

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир (darunavir) (като етанолат), 150 mg кобицистат (cobicistat), 200 mg емтрицитабин (emtricitabine) и 10 mg тенофовир алафенамид (tenofovir alafenamide) (като фумарат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Жълта до жълтеникаво-кафява таблетка с форма на капсула, с размери 22 mm x 11 mm, с вдлъбнато релефно означение "8121" от едната страна и "JG" от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Symtuza е показан за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) при възрастни и юноши (на възраст 12 и повече години с телесно тегло най-малко 40 kg).

Употребата на Symtuza трябва да се определя от изследване на генотипа (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV-1 инфекция.

#### Дозировка

Препоръчителната схема на прилагане при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с тегло най-малко 40 kg е една таблетка веднъж дневно, приемана с храна.

#### *Пациенти, нелекувани досега с антиретровирусна терапия (ART)*

Препоръчителната доза е една филмирана таблетка Symtuza веднъж дневно с храна.

#### *Пациенти, лекувани преди това с ART*

Схемата на лечение с една филмирана таблетка Symtuza веднъж дневно с храна може да се използва при пациенти с предишна експозиция на антиретровирусни лекарствени продукти, но без резистентност към дарунавир, свързана с мутации (DRV-RAMs)\*, и които имат плазмена HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетки  $\geq 100$  клетки  $\times 10^6/l$  (вж. точка 5.1).

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

#### *Съвет при пропуснати дози*

Ако се пропусне доза от Symtuza в рамките на 12 часа от времето, по което обикновено се приема, пациентите трябва да се инструктират да приемат предписаната доза Symtuza с храна възможно най-скоро. Ако пропускането на дозата се установи след повече от 12 часа от времето, по което обикновено се приема, тя не трябва да се приема и пациентът трябва да продължи с обичайната схема на прилагане.

В случай че пациент повърне в рамките на 1 час след приема на лекарствения продукт, възможно най-скоро трябва да се вземе друга доза с храна. Ако пациент повърне след повече от 1 час от приема на лекарствения продукт, пациентът не трябва да взема друга доза Symtuza до следващата доза по обичайната схема.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Има ограничена информация при тази популация и поради това Symtuza трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата на Symtuza при пациенти с леко (Child -Pugh клас А) или умерено (Child -Pugh клас В) чернодробно увреждане, но Symtuza трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти, тъй като компонентите на Symtuza дарунавир и кобицистат се метаболизират от чернодробната система.

Symtuza не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child -Pugh клас С), поради това Symtuza не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата на Symtuza при пациенти със скорост на гломерулна филтрация (eGFR)  $\geq 30$  ml/min, изчислена по формулата на Cockcroft-Gault (eGFR<sub>CG</sub>).

Symtuza не трябва да се започва при пациенти с eGFR<sub>CG</sub>  $< 30$  ml/min, тъй като липсват данни относно употребата на Symtuza при тази популация (вж. точки 5.1 и 5.2).

Symtuza трябва да се преустанови при пациенти с eGFR<sub>CG</sub>, която спадне под 30 ml/min по време на лечение (вж. точки 5.1 и 5.2).

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Symtuza при деца на възраст от 3-11 години или с тегло  $< 40$  kg все още не са установени. Липсват данни.

Symtuza не трябва да се прилага при деца на възраст под 3 години поради съображения за безопасност (вж. точки 4.4 и 5.3).

##### *Бременност и след раждане*

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg (две от съставките на Symtuza) по време на бременност води до ниска експозиция на дарунавир (вж. точки 4.4 и 5.2). Затова терапия със Symtuza не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия със Symtuza, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.4 и 4.6).

#### Начин на приложение

Symtuza трябва да се приема перорално веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2). Таблетката не трябва да се разтрошава.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко (Child-Pugh клас С) чернодробно увреждане.

Едновременното приложение със силни индуктори на CYP3A като изброените по-долу лекарствени продукти поради възможността за загуба на терапевтичен ефект (вж. точка 4.5):

- карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин

- рифампицин
- лопинавир/ритонавир
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Едновременното приложение с лекарствените продукти изброени по-долу поради възможността за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции (вж. точка 4.5):

- алфузозин
- амиодарон, дронедарон, ивабрадин, хинидин, ранолазин
- колхицин, когато се използва при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (вж. точка 4.5)
- рифампицин
- производни на ергоалкалоидите (напр. дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергоновин)
- дапоксетин
- домперидон
- налоксегол
- пимозид, кветиапин, сертиндол, луразидон (вж. точка 4.5)
- елбасвир/гразопревир
- триазолам, мидазолам, приложен перорално (за предупрежденията при парентерално прилаган мидазолам вж. точка 4.5)
- силденафил - когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония, аванафил
- симвастатин, ловастатин и ломитапид (вж. точка 4.5)
- дабигатран, тикагрелор

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Въпреки че е доказано, че ефективното вирусно потискане с ART значително намалява риска от предаване по полов път, не може да се изключи остатъчен риск. Трябва да се предприемат предпазни мерки за предотвратяване на предаването в съответствие с националните указания.

##### Пациенти, лекувани с ART

Symtuza не трябва да се използва при пациенти, лекувани преди това с една или повече DRV-RAMs (вж. точка 5.1) или с HIV-1 РНК  $\geq 100,000$  копия/ml или брой на CD4+ клетки  $< 100$  клетки  $\times 10^6/l$ .

##### Бременност

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg по време на втория и третия триместър води до ниска експозиция на дарунавир, с намаляване нивата на  $C_{min}$  с около 90% (вж. точка 5.2). Нивото на кобицистат намалява и е възможно да не бъде постигната достатъчна степен на потенциране. Значително понижена експозиция на дарунавир може да доведе до вирусологичен неуспех и повишен риск от предаване на HIV инфекцията от майката на детето. Затова терапия със Symtuza не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия със Symtuza, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.2 и 4.6).

##### Пациенти, коинфектирани с HIV и с вируса на хепатит В или С

Пациентите с хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусна терапия, са с повишен риск от тежки и потенциално летални чернодробни нежелани реакции.

Безопасността и ефикасността на Symtuza при пациенти, коинфектирани с HIV-1 и с вируса на хепатит С (HCV), не са установени. Тенофовир алафенамид е активен срещу вируса на хепатит В (HBV).

В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит С, моля направете справка със съответната Кратка характеристика на продукта за тези лекарствени продукти.

Преустановяването на терапията със Symtuza при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, може да бъде свързано с тежки остри екзацербации на хепатита. Пациентите, коинфектирани с HIV и HBV, които преустановят Symtuza, трябва да бъдат проследявани внимателно както клинично, така и лабораторно, в продължение на най-малко няколко месеца след спиране на лечението. Ако е подходящо, може да бъде необходимо да се започне терапия за хепатит В. При пациентите с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва преустановяване на лечението, тъй като обострянето на хепатита след лечението може да доведе до чернодробна декомпенсация.

Symtuza не трябва да се прилага съпътстващо с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир дизопротоксил (напр. фумарат, фосфат или сукцинат), ламивудин или адефовир дипивоксил, използвани за лечение на HBV инфекция.

#### Митохондриална дисфункция

Доказано е *in vitro* и *in vivo*, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози предизвикват различна степен на митохондриално увреждане. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, с експозиция *in utero* и/или постнатално на нуклеозидни аналози. Основните съобщавани нежелани реакции са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са преходни. Съобщават се някои неврологични нарушения с късно начало (повишен мускулен тонус, конвулсии, абнормно поведение). Дали неврологичните нарушения са преходни или трайни понастоящем е неизвестно. Всяко дете, с експозиция *in utero* на нуклеозидни и нуклеотидни аналози, дори HIV отрицателни деца, трябва да бъдат клинично и лабораторно проследявани и трябва да се изследват напълно за евентуална митохондриална дисфункция в случай на съответни признаци или симптоми. Тези находки не засягат актуалните национални препоръки за употреба на антиретровирусна терапия при бременни жени за предотвратяване на вертикалното предаване на HIV.

#### Старческа възраст

Тъй като има ограничена информация за употребата на Symtuza при пациенти на възраст 65 и повече години, необходимо е повишено внимание, което се налага поради по-голямата честота на намалена чернодробна функция и на съпътстващо заболяване или друга терапия (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Хепатотоксичност

Съобщава се за хепатит (напр. остър хепатит, цитолитичен хепатит), предизвикан от лечението с дарунавир/ритонавир. По време на програмата за клинично разработване на дарунавир/ритонавир (N = 3063) хепатит се съобщава при 0,5% от пациентите, получаващи комбинирана антиретровирусна терапия с дарунавир/ритонавир. Пациентите с вече съществуваща чернодробна дисфункция, включително хроничен хепатит В или С, са изложени на повишен риск от отклонения на чернодробната функция, включително тежки и потенциално летални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля направете справка със съответната продуктова информация на тези лекарствени продукти.

Трябва да се направят подходящи лабораторни изследвания, преди да се започне терапия със Symtuza, като пациентите трябва да се проследяват и по време на лечението. Трябва да се има предвид засилено проследяване на AST/ALT при пациенти с подлежащ хроничен хепатит, цироза или при пациенти с повишение на трансaminaзите преди лечението, особено по време на първите няколко месеца на лечение със Symtuza.

Ако има данни за нова или влошаваща се чернодробна дисфункция (включително клинично значимо повишение на чернодробните ензими и/или симптоми като умора, анорексия, гадене, жълтеница, тъмна урина, чувствителност на черния дроб, хепатомегалия) при пациенти, използващи Symtuza, трябва да се има предвид незабавно прекъсване или преустановяване на лечението (вж. точка 5.3).

### Нефротоксичност

Не може да се изключи потенциален риск от нефротоксичност, произтичащ от хронична експозиция на ниски нива на тенофовир поради приложение на тенофовир алафенамид (вж. точка 5.3). Препоръчва се бъбречната функция да се оценява при всички пациенти преди или при започване на лечение със Symtuza, както и да се проследява по време на лечението при всички пациенти съгласно клиничната практика. При пациенти, които показват клинично значимо намаление на бъбречната функция или данни за проксимална бъбречна тубулопатия, трябва да се обмисли прекратяване на Symtuza.

### Бъбречно увреждане

Доказано е, че кобицистат понижава изчисления креатининов клирънс поради инхибиране на тубулната секреция на креатинина. Този ефект върху серумния креатинин, водещ до понижаване на изчисления креатининов клирънс, трябва да се има предвид, когато Symtuza се прилага на пациенти, при които изчисленият креатининов клирънс е използван за определяне на някои аспекти на лечението, включително коригиране на дозите на едновременно прилаганите лекарствени продукти. За повече информация вижте Кратката характеристика на продукта на кобицистат.

