important să nu încetați să luați Symtuza fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este posibil să fie nevoie să faceți analize de sânge timp de câteva luni după întreruperea tratamentului cu Symtuza. La unii pacienți cu boală hepatică avansată sau ciroză, întreruperea tratamentului poate duce la agravarea hepatitei, care vă poate pune în pericol viața.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră despre simptome noi sau neobișnuite apărute după încetarea tratamentului, mai ales simptome pe care le considerați asociate cu hepatita B.

Dacă aveți oricare alte întrebări cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse.

Au fost raportate probleme hepatice care pot fi ocazional grave. Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă analize de sânge înainte de inițierea tratamentului cu Symtuza. Dacă aveți hepatită cronică B sau C, medicul dumneavoastră trebuie să vă verifice mai des analizele de sânge, pentru că prezentați un risc crescut de a dezvolta afecțiuni hepatice. Discutați cu medicul dumneavoastră despre semnele și simptomele afecțiunilor hepatice. Acestea pot include îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, urină de culoare închisă (de culoarea ceaiului), scaune de culoare deschisă (activitate intestinală), greață, vărsături, pierdere a poftei de mâncare, sau durere sub formă de crampe sau durere și disconfort în partea dreaptă a corpului, sub coaste.

Erupțiile trecătoare pe piele pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți tratați cu Symtuza. Deși cele mai multe erupții pe piele sunt ușoare și dispar după un timp odată cu continuarea tratamentului, uneori o erupție pe piele poate fi gravă sau poate pune viața în pericol. Este important să discutați cu medicul dumneavoastră dacă apare o erupție pe piele. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cum să abordați simptomele sau dacă tratamentul cu Symtuza trebuie întrerupt.

Alte reacții adverse severe, observate până la 1 pacient din 10, au fost diabet zaharat, valori crescute de lipide în sânge și simptome de infecție. Inflamația pancreasului (pancreatită) a fost raportată la 1 pacient din 100.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- dureri de cap
- diaree
- erupție trecătoare pe piele.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- număr mic de celule roșii în sânge (anemie)
- reacții alergice, precum urticarie, mâncărime
- scădere a poftei de mâncare (anorexie)
- vise anormale
- vărsături, durere sau balonare la nivel abdominal, indigestie, flatulență (vânturi)
- valori anormale la rezultatele analizelor de sânge, precum unele teste renale. Medicul dumneavoastră vă va explica aceste lucruri.
- amețală
- durere la nivelul articulațiilor
- durere musculară, crampe musculare sau slăbiciune musculară
- slăbiciune
- oboseală (fatigabilitate)
- greață.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- umflare severă la nivelul pielii și altor țesuturi (cel mai frecvent la nivelul buzelor sau ochilor)
- simptome ale infecției sau ale unor tulburări autoimune (sindrom inflamator de reconstituire imună)
- creștere în volum a sânilor
- osteonecroză (leziune osoasă cauzată de pierderea aportului de sânge către os)
- valori anormale ale rezultatelor analizelor de sânge, cum sunt unele teste pentru pancreas. Medicul dumneavoastră vă va explica aceste lucruri.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- reacție numită DRESS [erupție severă pe piele, care poate fi însoțită de febră, oboseală, umflare a feței sau a ganglionilor limfatici, creștere a numărului de eozinofile (un tip de celule albe din sânge), efecte la nivelul ficatului, rinichilor sau plămânilor].
 - erupție cutanată severă cu vezicule și descuamare a pielii, în special în la nivelul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (sindromul Stevens-Johnson)
- prezența de cristale de darunavir la nivelul rinichilor, cu afectare renală consecutivă

Reacții adverse cu frecvență necunoscută: aceste erupții pot deveni grave și pot pune viața în pericol:

- erupție cutanată cu vezicule și descumare a pielii pe majoritatea suprafeței corpului
- erupție cutanată roșiatică, cu umflături de mici dimensiuni umplute cu puroi, care se pot răspândi pe corp, uneori însoțită de febră

Unele reacții adverse sunt tipice pentru medicamentele anti-HIV similare cu Symtuza. Acestea sunt:

- creștere a glicemiei sau agravare a diabetului zaharat
- dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune. În rare ocazii aceste tulburări musculare au fost grave
- sindromul inflamator de reconstituire imună. În cazul unora dintre pacienții cu infecție HIV avansată (SIDA) și cu antecedente de infecții oportuniste (infecții neobișnuite cauzate de slăbirea sistemului imunitar), la scurt timp după inițierea tratamentului pentru HIV, inclusiv cu Symtuza, pot să apară semne și simptome de inflamație cauzate de infecțiile anterioare. În plus față de infecțiile oportuniste, de asemenea, pot să apară tulburări autoimune (afecțiuni care apar atunci când sistemul imunitar atacă țesuturi sănătoase din organism) după începerea tratamentului infecției cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.

În timpul tratamentului pentru infecția cu HIV poate surveni o creștere a greutateii corporale și a nivelului de lipide din sânge, precum și a glicemiei. Acest lucru este parțial legat de îmbunătățirea stilului de viață și a sănătății, iar în cazul lipidelor din sânge, uneori este legat de administrarea medicamentelor pentru tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru a identifica aceste schimbări.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Symtuza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon menționată după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se utiliza după 6 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. **Păstrați flaconul bine închis.**

Comprimatele pot fi păstrate în afara recipientului original timp de până la 7 zile și trebuie aruncate după acel moment dacă nu au fost utilizate. Comprimatele depozitate în afara recipientului original nu trebuie introduse înapoi în recipient.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Symtuza

Substanțele active sunt darunavir, cobicistat, emtricitabină și tenofovir alafenamidă. Fiecare comprimat filmat (comprimat) conține darunavir 800 mg (sub formă de etanolat), cobicistat 150 mg, emtricitabină 200 mg și tenofovir alafenamidă 10 mg (sub formă de fumarat).

Celelalte componente sunt*Nucleul comprimatului:*

Nucleul comprimatului conține croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, celuloză microcristalină și dioxid de siliciu coloidal. (vezi punctul 2 “Symtuza conține sodiu”)

Filmul comprimatului:

Filmul comprimatului conține polietilenglicol (macrogol), polivinil alcool (parțial hidrolizat), talc, dioxid de titan (E171) și oxid galben de fer (E172).

Cum arată Symtuza și conținutul ambalajului

Comprimate filmate de culoare galbenă până la gălbui-maronie, sub formă de capsulă, inscripționate cu „8121” pe o față și cu „JG” pe cealaltă față.

Symtuza este ambalat în flacoane cu 30 de comprimate (cu un desicant din gel de siliciu care trebuie păstrat în flacon pentru a ajuta la protecția comprimatelor). Desicantul din gel de siliciu este ambalat într-un săculeț sau pliculeț separat și nu trebuie înghițit.

Comprimatele de Symtuza sunt disponibile în ambalaje care conțin un flacon sau trei flacoane per cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.