### Пациенти със съпътстващи заболявания

#### *Чернодробно увреждане*

Безопасността и ефикасността на Symtuza или неговите компоненти не са установени при пациенти с тежки подлежащи чернодробни нарушения. Поради това, Symtuza е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради повишение на плазмените концентрации на свободния дарунавир, Symtuza трябва да се използва внимателно при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

#### *Пациенти с хемофилия*

Има съобщения за засилено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартроза при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с HIV PIs. При някои пациенти е прилаган допълнителен фактор VIII. В повече от половината съобщени случаи, лечението с HIV PIs е продължено или е подновено, ако е било прекъснато. Предполага се съществуването на причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на действие не е ясен. Поради това, пациентите с хемофилия трябва да са уведомени за вероятността от засилено кървене.

### Тежки кожни реакции

По време на програмата за клинично разработване на дарунавир/ритонавир (N = 3063) тежки кожни реакции, които може да се съпътстват с треска и/или повишение на трансaminaзите, се съобщават при 0,4% от пациентите. Рядко (< 0,1%) се съобщава за DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms/лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми) и синдром на Stevens-Johnson, а по време на постмаркетинговия опит се съобщава за токсична епидермална некролиза и остра генерализирана екзантематозна пустулоза. Приложението на Symtuza трябва да се преустанови незабавно, ако се развият признаци или симптоми на тежки кожни реакции. Те може да включват, но не се ограничават до тежък обрив или обрив придружен от треска, общо неразположение, умора, болки в мускулите или ставите, мехури, лезии в устната кухина, конюнктивит, хепатит и/или еозинофилия.

### Алергия към сулфонамиди

Дарунавир съдържа сулфонамидна група. Symtuza трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известна алергия към сулфонамиди.

### Тегло и метаболитни показатели

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи повишаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени могат да бъдат отчасти свързани с контрола на заболяването и начина на живот. За липидите в някои случаи има данни за ефект от лечението, докато за наддаването на тегло няма солидни доказателства, които да го свързват с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта трябва да се направи

справка с утвърдените указания за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват както е клинично подходящо.

#### Остеонекроза

Въпреки че се счита, че етиологията е многофакторна (включително употреба на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), случаи на остеоонекроза се съобщават най-вече при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (combination antiretroviral therapy, CART). Пациентите трябва да се съветват да търсят медицинска помощ, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднено движение.

#### Възпалителен синдром на имунна реконституция (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)

При HIV инфектирани пациенти, лекувани с CART, се съобщава за IRIS. При HIV инфектирани пациенти с тежък имуноен дефицит по време на започване на CART може да възникне възпалителна реакция спрямо безсимптомни или остатъчни опортюнистични патогени и да се стигне до сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено такива реакции се наблюдават в рамките на първите седмици или месеци от започване на CART. Съответните примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (преди известен като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да се оценяват и да се започне лечение, когато е необходимо. Освен това, в клиничните изпитвания с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, е наблюдавано реактивиране на herpes simplex и herpes zoster.

Съобщава се също и за автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит), настъпващи в условията на IRIS. Съобщеното време до началото обаче варира повече и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.8).

#### Опортюнистични инфекции

Пациентите, получаващи Symtuza или някаква друга антиретровирусна терапия, може да продължат да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекция и поради това трябва да останат под стриктно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със заболявания, свързани с HIV.

#### Взаимодействия с лекарствени продукти

##### *Едновременно приложение на други лекарствени продукти*

Symtuza е показан за употреба като цялостна схема на лечение на HIV-1 инфекция и не трябва да се прилага с други антиретровирусни продукти (вж. точка 4.5). Symtuza не трябва да се прилага съпътстващо с лекарствени продукти, налагащи фармакокинетично подсилване с ритонавир или кобицистат. Symtuza не трябва да се прилага съпътстващо с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил (като фумарат, фосфат или сукцинат), ламивудин или адефовир дипивоксил, използвани за лечение на HBV инфекция.

#### Педиатрична популация

Symtuza не трябва да се прилага при деца на възраст под 3 години (вж. точки 4.2 и 5.3).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5   Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействия със Symtuza. Взаимодействията, установени в проучванията с отделните компоненти на Symtuza, т.е. с дарунавир (в комбинация с ниска доза ритонавир), кобицистат, емтрицитабин или тенофовир алафенамид, определят взаимодействията, които може да възникнат със Symtuza.

Symtuza съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### Дарунавир и кобицистат

Дарунавир е инхибитор на CYP3A, слаб инхибитор на CYP2D6 и инхибитор на P-gp. Въз основа на механизма си на действие кобицистат е инхибитор на CYP3A и слаб инхибитор на CYP2D6. Кобицистат инхибира транспортерите р-гликопротеин (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 и OATP1B3. Едновременното приложение на кобицистат с лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери, може да доведе до повишени плазмени концентрации на едновременно прилаганите лекарствени продукти. Не се очаква кобицистат да инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19. Не се очаква кобицистат да индуцира CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 или P-gp (MDR1).

Едновременното приложение на Symtuza с лекарствени продукти, метаболизиращи главно от CYP3A, може да доведе до повишена системна експозиция на такива лекарствени продукти, което би могло да повиши или удължи техния терапевтичен ефект и нежеланите реакции. Поради това Symtuza не трябва да се комбинира с лекарствени продукти, клирънсът на които е силно зависим от CYP3A и при които повишената системна експозиция е свързана със сериозни и/или животозастрашаващи събития (тесен терапевтичен индекс) (вж. точка 4.3 или таблицата по-долу).

Едновременното приложение на Symtuza с лекарствени продукти, които имат активен(и) метаболит(и), образуван(и) чрез CYP3A, може да доведе до понижени плазмени концентрации на тези активни метаболити, което може да доведе до загуба на терапевтичния им ефект. Тези взаимодействия са описани в таблицата на взаимодействията по-долу.

Дарунавир и кобицистат се метаболизират от CYP3A. Може да се очаква, че лекарствени продукти, които индуцират активността на CYP3A, могат да повишат клирънса на дарунавир и кобицистат, което води до понижени плазмени концентрации на дарунавир и кобицистат (напр. ефавиренц, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, рифапентин, рифабутин, жълт кантарион) (вж. точка 4.3 и таблицата на взаимодействията по-долу).

Едновременното приложение на Symtuza с други лекарствени продукти, които инхибират CYP3A, може да намали клирънса на дарунавир и кобицистат и може да доведе до повишени плазмени концентрации на дарунавир и кобицистат (напр. азолови антимикотични средства като клотримазол). Тези взаимодействия са описани в таблицата на взаимодействията по-долу.

За разлика от ритонавир, кобицистат не е индуктор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1. При преминаване от ритонавир като фармакокинетичен енансер към тази схема на лечение с кобицистат, е необходимо повишено внимание през първите две седмици на лечение със Symtuza, особено ако дозите на съпътстващо прилаганите лекарствени продукти са титрирани или коригирани по време на употребата на ритонавир.

#### Емтрицитабин

Проучвания *in vitro* и клиничните проучвания на фармакокинетичните взаимодействия показват, че потенциалът за CYP-медирано взаимодействие, включващи емтрицитабин с други лекарствени продукти, е нисък.

Емтрицитабин не инхибира реакцията на глюкурониране на неспецифичен UGT субстрат *in vitro*. Едновременното приложение на емтрицитабин с лекарствени продукти, които се елиминират чрез активна тубулна секреция, може да повиши концентрациите на емтрицитабин и/или на едновременно прилагания лекарствен продукт. Лекарствените продукти, които понижават бъбречната функция, може да повишат концентрациите на емтрицитабин.



### Тенофовир алафенамид

Тенофовир алафенамид се транспортира от Р-гликопротеин (Р-gp) и от протеина на резистентност към рака на гърдата (BCRP). Лекарствените продукти, които силно повлияват активността на Р-gp и BCRP, може да доведат до промени в абсорбцията на тенофовир алафенамид. Очаква се лекарствени продукти, които индуцират активността на Р-gp (напр. рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенобарбитал), да понижат абсорбцията на тенофовир алафенамид, водещо до понижаване на плазмената концентрация на тенофовир алафенамид. Това може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на тенофовир алафенамид и развитие на резистентност. Очаква се едновременното приложение на тенофовир алафенамид с други лекарствени продукти, които инхибират Р-gp (напр. кобицистат, ритонавир, циклоспорин), да повиши абсорбцията и плазмената концентрация на тенофовир алафенамид. Не е известно дали едновременното приложение на тенофовир алафенамид и инхибитори на ксантин оксидазата (напр. фебуксостат) може да повиши системната експозиция на тенофовир.

Тенофовир алафенамид не е инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 *in vitro*. Той не е инхибитор на CYP3A4 *in vivo*. Тенофовир алафенамид е субстрат на OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro*. Разпределението на тенофовир алафенамид в организма може да бъде повлияно от активността на OATP1B1 и OATP1B3.

### Таблица на взаимодействията

Очакваните взаимодействия между Symtuza с потенциално съпътстващо прилагани лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 по-долу и се основават на проучвания, проведени с компонентите на Symtuza като отделни средства или в комбинация, или са потенциални взаимодействия, които може да възникнат.

Клинични изпитвания за взаимодействие с компонентите на Symtuza са провеждани само при възрастни.

Профилът на взаимодействие на дарунавир зависи от това дали са използвани ритонавир или кобицистат като фармакокинетичен енансер. Поради това, може да има различни препоръки за едновременната употреба на дарунавир с други лекарства. За допълнителна информация вижте информацията за предписване на дарунавир.

Списъкът с примери на взаимодействия по-долу не е изчерпателен и следователно трябва да се направи справка с продуктова информация на всеки лекарствен продукт, който се прилага едновременно със Symtuza, за информация, свързана с пътя на метаболизиране, пътищата на взаимодействие, потенциалните рискове и специфичните действия, които трябва да се предприемат по отношение на едновременното приложение.

<b>Таблица 1: Взаимодействия между отделните компоненти на Symtuza и други лекарствени продукти</b>		
<b>ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪКИ ЗА ДОЗИРАНЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ</b>		
<b>Примери на лекарствени продукти по терапевтични области</b>	<b>Взаимодействие</b>	<b>Препоръки относно едновременното приложение</b>
<b>АЛФА АДРЕНОРЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
Алфузозин	Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши концентрациите на алфузозин (инхибиране на CYP3A4)	Съпътстващата употреба на Symtuza с алфузозин е противопоказана (вж. точка 4.3).

<b>АНЕСТЕТИЦИ</b>		
Алфентанил	Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на алфентанил.	Съпътстващата употреба със Symtuza може да наложи понижение на дозата на алфентанил и изисква проследяване за рискове от продължителна или късна респираторна депресия.
<b>АНТИАЦИДНИ СРЕДСТВА</b>		
Алуминиев/магнезиев хидроксид Калциев карбонат	Въз основа на теоретични съображения не се очакват механистични взаимодействия.	Symtuza и антиацидни средства може да се използват едновременно без коригиране на дозата.
<b>АНТИСТЕНОКАРДНИ/АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА</b>		
Дизопирамид Флекаинид Мексилетин Пропафенон Лидокаин (за системно приложение)	Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на тези антиаритмични средства. (инхибиране на CYP3A)	Необходимо е повишено внимание и се препоръчва по възможност проследяване на концентрацията при тези антиаритмични средства, когато се прилагат едновременно със Symtuza.
Амиодарон Дронедарон Ивабрадин Хинидин Ранолазин		Едновременното приложение на амиодарон, дронедарон, ивабрадин, хинидин или ранолазин и Symtuza е противопоказано (вж. точка 4.3).
Дигоксин	Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на дигоксин. (инхибиране на Р-гликопротеин)	Препоръчва се първоначално да се прилага възможно най-ниската доза дигоксин при пациенти, лекувани със Symtuza. Дозата на дигоксин трябва внимателно да се титрира, за да се получи желания клиничен ефект, като се оценява общото клинично състояние на пациента.
<b>АНТИБИОТИЦИ</b>		
Кларитромицин	Въз основа на теоретични съображения се очаква кларитромицин да повиши плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат. (инхибиране на CYP3A) Концентрациите на кларитромицин може да се повишат при едновременно приложение с DRV/COBI. (инхибиране на CYP3A)	Необходимо е внимание, когато кларитромицин се комбинира със Symtuza.  При пациенти с бъбречно увреждане трябва да се направи справка с Кратката характеристика на продукта на кларитромицин за препоръчителната доза.
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ/ ИНХИБИТОРИ НА ТРОМБОЦИТНАТА АГРЕГАЦИЯ</b>		
Апиксабан  Едоксабан Ривароксабан	Въз основа на теоретични съображения, едновременното приложение на DRV/COBI с тези антикоагуланти може да повиши концентрациите на антикоагулантите, което може да доведе до повишен риск от кръвене. (инхибиране на CYP3A и/или Р-гликопротеин)	Едновременното приложение на Symtuza и тези антикоагуланти не се препоръчва.

Дабигатран Тикагрелор	Въз основа на теоретични съображения, едновременното приложение на DRV/COBI с дабигатран или тикагрелор може да повиши концентрациите на антикоагуланта. (инхибиране на CYP3A и/или P-гликопротеин).	Едновременното приложение на Symtuza с дабигатран или тикагрелор е противопоказано (вж. точка 4.3).
Клопидогрел	Въз основа на теоретични съображения, едновременното приложение на DRV/COBI с клопидогрел се очаква да понижи плазмената концентрация на активния метаболит на клопидогрел, което може да намали антитромбоцитната му активност.	Едновременното приложение на Symtuza и клопидогрел не се препоръчва.  Препоръчва се употребата на други инхибитори на тромбоцитната агрегация, които не се повлияват от инхибиране или индукция на CYP (напр. прасугрел).
Варфарин	Въз основа на теоретични съображения, DRV/COBI може да промени плазмените концентрации на варфарин.	Препоръчва се да се проследява международното нормализирано съотношение (INR), когато варфарин се прилага едновременно със Symtuza.
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Въз основа на теоретични съображения се очаква тези антиконвулсанти да понижат плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат и/или тенофовир алафенамид. (индукция на CYP3A и/или P-gp).	Едновременното приложение на Symtuza и тези антиконвулсанти е противопоказано (вж. точка 4.3).
Окскарбазепин		Едновременното приложение на Symtuza с окскарбазепин не се препоръчва. Трябва да се имат предвид алтернативни антиконвулсанти.
Клоназепам	Въз основа на теоретични съображения се очаква Symtuza да повиши концентрациите на клоназепам (инхибиране на CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато Symtuza се прилага едновременно с клоназепам.
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
Билкови добавки Жълт кантарион	Въз основа на теоретични съображения се очаква жълтият кантарион да понижи плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат и/или тенофовир алафенамид. (индукция на CYP3A и/или P-gp)	Едновременното приложение на жълт кантарион и Symtuza е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пароксетин Сертралин	Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на тези антидепресанти. (инхибиране на CYP2D6 и/или CYP3A) Прецизни данни с дарунавир, подсилен с ритонавир, обаче показват понижаване на плазмените концентрации на тези антидепресанти (неизвестен механизъм); това може да бъде специфично за ритонавир.	Ако тези антидепресанти трябва да се използват със Symtuza се препоръчва клинично проследяване, като може да се наложи коригиране на дозата на антидепресанта.
Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на тези антидепресанти. (инхибиране на CYP2D6 и/или CYP3A)	
<b>АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА</b>		
Метформин	Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на метформин. (инхибиране на MATE1)	Препоръчва се внимателно клинично проследяване и коригиране на дозата на метформин при пациенти, които приемат Symtuza.
<b>АНТИЕМЕТИЦИ</b>		
Домперидон	Не е проучено.	Едновременното приложение на домперидон със Symtuza е противопоказано.
<b>АНТИМИКОТИЧНИ СРЕДСТВА</b>		
Клотримазол Флуконазол Итраконазол	Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на тези антимикотични средства, а плазмените концентрации на дарунавир, кобицистат и/или тенофовир алафенамид може да се повишат от антимикотичните средства. (инхибиране на CYP3A и/или P-gp)	Необходимо е внимание и се препоръчва клинично проследяване.
Изавуконазол Позаконазол		Когато е необходимо едновременно приложение, дневната доза на итраконазол не трябва да надхвърля 200 mg.
Вориконазол	Концентрациите на вориконазол може да се повишат или понижат при едновременно приложение с DRV/COBI.	Вориконазол не трябва да се комбинира със Symtuza, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдава употребата на вориконазол.

<b>АНТИПОДАГРОЗНИ ЛЕКАРСТВА</b>		
Колхицин	Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на колхицин. (инхибиране на СУР3А и/или на Р-гликопротеин)	Ако е необходимо лечение със Symtuza се препоръчва намаление на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция. Комбинацията на колхицин и Symtuza е противопоказана при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).
<b>АНТИМАЛАРИЙНИ СРЕДСТВА</b>		
Артемедер/Лумефантрин	Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на лумефантрин. (инхибиране на СУР3А)	Symtuza и артемедер/лумефантрин може да се използват без коригиране на дозата. Поради повишението на експозицията на лумефантрин обаче, комбинацията трябва да се използва внимателно.
<b>АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА</b>		
Рифампицин	Въз основа на теоретични съображения се очаква рифампицин да понижи плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат и/или тенофовир алафенамид. (индукция на СУР3А и/или Р-gp)	Комбинацията на рифампицин и Symtuza е противопоказана (вж. точка 4.3).

<p>Рифабутин Рифапентин</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква тези антимикобактериални средства да понижат плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат и/или тенофовир алафенамид. (индукция на CYP3A и/или P-gp)</p>	<p>Едновременното приложение на Symtuza с рифабутин и рифапентин не се препоръчва. Ако е необходимо комбинирането им, препоръчителната доза на рифабутин е 150 mg 3 пъти седмично в определени дни (например понеделник-сряда-петък). Необходимо е по-стриктно проследяване за нежелани реакции, свързани с рифабутин, включително неутропения и увеит, поради очаквано повишение на експозицията на рифабутин. Допълнителното намаление на дозата на рифабутин не е проучвано. Трябва да се помни, че приложението два пъти седмично на 150 mg може да не осигури оптимална експозиция на рифабутин, като това води до риск от резистентност към рифампицин и неуспех на лечението. Трябва да се вземат предвид официалните указания за подходящо лечение на туберкулоза при HIV инфектирани пациенти.</p> <p>Тази препоръка е различна от дарунавир, подсилен с ритонавир. Консултирайте се с Кратката характеристика на продукта на дарунавир за допълнителни подробности.</p>
<p><b>АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ СРЕДСТВА</b></p>		
<p>Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин</p> <p>Еверолимус Иринотекан</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на тези антинеопластични средства. (инхибиране на CYP3A)</p>	<p>Концентрациите на тези лекарствени продукти може да се повишат, когато се прилагат едновременно със Symtuza, което води до потенциал за повишен брой нежелани събития, обикновено свързани с тези лекарствени продукти. Необходимо е внимание когато се комбинира едно от тези антинеопластични средства със Symtuza.</p> <p>Съпътстваща употреба на еверолимус или иринотекан и Symtuza не се препоръчва.</p>

<b>АНТИПСИХОТИЦИ/НЕВРОЛЕПТИЦИ</b>		
<p>Перфеназин Рисперидон Тиоридазин</p> <p>Луразидон Пимозид Кветиапин Сертиндол</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на тези невролептици. (инхибиране на CYP3A, CYP2D6 и/или на P-gp)</p>	<p>Препоръчва се клинично проследяване, когато Symtuza се прилага едновременно с перфеназин, рисперидон или тиоридазин. При тези невролептици трябва да се има предвид намаляване на дозата на невролептика след едновременно приложение със Symtuza.</p> <p>Комбинацията на луразидон, пимозид, кветиапин или сертиндол и Symtuza е противопоказана (вж. точка 4.3).</p>
<b>β-БЛОКЕРИ</b>		
<p>Карведилол Метопролол Тимолол</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на тези бета-блокери. (инхибиране на CYP2D6)</p>	<p>Препоръчва се клинично проследяване, когато Symtuza се прилага едновременно с бета-блокери, като трябва да се помисли за по-ниска доза на бета-блокера.</p>
<b>БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ</b>		
<p>Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на тези блокери на калциевите канали. (инхибиране на CYP3A)</p>	<p>Препоръчва се клинично проследяване, когато Symtuza се прилага едновременно с тези лекарствени продукти.</p>
<b>КОРТИКОСТЕРОИДИ</b>		
<p>Кортикостероиди, метаболитизиращи предимно чрез CYP3A (включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на тези кортикостероиди. (инхибиране на CYP3A)</p>	<p>Съпътстващата употреба на Symtuza и кортикостероиди (всички пътища на въвеждане), които се метаболитизират чрез CYP3A, може да повиши риска от развитие на системни ефекти на кортикостероидите, включително синдром на Cushing и надбъбречна супресия.</p> <p>Не се препоръчва едновременно прилагане с кортикостероиди, които се метаболитизират чрез CYP3A, освен ако потенциалната полза за пациента не превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни кортикостероидни ефекти.</p> <p>Трябва да се обмисли употребата на алтернативни кортикостероиди, които са по-слабо зависими от CYP3A метаболизма, напр. беклометазон, особено за дългосрочна употреба.</p>

Дексаметазон (за системно приложение)	Въз основа на теоретични съображения се очаква дексаметазон (за системно приложение), да понижи плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат. (индукция на CYP3A)	Дексаметазон за системно приложение трябва да се използва внимателно, когато се комбинира със Symtuza.
<b>АНТАГОНИСТИ НА ЕНДОТЕЛИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ</b>		
Бозентан	Въз основа на теоретични съображения се очаква бозентан да понижи плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат. (индукция на CYP3A) Очаква се Symtuza да повиши плазмените концентрации на бозентан. (инхибиране на CYP3A)	Едновременно приложение на Symtuza и бозентан не се препоръчва.
<b>ПРОИЗВОДНИ НА ЕРГОАЛКАЛОИДИТЕ</b>		
напр. Дихидроерготамин Ергометрин Ерготамин Метилергоновин	Въз основа на теоретични съображения, DRV/COBI може да повиши експозицията на производните на ергоалкалоидите.	Едновременното приложение на Symtuza и производни на ергоалкалоидите е противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА С ДИРЕКТНО ДЕЙСТВИЕ СРЕЩУ ВИРУСА НА ХЕПАТИТ С (HCV)</b>		
<b>Инхибитори на NS3-4A</b>		
Елбасвир/гразопревир	Въз основа на теоретични съображения Symtuza може да повиши експозицията на гразопревир. (инхибиране на OATP1B и CYP3A)	Съпътстващата употреба на Symtuza с елбасвир/гразопревир е противопоказана (вж. точка 4.3).
Глекапревир/пибрентазвир	Въз основа на теоретични съображения DRV/COBI може да повиши експозицията на глекапревир и пибрентазвир. (P-gp, BCRP и/или OATP1B1/3 инхибиране)	Не се препоръчва Symtuza да се прилага едновременно с глекапревир/пибрентазвир.
Даклатасвир Ледипасвир Софосбувир	Въз основа на теоретични съображения не се очакват взаимодействия от клинично значение.	Symtuza и софосбувир, софосбувир/ледипасвир или даклатасвир могат да се използват едновременно без коригиране на дозата
<b>Растителни продукти</b>		
Жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Въз основа на теоретични съображения, жълт кантарион може значително да понижи експозициите на DRV/COBI (индукция на CYP3A4) и на TAF. (индукция на P-gp)	Съпътстващата употреба на Symtuza с тези лекарства е противопоказана (вж. точка 4.3).



<b>ИНХИБИТОРИ НА HMG CO-A РЕДУКТАЗАТА</b>		
Аторвастатин Флувастатин Питавастатин Правастатин Розувастатин	Аторвастатин (10 mg веднъж дневно): аторвастатин AUC ↑ 290% аторвастатин C <sub>max</sub> ↑ 319% аторвастатин C <sub>min</sub> ND  Розувастатин (10 mg веднъж дневно): розувастатин AUC ↑ 93% розувастатин C <sub>max</sub> ↑ 277% розувастатин C <sub>min</sub> ND  Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на флувастатин, питавастатин, правастатин, ловастатин и симвастатин. (инхибиране на CYP3A и/или на транспорта)	Съпътстващата употребата на инхибитор на HMG CoA редуктазата и Symtuza може да повиши плазмените концентрации на липидопонижаващото средство, което може да доведе до нежелани реакции като миопатия. Когато е необходимо приложение на инхибитори на HMG CoA редуктазата и Symtuza се препоръчва да се започне с най-ниската доза и да се титрира до желания клиничен ефект, като се проследява безопасността.  Съпътстващата употреба на Symtuza с ловастатин и симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3).
Ловастатин Симвастатин		
<b>ДРУГИ ЛИПИДОМОДИФИЦИРАЩИ СРЕДСТВА</b>		
Ломитапид	Въз основа на теоретични съображения се очаква Symtuza да повиши експозицията на ломитапид при едновременно приложение. (инхибиране на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3)
<b>АНТАГОНИСТИ НА H<sub>2</sub>-РЕЦЕПТОРИТЕ</b>		
Циметидин Фамотидин Низатидин Ранитидин	Въз основа на теоретични съображения не се очакват механистични взаимодействия.	Symtuza може да се прилага едновременно с антагонисти на H <sub>2</sub> -рецепторите без коригиране на дозата.
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на тези имunosупресори. (инхибиране на CYP3A) Очаква се едновременното приложение на циклоспорин да повиши плазмените концентрации на тенофовир алафенамид. (инхибиране на P-gp)	При едновременно приложение със Symtuza трябва да се проследява концентрацията на имunosупресора.  Съпътстващата употреба на еверолимус и Symtuza не се препоръчва.
Еверолимус		
<b>ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ</b>		
Салметерол	Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на салметерол. (инхибиране на CYP3A)	Съпътстващата употреба на салметерол и Symtuza не се препоръчва. Комбинацията може да доведе до повишен риск от сърдечно-съдови нежелани събития на салметерол, включително удължаване на QT интервала, сърцебиене и синусова тахикардия.

<b>НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ/ЛЕЧЕНИЕ НА ОПИОИДНА ЗАВИСИМОСТ</b>		
Бупренорфин/налуксон	Въз основа на теоретични съображения, DRV/COBI може да повиши плазмените концентрации на бупренорфин и/или норбупренорфин.	При едновременно прилагане със Symtuza може да не бъде необходимо коригиране на дозата на бупренорфин, но се препоръчва внимателно клинично проследяване за признаци на опиатна токсичност.
Метадон	Въз основа на теоретични съображения, DRV/COBI може да повиши плазмените концентрации на метадон.  При дарунавир, подсилен с ритонавир, е наблюдавано слабо понижение на плазмените концентрации на метадон. Консултирайте се с Кратката характеристика на продукта на дарунавир за допълнителни подробности.	Не се очаква коригиране на дозата на метадон, когато се започва едновременно приложение със Symtuza. Препоръчва се клинично проследяване, тъй като при някои пациенти може да бъде необходимо коригиране на поддържаща терапия.
Фентанил Оксикодон Трамадол	Въз основа на теоретични съображения, DRV/COBI може да повиши плазмените концентрации на тези аналгетици. (инхибиране на CYP2D6 и/или на CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато Symtuza се прилага едновременно с тези аналгетици.
<b>КОНТРАЦЕПТИВИ НА БАЗАТА НА ЕСТРОГЕНИ</b>		
Дроспиренон етинилестрадиол (3 mg/0,02 mg веднъж дневно)	дроспиренон AUC ↑ 58% дроспиренон C <sub>max</sub> ↑ 15% дроспиренон C <sub>min</sub> ND	Препоръчват се алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки, когато контрацептиви на базата на естрогени се прилагат едновременно със Symtuza. Пациентките, използващи естрогени като хормонозаместителна терапия, трябва да се проследяват клинично за признаци на естрогенов дефицит. Когато Symtuza се прилага едновременно с продукти, съдържащи дроспиренон, се препоръчва клинично проследяване поради потенциал за хиперкалиемия.
Етинил естрадиол	етинил естрадиол AUC ↓ 30% етинил естрадиол C <sub>max</sub> ↓ 14% етинил естрадиол C <sub>min</sub> ND	
Норетиндрон	Въз основа на теоретични съображения, DRV/COBI може да промени плазмените концентрации на норетиндрон.	
<b>ОПИОИДНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
Налуксегол	Не е проучено.	Едновременното приложение на Symtuza и налуксегол е противопоказано.

<b>ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗАТА ТИП 5 (PDE-5)</b>		
<p>За лечение на еректилна дисфункция</p> <p>Силденафил Тадалафил Варденафил</p> <p>Аванафил</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на тези инхибитори на PDE-5. (инхибиране на CYP3A)</p>	<p>Трябва да се внимава при съпътстващата употреба на инхибитори на PDE-5 със Symtuza за лечение на еректилна дисфункция. Ако има показания за съпътстваща употреба на Symtuza със силденафил, варденафил или тадалафил, се препоръчва силденафил в единична доза, ненадхвърляща 25 mg за 48 часа, варденафил в единична доза, ненадхвърляща 2,5 mg за 72 часа, или тадалафил в единична доза, не надхвърляща 10 mg за 72 часа.</p> <p>Комбинацията на аванафил и Symtuza е противопоказана (вж. точка 4.3).</p>
<p>За лечение на белодробна артериална хипертония</p> <p>Силденафил Тадалафил</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на тези инхибитори на PDE-5. (инхибиране на CYP3A)</p>	<p>Безопасна и ефективна доза на силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония при едновременно приложение със Symtuza не е установена. Съществува повишен потенциал за нежелани събития, свързани със силденафил (включително зрителни нарушения, хипотония, продължителна ерекция и синкоп). Поради това едновременното приложение на Symtuza и силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония е противопоказано (вж. точка 4.3).</p> <p>Едновременното приложение на тадалафил със Symtuza за лечение на белодробна артериална хипертония не се препоръчва.</p>
<b>ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА</b>		
<p>Дексланзопразол Езомепразол Ланзопразол Омепразол Пантопразол Рабепразол</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения, не се очакват механистични взаимодействия.</p>	<p>Symtuza може да се прилага едновременно с инхибитори на протонната помпа без коригиране на дозата.</p>

<b>СЕДАТИВНИ/СЪНОТВОРНИ СРЕДСТВА</b>		
<p>Буспирон Клоразепат Диазепам Естазолам Флуразепам Мидазолам (за парентерално приложение) Золпидем</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква DRV/COBI да повиши плазмените концентрации на тези седативни/сънотворни средства. (инхибиране на CYP3A)</p>	<p>Препоръчва се клинично проследяване, когато Symtuza се прилага едновременно с тези седативни/сънотворни средства и трябва да се помисли за пониска доза на седативното/сънотворното средство.</p> <p>Symtuza трябва да се използва внимателно при едновременно парентерално приложение на мидазолам.</p> <p>Ако Symtuza се прилага едновременно с парентерален мидазолам, това трябва да се прави в интензивно отделение или при подобни условия, които осигуряват стриктно клинично проследяване и подходящо лечение в случай на респираторна депресия и/или продължително седиране. Трябва да се помисли за коригиране на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от единична доза мидазолам.</p> <p>Едновременното перорално приложение на мидазолам или триазолам и Symtuza е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
<p>Мидазолам (за перорално приложение) Триазолам</p>		
<b>ЛЕЧЕНИЕ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННА ЕЯКУЛАЦИЯ</b>		
<p>Дапоксетин</p>	<p>Не е проучено.</p>	<p>Едновременното приложение на Symtuza с дапоксетин е противопоказано.</p>
<b>УРОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ</b>		
<p>Фезотеродин Солифенацин</p>	<p>Не е проучено.</p>	<p>Да се прилага с повишено внимание. Да се проследява за нежелани реакции по отношение на фезотеродин и солифенацин. Може да е необходимо понижаване на дозата на фезотеродин и солифенацин.</p>

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на Symtuza при бременни жени. Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на дарунавир, кобицистат или тенофовир алафенамид. Голям обем данни за бременни жени (за изхода от над 1000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност, свързана с емтрицитабин.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти на дарунавир или емтрицитабин, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти на кобицистат или тенофовир алафенамид, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лечението с дарунавир/кобицистат (две от съставките на Symtuza) по време на бременност води до ниска експозиция на дарунавир (вж. точка 5.2), което може да бъде свързано с повишен риск от неуспех на лечението и повишен риск от предаване на HIV на детето. Затова лечение със Symtuza не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия със Symtuza, трябва да преминават на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Кърмене

Емтрицитабин се екскретира в кърмата. Не е известно дали дарунавир, кобицистат, или тенофовир алафенамид се екскретират в кърмата. Проучванията при животни показват, че дарунавир, кобицистат и тенофовир се екскретират в млякото.

Поради потенциала за предаване на HIV и потенциала за нежелани реакции при естествено хранените кърмачета, майките трябва да се инструктират да не кърмят, ако получават Symtuza.

#### Фертилитет

Липсват данни относно ефекта на дарунавир, кобицистат, емтрицитабин или тенофовир алафенамид върху фертилитета при хора. Няма ефект върху чифтосването или фертилитета при животни (вж. точка 5.3). Въз основа на проучвания при животни, не се очаква ефект на Symtuza върху репродуктивността или фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Symtuza повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да са информирани, че когато се лекуват със Symtuza, може да възникне замаяност (вж. точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на Symtuza се основава на данни от едно рандомизирано, двойносляпо, сравнително клинично изпитване фаза 2, GS-US-299-0102 (N= 103 на дарунавир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид [D/C/F/TAF]), данни от 2 клинични изпитвания фаза 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N= 362 на D/C/F/TAF) и TMC114IFD3013 (EMERALD, N= 763 на D/C/F/TAF), и на всички налични данни от клиничните изпитвания и постмаркетинговото наблюдение на неговите компоненти. Тъй като Symtuza съдържа дарунавир, кобицистат, емтрицитабин и тенофовир алафенамид, може да се очакват нежеланите реакции, свързани с всяко от отделните съединения.

Най-честите (> 5%) нежелани реакции, съобщавани при нелекувани досега пациенти в проучването фаза 2 (GS-US-299-0102) и фаза 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, анализ на Седмица 96), са диария (22,6%), главоболие (13,1%), обрив (12,7%), гадене (9,7%), умора (8,0%) и коремна болка (5,8%).

Най-честите (> 5%) нежелани реакции, съобщавани при потиснати, лекувани преди това пациенти (EMERALD Проучване TMC114IFD3013, анализ на Седмица 96), са диария (10,5%), главоболие (10,4%), артралгия (7,7%), коремна болка (7,5%), умора (5,9%) и обрив (5,1%).

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас (СОК) и категория по честота в Таблица 2. Категориите по честота са определени както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести

( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 2**

Системо-органен клас по MedDRA Категория честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
чести	анемия
<i>Нарушения на имунната система</i>	
чести	(лекарствена) свръхчувствителност
нечести	възпалителен синдром при имунно възстановяване
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
чести	захарен диабет, анорексия, хиперхолестеролемия, повишени липопротеини с ниска плътност, хипертриглицеридемия, хиперлипидемия, дислипидемия
нечести	хипергликемия
<i>Психични нарушения</i>	
чести	ярки сънища
<i>Нарушения на нервната система</i>	
много чести	главоболие
чести	замаяност
<i>Стомашино-чревни нарушения</i>	
много чести	диария
чести	повръщане, гадене, коремна болка, раздуване на корема, диспепсия, метеоризъм
нечести	остър панкреатит, повишени панкреатични ензими
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
чести	повишени чернодробни ензими
нечести	остър хепатит <sup>a</sup> , цитолитичен хепатит <sup>a</sup>
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
много чести	обрив (включително макуларен, макулопапуларен, папуларен, еритематозен, сърбящ обрив, генерализиран обрив и алергичен дерматит)
чести	сърбеж, уртикария
нечести	ангиоедем
редки	лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми <sup>a</sup> , синдром на Stevens-Johnson <sup>a</sup>
с неизвестна честота	токсична епидермална некролиза <sup>a</sup> , остра генерализирана екзантематозна пустулоза <sup>a</sup>

<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
чести	артралгия, миалгия
нечести	остеонекроза
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
нечести	гинекомастия <sup>a</sup>
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
чести	астения, умора
<i>Изследвания</i>	
чести	повишен креатинин в кръвта

<sup>a</sup> Допълнителни нежелани реакции, наблюдавани само с дарунавир/ритонавир в други клинични изпитвания или при постмаркетинговия опит

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Обрив*

Обривът е честа нежелана реакция при пациенти, лекувани с дарунавир. Обривът е предимно лек до умерен, често възникващ в рамките на първите четири седмици на лечение и отзвучаващ при продължаване на приложението (вж. точка 4.4). В клиничните изпитвания фаза 2/3 за лечение на нелекувани досега пациенти 12,7% (59/465) от пациентите, получаващи Symtuza, са получили обрив (повечето степен 1), 1,5% (7/465) от пациентите са преустановили лечението поради обрив, от които един поради обрив и свръхчувствителност. В клиничното изпитване фаза 3 при потиснати, лекувани преди това пациенти (EMERALD Проучване TMC114IFD3013) 5,1% (39/763) от пациентите, получаващи Symtuza, са получили обрив (повечето степен 1), никой не е преустановил лечението поради обрив.

#### *Метаболитни показатели*

Теглото и нивата на липидите и глюкозата в кръвта може да се повишат по време на антиретровирусната терапия (вж. точка 4.4).

В клиничното изпитване фаза 3 на Symtuza при нелекувани досега пациенти се наблюдават повишения спрямо изходните стойности на липидните показатели на гладно общ холестерол, директен холестерол в липопротеини с ниска плътност (LDL) и липопротеини с висока плътност (HDL) и триглицериди на Седмица 48 и 96 (вж. Таблица 3). Медианата на повишението спрямо изходно ниво е по-голяма в групата с D/C/F/TAF в сравнение с групата с DRV/кобицистат (COBI) +F/тенофовир дизопроксил фумарат (TDF) на Седмица 48.

**Таблица 3**

Липиден показател	Медиана на изходно ниво	Повишаване на медианата от изходно ниво на		
		Седмица 48 D/C/F/TAF	Седмица 48 D/C + F/TDF	Седмица 96* D/C/F/TAF
Общ холестерол (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL холестерол (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL холестерол (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Триглицериди (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 за всичките 4 липидни показателя при сравняване на D/C/F/TAF спрямо D/C + F/TDF на Седмица 48

\* Няма данни за сравнителното лекарство след Седмица 48

#### *Нарушения на мускулно-скелетната система*

Повишена креатин фосфокиназа (СРК), миалгия, миозит и рядко рабдомиолиза се съобщават при употребата на HIV протеазни инхибитори, особено в комбинация с NRTIs.

### *Остеонекроза*

Съобщават се случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с общоизвестни рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на CART. Честотата е неизвестна (вж. точка 4.4).

### *Възпалителен синдром при имунно възстановяване*

При HIV инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит по времето на CART може да възникне възпалителна реакция към безсимптомни или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщават се също автоимунни нарушения (като болестта на Graves и автоимунен хепатит). Съобщаваното време до началото обаче варира много и тези събития може да възникнат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

### *Кървене при пациенти с хемофилия*

Има съобщения за повишено спонтанно кървене при пациенти с хемофилия, получаващи антиретровирусни протеазни инхибитори (вж. точка 4.4).

### *Понижаване на изчисления креатининов клирънс*

Кобицистат повишава серумния креатинин поради инхибиране на тубулната секреция на креатинина, без да засяга бъбречната гломерулна функция, оценена, например, с помощта на Цистатин С (Cyst C) като маркер за филтрация.

В клиничното изпитване фаза 3 на Symtuza при нелекувани досега пациенти повишения на серумния креатинин и понижения на  $eGFR_{CG}$  настъпват при първата оценка в хода на лечението (Седмица 2) и остават стабилни до 96 седмици. На Седмица 48 промените спрямо изходно ниво са по-малки при D/C/F/TAF отколкото при D/C+F/TDF. Медианата на промяната на  $eGFR_{CG}$  е  $-5,5$  ml/min при D/C/F/TAF и  $-12,0$  ml/min при D/C+F/TDF ( $p < 0.001$ ). Когато се използва Cyst C като маркер за филтрация, медианата на промените на изчислената скорост на гломерулна филтрация, изчислена с помощта на формулата CKD-EPI ( $eGFR_{CKD-EPI}^{CystC}$ ), са съответно  $4,0$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> и  $1,6$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> ( $p = 0,001$ ). На Седмица 96 медианата на промяната на  $eGFR_{CG}$  е  $-5,2$  ml/min при D/C/F/TAF. Като се използва Cyst C като маркер на филтрацията, медианата на промяната на изчислената скорост на гломерулна филтрация, изчислена с помощта на формулата CKD-EPI ( $eGFR_{CKD-EPI}^{CystC}$ ) ( $N = 22$ ), е  $+4,4$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> при D/C/F/TAF.

### Педиатрична популация

Безопасността на Symtuza при педиатрични пациенти не е изследвана. Безопасността на компонентите на Symtuza обаче е оценена в клиничното изпитване TMC114-C230 ( $N = 12$ ) за дарунавир с ритонавир и GS-US-292-0106 ( $N = 50$ ) за комбинация с фиксирана доза, съдържаща елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин и тенофовир алафенамид. Данните от тези проучвания показват, че общият профил на безопасност на компонентите на Symtuza при педиатрични пациенти на възраст 12 до < 18 години с тегло най-малко 40 kg е подобен на профила, наблюдаван при възрастната популация (вж. точка 5.1).

### Други специални популации

#### *Пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В и/или хепатит С*

Има ограничена информация за употребата на компонентите на Symtuza при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В и/или С.

Сред 1 968 лекувани преди това пациенти, получаващи дарунавир едновременно с ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, 236 пациенти са коинфектирани с хепатит В или С. При едновременно инфектираните пациенти вероятността да имат повишение на чернодробните трансминази на изходно ниво и в хода на лечението е по-голяма отколкото при болните без хроничен вирусен хепатит. Безопасността на емтрицитабин и тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир и кобицистат като комбинирана таблетка с фиксирани дози е оценена при приблизително 70 пациенти, коинфектирани с HIV/HBV, получаващи лечение за HIV в едно открито клинично изпитване (GS-US-292-1249). Въз основа на този ограничен опит



профилът на безопасност на емтрицитабин/тенофовир алафенамид при пациенти с коинфекция с HIV/HBV е подобен на профила при пациенти с моноинфекция с HIV-1 (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Опитът с остро предозиране със Symtuza при хора е ограничен. Ако настъпи предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за признаци на токсичност (вж. точка 4.8).

Няма специфичен антидот при предозиране със Symtuza. Лечението на предозирането със Symtuza се състои от общи поддържащи мерки, включващи проследяване на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

Тъй като дарунавир и кобицистат се свързват с плазмените протеини във висока степен, малко вероятно е те да се отстранят в значителна степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Емтрицитабин може да се отстрани чрез хемодиализа, която отстранява приблизително 30% от дозата на емтрицитабин за период на диализа от 3 часа, започнала в рамките на 1,5 часа от приложението на емтрицитабин. Тенофовир се отстранява ефективно чрез хемодиализа с коефициент на екстракция от приблизително 54%. Не е известно дали емтрицитабин или тенофовир могат да се отстранят чрез перитонеална диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, антивирусни средства за лечение на HIV инфекция, комбинации, АТС код: J05AR22

#### Механизъм на действие

Дарунавир е инхибитор на димеризацията и на каталитичната активност на HIV-1 протеазата ( $K_D$  от  $4,5 \times 10^{-12}M$ ). Той селективно инхибира разцепването на кодираните Gag-Pol полипротеини на HIV в инфектираните от вируса клетки, като по този начин предотвратява образуването на зрели инфекциозни частици на вируса.

Кобицистат е инхибитор на подсемейството CYP3A на цитохром P450. Инхибирането на CYP3A-медиацияния метаболизъм от кобицистат повишава системната експозиция на субстрати на CYP3A като дарунавир, чиято бионаличност е ограничена и полуживотът е скъсен поради CYP3A-зависим метаболизъм.

Емтрицитабин е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NRTI) и нуклеозиден аналог на 2'-дезокситидин. Емтрицитабин се фосфорилира от клетъчните ензими като образува емтрицитабин трифосфат. Емтрицитабин трифосфат инхибира репликацията на HIV посредством инкорпориране във вирусната ДНК чрез обратната транскриптаза (RT) на HIV, което води до прекъсване на ДНК веригата.

Тенофовир алафенамид е нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза (NtRTI) и фосфоноамидатно предлекарство на тенофовир (аналог на 2'-дезоксиаденозин монофосфат). Тенофовир алафенамид прониква в клетките и поради повишена плазмена стабилност и вътреклетъчно активиране посредством хидролиза от катеписин А, тенофовир алафенамид по-

ефективно от тенофовир дизопроксил концентрира тенофовир в мононуклеарните клетки от периферната кръв (РВМС) (включително лимфоцитите и други HIV таргетни клетки) и в макрофагите. Впоследствие тенофовир се фосфорилира вътреклетъчно до фармакологично активния метаболит тенофовир дифосфат. Тенофовир дифосфат инхибира репликацията на HIV посредством инкорпориране във вирусната ДНК чрез HIV RT, което води до прекъсване на ДНК веригата.

#### Антивирусна активност *in vitro*

Дарунавир, емтрицитабин и тенофовир алафенамид показват адитивни до синергични антивирусни ефекти в клетъчни култури при проучванията с комбинация от две лекарства.

Дарунавир показва активност срещу лабораторни щамове и клинични изолати на HIV-1 и лабораторни щамове на HIV-2 при остро инфектирани Т-клетъчни линии, човешки РВМС и човешки моноцити/макрофаги със стойности на медианата на EC<sub>50</sub>, вариращи от 1,2 до 8,5 nM (0,7 до 5,0 ng/ml). Дарунавир показва антивирусна активност *in vitro* срещу широк панел от HIV-1 група М (А, В, С, D, Е, F, G) и група О първични изолати със стойности на EC<sub>50</sub>, вариращи от < 0,1 до 4,3 nM. Тези стойности на EC<sub>50</sub> са доста под 50% от диапазона на концентрацията за клетъчна токсичност от 87 µM до > 100 µM.

Кобицистат не притежава измерима антивирусна активност срещу HIV-1 и не е антагонист на антивирусния ефект на дарунавир, емтрицитабин или тенофовир.

Антивирусната активност на емтрицитабин срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена на лимфобластодни клетъчни линии, клетъчна линия MAGI CCR5 и РВМС. Стойностите на EC<sub>50</sub> за емтрицитабин са в границите от 0,0013 до 0,64 µM. Емтрицитабин показва антивирусна активност в клетъчни култури срещу HIV-1 подтипове А, В, С, D, Е, F и G (стойностите на EC<sub>50</sub> варират от 0,007 до 0,075 µM) и показва щам-специфична активност срещу HIV-2 (стойностите на EC<sub>50</sub> варират от 0,007 до 1,5 µM).

Антивирусната активност на тенофовир алафенамид срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 подтип В е оценена на лимфобластодни клетъчни линии, РВМС, първични моноцитни/макрофагни клетки и CD4<sup>+</sup>-Т лимфоцити. Стойностите на EC<sub>50</sub> за тенофовир алафенамид са в границите от 2,0 до 14,7 nM. Тенофовир алафенамид показва антивирусна активност в клетъчни култури срещу всички HIV-1 групи (М, N и О), включително подтипове А, В, С, D, Е, F и G (стойностите на EC<sub>50</sub> варират от 0,10 до 12,0 nM) и показва щам-специфична активност срещу HIV-2 (стойностите на EC<sub>50</sub> варират от 0,91 до 2,63 nM).

#### Резистентност

Селекцията *in vitro* на вирус, резистентен на дарунавир, от див тип HIV-1, е продължителна (> 3 години). Селектираните вируси не могат да растат при наличие на концентрации на дарунавир над 400 nM. Вирусите, селектирани при тези условия и показващи намалена чувствителност към дарунавир (граница: 23-50 пъти), имат 2 до 4 аминокиселинни субституции в протеазния ген. Намалената чувствителност към дарунавир на селектираните вируси в експеримента не може да се обясни с появата на тези мутации в протеазата.

*In vivo*, мутациите, свързани с резистентността към дарунавир (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L или M, T74P, L76V, I84V и L89V) в HIV-1 протеазата, са получени от данни от клиничното изпитване при пациенти, лекувани с ART, всички от които са били лекувани с протеазен инхибитор.

Намалената чувствителност към емтрицитабин е свързана с M184V/I мутации в HIV-1 RT.

HIV-1 изолати с намалена чувствителност към тенофовир алафенамид експресират K65R мутация в HIV-1 RT. Освен това, K70E мутация е наблюдавана временно в HIV-1 RT. HIV-1 изолати с K65R мутация имат нискостепенна намалена чувствителност към абакавир, емтрицитабин, тенофовир и ламивудин.

*Настъпила резистентност при HIV-1 инфектирани, нелекувани досега и вирусологично потиснати пациенти*

За 96 седмици на лечение в проучванията фаза 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) при нелекувани досега пациенти и TMC114IFD3013 (EMERALD) при вирусологично потиснати, лекувани преди това пациенти, изследване за резистентност е извършено на проби от пациенти с вирусологичен неуспех, определен по протокола (PDVF), които имат HIV-1 РНК  $\geq 400$  копия/ml по време на неуспеха или в по-късните времеви точки. Настъпилата резистентност в групите със Symtuza е показана на Таблица 4. Няма наблюдавани мутации, свързани с резистентност към DRV, първични PI или TDF/TAF мутации.

**Таблица 4: Настъпила резистентност в клиничните изпитвания AMBER и EMERALD (Седмица 96)**

Проучване	Група на лечение	Участници, n	Участници с PDVF, n (%)	Участници с оценени за резистентност, n (%)	Участници с $\geq 1$ настъпила RAM, n (%)		
					Протеаза Първични PI/DRV	Обратна транскриптаза TDF/TAF	FTC
TMC114FD2HTX3001	Symtuza	362	15 (4,1)	9 (2,5)	0	0	1 (M184I/V) <sup>a</sup>
TMC114IFD3013	Symtuza	763	24 (3,1)	4 (0,5)	0	0	0
<b>Общо фаза 3</b>	<b>Symtuza</b>	<b>1 125</b>	<b>39 (3,5)</b>	<b>13 (1,2)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,1)</b>

<sup>a</sup> Наблюдавана на Седмица 36 M184M/I/V, придаваща резистентност към FTC. Този участник има K103N мутация при скринирането, показваща предадена NNRTI резистентност.

DRV = дарунавир; FTC = емтрицитабин; PDVF = вирусологичен неуспех, определен в протокола; PI = протеазен инхибитор; RAM = мутация, свързана с резистентност; TDF = тенофовир дизопроксил фумарат; TAF = тенофовир алафенамид

*Кръстосана резистентност при HIV-1 инфектирани, нелекувани и вирусологично потиснати пациенти*

Вирус, резистентен на емтрицитабин, с M184M/I/V мутация има кръстосана резистентност към ламивудин, но запазва чувствителност към абакавир, ставудин, тенофовир и зидовудин.

**Клинични данни**

*Нелекувани досега пациенти с HIV-1*

В двойнослепото клинично проучване фаза 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) нелекувани досега пациенти са рандомизирани за получаване на Symtuza (N = 362) или комбинирано лечение с комбинация от фиксирани дози дарунавир и кобицистат и комбинация от фиксирани дози емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат (F/TDF) (N = 363) веднъж дневно. Вирусологичният отговор е определен като  $< 50$  копия/ml при използване на подхода snapshot алгоритъм (вж. Таблица 5).

Медианата на възрастта при общо 725 пациенти е 34 години (граница 18-71), 88,3% са мъже, 83,2% са от бялата раса, 11,1% са чернокожи, 1,5% са от азиатски произход. Средната изходна стойност на плазмената HIV-1 РНК и медианата на изходния брой CD4+ клетки е съответно 4,48 log<sub>10</sub> копия/ml (SD = 0,61) и 453 x 10<sup>6</sup> клетки/l (граница 38 – 1 456 x 10<sup>6</sup> клетки/l).

Таблица 5: Вирусологични резултати в AMBER на Седмица 48 и 96 (snapshot алгоритъм на FDA)	Седмица 48		Седмица 96*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
<b>Вирусологичен отговор, %</b>			
<b>HIV-1 РНК <math>&lt; 50</math> копия/ml</b>	91,4%	88,4%	85,1%
Разлика в лечението <sup>a</sup>	2,7 (95% CI: -1,6; 7,1)		-
<b>Вирусологичен неуспех<sup>b</sup></b>	4,4%	3,3%	5,5%
HIV-1 РНК $\geq 50$ копия/ml	2,5%	2,5%	1,7%
Вирусологичен неуспех, водещ до преустановяване	0,3%	0	1,4% <sup>г</sup>

Изпитваното лекарство е преустановено поради други причини и последната налична стойност на HIV-1 РНК е $\geq 50$ копия/ml	1,7%	0,8%	2,5%
<b>Липса на вирусологични данни<sup>б</sup></b>	4,1%	8,3%	9,4%
<b>Причини</b>			
Клиничното изпитване е преустановено поради нежелано събитие или смърт	2,2%	4,4%	2,2%
Изпитваното лекарство е преустановено поради други причини и последната налична стойност на HIV-1 РНК е $\geq 50$ копия/ml	1,1%	2,5%	5,8%
Липсват данни по време на прозореца, но участието в изпитването продължава	0,8%	1,4%	1,4%
<b>Вирусологичен отговор (HIV-1-РНК &lt;50 копия/ml; snapshot анализ) по подгрупи, n/N (%)</b>			
<b>Възраст</b>			
<50 години	299/326 (91,7%)	293/331 (88,5%)	276/326 (84,7%)
$\geq 50$ години	32/36 (88,9%)	28/32 (87,5%)	32/36 (88,9%)
<b>Пол</b>			
Мъже	292/318 (91,8%)	289/322 (89,8%)	270/318 (84,9%)
Жени	39/44 (88,6%)	32/41 (78,0%)	38/44 (86,4%)
<b>Раса</b>			
Чернокожи	34/40 (85,0%)	34/40 (85,0%)	28/40 (70,0%)
Нечернокожи	281/305 (92,1%)	275/309 (89,0%)	266/305 (87,2%)
<b>Изходен вирусен товар</b>			
$\leq 100\ 000$ копия/ml	278/303 (91,7%)	265/293 (90,4%)	260/303 (85,8%)
$> 100\ 000$ копия/ml	53/59 (89,8%)	56/70 (80,0%)	48/59 (81,4%)
<b>Изходен брой CD4+ клетки</b>			
$< 200$ клетки/mm <sup>3</sup>	16/22 (72,7%)	25/29 (86,2%)	16/22 (72,7%)
$\geq 200$ клетки/mm <sup>3</sup>	315/340 (92,6%)	296/334 (88,6%)	292/340 (85,9%)
<b>Средна промяна на броя CD4+ клетките от изходното ниво</b>	188,7	173,8	228,8

<sup>а</sup> Въз основа на МН тест, коригиран по страти, където факторите за стратифициране са ниво на HIV-1 РНК ( $\leq 100\ 000$  или  $> 100\ 000$  копия/ml) и CD4+ клетки ( $< 200$  или  $\geq 200$  клетки/ $\mu$ l).

<sup>б</sup> Включва участници с HIV-1 РНК  $\geq 50$  копия/ml в прозореца на Седмица 48/96; лица, които са преустановили участието си рано поради липса или загуба на ефикасност според оценката на изследователя; лица, които са преустановили участието си поради причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса или загуба на ефикасност и по времето на преустановяване са имали HIV-1 РНК  $\geq 50$  копия/ml.

<sup>в</sup> Прозорец на Седмица 48: Ден 295 – Ден 378; прозорец на Седмица 96: Ден 631 – Ден 714

<sup>г</sup> Пет участници са преустановили участието си в проучването поради причини, свързани с ефикасността, според оценката на изследователя (решение на лекаря), от които 3 са с последна стойност на HIV-1 РНК  $< 50$  копия/ml по време на лечението.

\* Няма данни за сравнителното лекарство след Седмица 48

#### Промени в измерванията на костната минерална плътност

В проучването фаза 3 TMC114FD2HTX3001 при нелекувани досега пациенти Symtuza се свързва с липса или по-малко намаляване на костната минерална плътност (BMD) в сравнение с (DRV/COBI+F/TDF), измерено чрез DXA анализ на бедрото (процентна промяна на средната стойност на най-малките квадрати: 0,17% спр. -2,69%,  $p < 0,001$ ) и на лумбалния отдел на гръбначния стълб (процентна промяна на средната стойност на най-малките квадрати: -0,68% спр. -2,38%,  $p=0,004$ ) след 48 седмици на лечение. След 96 седмици на лечение със Symtuza процентът (95% CI) на промяната спрямо изходно ниво на BMD в областта на таза и гръбначния стълб е съответно: -0,26 (-0,96; 0,45) % и -0,93 (-1,82; -0,05) %.

#### Промени в измерванията на бъбречната функция

В проучванията при нелекувани досега пациенти Symtuza се свързва с по-слабо въздействие върху прогнозната скорост на гломерулна филтрация по метода на Cockcroft-Gault в сравнение с контролната група (DRV/COBI+F/TDF).

*Лекувани преди това пациенти с HIV-1*

Клиничното изпитване фаза 3 TMC114IFD3013 (EMERALD) оценява ефикасността на Symtuza при вирусологично потиснати (HIV-1 РНК под 50 копия/ml) пациенти, инфектирани с HIV-1. Пациентите са вирусологично потиснати в продължение на най-малко 2 месеца и имат повишение на вирусния товар над 50 HIV-1 РНК копия/ml не повече от веднъж през годината, предшестваща включването в изпитването. Позволено е включването в проучването на пациенти с предишен неуспех при лечение с която и да е ARV схема на лечение, несъдържаща дарунавир. Пациентите нямат анамнеза за вирусологичен неуспех при схеми на лечение на базата на дарунавир и нямат RAMs към дарунавир при наличие на исторически генотипи. Пациентите са били на стабилна ARV схема на лечение (в продължение на най-малко 6 месеца), състояща се от подсилен протеазен инхибитор [или дарунавир веднъж дневно, или атазанавир (и двата подсилени с ритонавир или кобицистат) или лопинавир с ритонавир], комбиниран с емтрицитабин и TDF. Те или са преминали към лечение със Symtuza (N = 763), или са продължили своята схема на лечение (N = 378) (рандомизирани 2:1). Медианата на възрастта на пациентите е 46 години (границы 19-78), 82% са мъже, 75,5% са от бялата раса, 20,9% са чернокожи, а 2,3% са от азиатски произход. Медианата на изходния брой CD4+ клетки е  $628 \times 10^6$  клетки/mm<sup>3</sup> (границы 111-1921  $\times 10^6$  клетки/mm<sup>3</sup>). Вирусологичните резултати на Седмица 48 и 96 в клиничното изпитване EMERALD са дадени в Таблица 6.

<b>Таблица 6: Вирусологични резултати на Седмица 48 и 96 в клиничното изпитване EMERALD</b>			
	<b>Седмица 48</b>		<b>Седмица 96*</b>
	<b>Symtuza</b> N = 763	<b>bPI+F/TDF</b> N = 378	<b>Symtuza</b> N = 763
<b>Кумулативен вирусологичен ребаунд, определен по протокола<sup>a</sup>, %</b>			
Честота на вирусологичен ребаунд, определен по протокола	2,5%	2,1%	3,1%
(95% CI) <sup>b</sup>	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Разлика в процентите	0,4 (95% CI: -1,5; 2,2)		-
<b>Резултати по snapshot алгоритъм на FDA</b>			
HIV-1 РНК <50 копия/ml	94,9%	93,7%	90,7%
<b>Вирусологичен неуспех<sup>b</sup></b>	<b>0,8%</b>	<b>0,5%</b>	<b>1,2%</b>
Разлика в леченията <sup>f</sup>	0,3 (95% CI: -0,7; 1,2)		-
HIV-1 РНК ≥50 копия/ml	0,5%	0,5%	0,7% <sup>e</sup>
Вирусологичен неуспех – водещ до преустановяване	0	0	0
Вирусологичен неуспех – преустановен поради друга причина, като последната налична стойност е HIV-1 РНК ≥50 копия/ml	0,3%	0	0,5%
<b>Липса на вирусологични данни<sup>d</sup></b>	<b>4,3%</b>	<b>5,8%</b>	<b>8,1%</b>
Причини			
Преустановен поради нежелано събитие или смърт	1,4%	1,1%	2,4%
Преустановен поради други причини	2,5%	4,2%	5,0%
Липсват данни по време на прозореца, но участието в изпитването продължава	0,4%	0,5%	0,8%
<b>Кумулативен вирусологичен ребаунд, определен по протокола, по подгрупи, %</b>			
<b>Възраст</b>			
<50 години	13/507 (2,6%)	7/252 (2,8%)	18/507 (3,6%)
≥50 години	6/256 (2,3%)	1/126 (0,8%)	6/256 (2,3%)
<b>Пол</b>			
Мъже	14/623 (2,2%)	7/313 (2,2%)	20/623 (3,2%)
Жени	5/140 (3,6%)	1/65 (1,5%)	4/140 (2,9%)
<b>Раса</b>			
Чернокожи	6/155 (3,9%)	1/82 (1,2%)	7/155 (4,5%)
Нечернокожи	13/597 (2,2%)	7/293 (2,4%)	17/597 (2,8%)
<b>Предишен ARV неуспех</b>			
0	16/647 (2,5%)	8/325 (2,5%)	19/647 (2,9%)
≥1	3/116 (2,6%)	0/53 (0%)	5/116 (4,3%)

- <sup>a</sup> 2 последователни измервания на HIV-1 РНК  $\geq 50$  копия/ml или в случай на преустановяване или в Седмица 48/96 по каквато и да е причина, (еднократно) HIV-1 РНК  $\geq 50$  копия/ml на изходно ниво (включено)
- <sup>б</sup> Двустранен Exact Clopper-Pearson 95% CI
- <sup>в</sup> Включени участници, които имат  $\geq 50$  копия/ml в прозореца на Седмица 48/96; лица, които са преустановили участието си рано поради липса или загуба на ефикасност според оценката на изследователя; лица, които са преустановили участието си поради причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса или загуба на ефикасност и по времето на преустановяване са имали вирусна стойност  $\geq 50$  копия/ml.
- <sup>г</sup> Въз основа на МН тест, коригиран по bPI при скринирането (ATV с rtv или COBI, DRV с rtv или COBI, LPV с rtv)
- <sup>д</sup> Прозорец на Седмица 48: Ден 295 – Ден 378; прозорец на Седмица 96: Ден 631 – Ден 714
- <sup>е</sup> При тези участници са наблюдавани следните стойности на вирусния товар на Седмица 96: 54 копия/ml, 78 копия/ml, 111 копия/ml, 152 копия/ml и 210 копия/ml.
- \* Няма данни за сравнителното лекарство след Седмица 48

### Педиатрична популация

Употребата на Symtuza при пациенти в юношеска възраст, нелекувани с ART, от 12 години до < 18 години и с тегло най-малко 40 kg се подкрепя от две клинични изпитвания при HIV-1 инфектирани педиатрични пациенти (TMC114-C230 и GS-US-292-0106). За повече подробности вижте информацията за предписване на дарунавир и емтрицитабин/тенофовир алафенамид.

Проведено е едно открито клинично изпитване фаза 2 (TMC114-C230) за оценка на фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на дарунавир с ниска доза ритонавир при 12 педиатрични HIV-1 инфектирани пациенти, нелекувани с ART, на възраст 12 до под 18 години и с тегло най-малко 40 kg. Тези пациенти получават дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно в комбинация с други антиретровирусни средства. Вирусологичният отговор е определен като понижение на вирусния товар на HIV-1 РНК в плазмата от най-малко 1,0 log<sub>10</sub> спрямо изходното ниво (вж. Таблица 7).

<b>Таблица 7: Вирусологичен резултат при нелекувани с ART юноши на Седмица 48 (TLOVR алгоритъм)</b>	
TMC114-C230	
Резултати на Седмица 48	Дарунавир/ритонавир (N = 12)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Медиана на промяната на процентна на CD4+ спрямо изходно ниво	14
Средна промяна в броя на CD4+ клетки спрямо изходно ниво <sup>б</sup>	221
$\geq 1,0$ log <sub>10</sub> понижение спрямо изходно ниво на вирусния товар в плазмата	100%

<sup>a</sup> Приписана стойност според алгоритъма TLOVR.

<sup>б</sup> При лицата, незавършили проучването, се отбелязва неуспех: при пациенти, които са прекъснали преждевременно, промяната е равна на 0.

В проучването GS-US-292-0106 ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир алафенамид са оценени в едно открито проучване, при което 50 инфектирани с HIV-1, нелекувани досега юноши получават емтрицитабин и тенофовир алафенамид (10 mg) с елвитегравир и кобицистат като комбинирана таблетка с фиксирани дози. Пациентите имат медиана на възрастта от 15 години (диапазон: 12-17), като 56% са жени, 12% са от азиатски произход, а 88% са чернокожи. На изходно ниво медианата на плазмената HIV-1 РНК е 4,7 log<sub>10</sub> копия/ml, медианата на броя на CD4+ клетки е 456 клетки/mm<sup>3</sup> (диапазон: 95-1 110), а медианата на CD4+ % е 23% (диапазон: 7-45%). Като цяло, 22% имат изходни стойности на плазмена HIV-1 РНК > 100 000 копия/ml. На 48 седмица 92% (46/50) постигат HIV-1 РНК < 50 копия/ml, подобно на степента на отговор в проучванията с нелекувани, инфектирани с HIV-1 възрастни. Средното повишение спрямо изходното ниво на броя на CD4+ клетки на Седмица 48 е 224 клетки/mm<sup>3</sup>. Не се установява настъпване на резистентност към E/C/F/TAF (елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид) до Седмица 48.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Symtuza в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на HIV-1 инфекция (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Бионаличността на всички компоненти на Symtuza е сравнима с тази, когато дарунавир 800 mg, кобицистат 150 mg и емтрицитабин/тенофовир алафенамид 200/10 mg са прилагани едновременно като отделни лекарствени форми. Биоеквивалентността е установена след приложение на единична доза след хранене при здрави лица (N = 96).

### Абсорбция

Абсолютната бионаличност на единична доза от 600 mg дарунавир самостоятелно е приблизително 37% и се повишава до приблизително 82% при наличие на 100 mg два пъти дневно ритонавир. Абсолютната бионаличност на емтрицитабин 200 mg капсули е 93%.

Всички компоненти бързо се абсорбират след перорално приложение на Symtuza при здрави лица. Максимални плазмени концентрации на дарунавир, кобицистат, емтрицитабин и тенофовир алафенамид се достигат съответно след 4,00, 4,00, 2,00 и 1,50 часа след приложението. Бионаличността на компонентите на Symtuza не се повлиява, когато се прилагат перорално като разделена таблетка в сравнение с цялата таблетка.

Експозицията на дарунавир и кобицистат, приложени като Symtuza, е съответно с 30-45% и 16-29% по-ниска на гладно в сравнение след хранене. При емтрицитабин  $C_{max}$  е 1,26 пъти по-висока на гладно, а площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) е сравнима на гладно и след хранене. При тенофовир алафенамид  $C_{max}$  е 1,82 пъти по-висока на гладно, а AUC е 20% по-ниска до сравнима на гладно и след хранене. Symtuza таблетки трябва да се приемат с храна. Видът на храната не повлиява експозицията на Symtuza.

### Разпределение

#### *Дарунавир*

Дарунавир се свързва с плазмените протеини приблизително 95%. Дарунавир се свързва предимно с плазмения  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин.

След интравенозно приложение обемът на разпределение на дарунавир самостоятелно е  $88,1 \pm 59,0$  l (средно  $\pm$  SD) и се повишава до  $131 \pm 49,9$  l (средно  $\pm$  SD) при наличие на 100 mg ритонавир два пъти дневно.

#### *Кобицистат*

Кобицистат се свързва с човешките плазмени протеини от 97% до 98% и средното съотношение на концентрацията в плазмата спрямо това в кръвта е приблизително 2.

#### *Емтрицитабин*

Свързването на емтрицитабин с човешките плазмени протеини *in vitro* е  $< 4\%$  и не зависи от концентрацията в границите от 0,02-200  $\mu$ /ml. При максималната плазмена концентрация средното съотношение на концентрацията плазма/кръв е приблизително 1,0, а средното съотношение на концентрацията плазма/сперма е приблизително 4,0.

#### *Тенофовир алафенамид*

Свързването на тенофовир с човешките плазмени протеини *in vitro* е  $< 0,7\%$  и не зависи от концентрацията в границите от 0,01-25  $\mu$ /ml. Свързването на тенофовир алафенамид с човешките плазмени протеини *ex vivo* в проби, събрани по време на клиничните изпитвания, е приблизително 80%.

## Биотрансформация

### Дарунавир

Опити *in vitro* с човешки чернодробни микрозомни (HLMs) показват, че дарунавир претърпява предимно оксидативен метаболизъм. Дарунавир се метаболизира в голяма степен от чернодробната CYP система и почти изключително от изоензим CYP3A4. Едно клинично изпитване с [<sup>14</sup>C]-дарунавир при здрави доброволци показва, че по-голямата част от радиоактивността в плазмата след единична доза от 400/100 mg дарунавир с ритонавир се дължи на основното активно вещество. Най-малко 3 оксидативни метаболита на дарунавир са установени при хора. Всичките показват активност, която е най-малко 10 пъти по-ниска от активността на дарунавир срещу див тип HIV.

### Кобицистат

Кобицистат се метаболизира посредством оксидиране, медирано от CYP3A (по-голямата част) и от CYP2D6 (по-малката част), и не претърпява глюкурониране. След перорално приложение на [<sup>14</sup>C]-кобицистат 99% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменен кобицистат. Ниски нива на метаболити са наблюдавани в урината и фекалиите и те не допринасят за CYP3A инхибиторната активност на кобицистат.

### Емтрицитабин

Проучвания *in vitro* показват, че емтрицитабин не инхибира човешките CYP ензими. След приложение на [<sup>14</sup>C]-емтрицитабин цялата доза на емтрицитабин се открива в урината (приблизително 86%) и фекалиите (приблизително 14%). Тринадесет процента от дозата се откриват в урината като три предполагаеми метаболита. Биотрансформацията на емтрицитабин включва оксидиране на тиоловата група, като се образуват 3'-сулфоксидни диастереомери (приблизително 9% от дозата), и конюгиране с глюкуронова киселина, като се образува 2'-О-глюкуронид (приблизително 4% от дозата). Не се установяват други метаболити.

### Тенофовир алафенамид

Метаболизмът е основният път на елиминиране на тенофовир алафенамид при хора, което представлява > 80% от пероралната доза. Проучвания *in vitro* показват, че тенофовир алафенамид се метаболизира до тенофовир (основен метаболит) от катепсин А в РВМС (включително лимфоцити и други HIV таргетни клетки) и в макрофагите и от карбоксилестераза-1 в хепатоцитите. *In vivo* тенофовир алафенамид се хидролизира в клетките, като се образува тенофовир (основен метаболит), който се фосфорилира до активния метаболит тенофовир дифосфат.

*In vitro* тенофовир алафенамид не се метаболизира от CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. Тенофовир алафенамид се метаболизира в минимална степен от CYP3A4. След едновременно приложение с умерения индуктор на CYP3A ефавиренц, експозицията на тенофовир алафенамид не се повлиява значимо. След приложение на тенофовир алафенамид [<sup>14</sup>C]-радиоактивността в плазмата показва зависимост от времето профил, като тенофовир алафенамид е преобладаващото съединение в първите няколко часа, а пикочната киселина – през останалия период.

## Елиминиране

### Дарунавир

След доза от 400/100 mg [<sup>14</sup>C]-дарунавир с ритонавир приблизително 79,5% и 13,9% от приложената доза [<sup>14</sup>C]-дарунавир се откриват съответно във фекалиите и в урината. На непроменения дарунавир се падат приблизително 41,2% и 7,7% от приложената доза съответно във фекалиите и в урината.

Интравенозният клирънс на дарунавир (150 mg) самостоятелно и при наличие на ниска доза (100 mg) ритонавир е съответно 32,8 l/h и 5,9 l/h. Медианата на терминалния плазмен полуживот на дарунавир след приложение на Symtuza е 5,5 часа.



### *Кобицистат*

След перорално приложение на [<sup>14</sup>C]-кобицистат 86% и 8,2% от дозата се откриват съответно във фекалиите и в урината. Медианата на терминалния плазмен полуживот на кобицистат след приложение на Symtuza е 3,6 часа.

### *Емтрицитабин*

Емтрицитабин се екскретира основно през бъбреците, като цялата доза се открива в урината (приблизително 86%) и фекалиите (приблизително 14%). Тринадесет процента от дозата на емтрицитабин се откриват в урината под формата на три метаболита. Системният клирънс на емтрицитабин е средно 307 ml/min. След перорално приложение на Symtuza медианата на терминалния елиминационен полуживот на емтрицитабин е 17,2 часа.

### *Тенофовир алафенамид*

Тенофовир алафенамид се елиминира главно посредством метаболизиране до тенофовир. Когато се прилага като Symtuza, медианата на терминалния елиминационен полуживот на тенофовир алафенамид е 0,3 часа. Тенофовир се елиминира от организма през бъбреците посредством гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Тенофовир има медиана на плазмен полуживот от приблизително 32 часа. Бъбречната екскреция на интактния тенофовир алафенамид е второстепенен път, като под 1% от дозата се елиминира в урината. Фармакологично активният метаболит, тенофовир дифосфат, има полуживот от 150-180 часа в РВМС.

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на Symtuza не е проучена при педиатрични пациенти. Има обаче фармакокинетични данни за различните компоненти на Symtuza, които показват, че дози от 800 mg дарунавир, 150 mg кобицистат, 200 mg емтрицитабин и 10 mg тенофовир алафенамид водят до подобни експозиции при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с тегло най-малко 40 kg.

#### *Старческа възраст*

Има ограничена информация относно ФК на дарунавир при хора в старческа възраст ( $\geq 65$  години) както за Symtuza, така и за отделните му компоненти.

Популационният фармакокинетичен анализ при HIV инфектирани пациенти показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се различава значително в изследваните възрастови граници (18 до 75 години), при HIV инфектирани пациенти (N = 12, възраст  $\geq 65$  години) (вж. точка 4.4).

Не са установени клинично значими фармакокинетични разлики, дължащи се на възрастта, при кобицистат, емтрицитабин или тенофовир алафенамид във възрастовите граници  $\leq 65$  години.

#### *Пол*

Популационният фармакокинетичен анализ показва малко по-висока експозиция на дарунавир (16,8%) при HIV-1 инфектираните жени в сравнение с мъжете. Тази разлика не е клинично значима.

Не са установени клинично значими фармакокинетични разлики, дължащи се на пола, при кобицистат, емтрицитабин или тенофовир алафенамид.

#### *Бъбречно увреждане*

Symtuza не е изследван при пациенти с бъбречно увреждане. Има фармакокинетични данни за (отделните) компоненти на Symtuza.

### Дарунавир

Резултатите от проучване за баланс на масите с [<sup>14</sup>C]-дарунавир с ритонавир показват, че приблизително 7,7% от приложената доза дарунавир се екскретира в урината в непроменен вид.

Въпреки че дарунавир не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане, популационният фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се повлиява значимо при HIV инфектирани пациенти с умерено бъбречно увреждане (eGFR<sub>CG</sub> между 30-60 ml/min, N = 20) (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Кобицистат

Едно клинично изпитване на фармакокинетиката на кобицистат е проведено при неинфектирани с HIV-1 лица с тежко бъбречно увреждане (eGFR<sub>CG</sub> под 30 ml/min). Не са наблюдавани значими разлики във фармакокинетиката на кобицистат между лица с тежко бъбречно увреждане и здрави лица, което съответства на ниския бъбречен клирънс на кобицистат.

#### Емтрицитабин

Средната системна експозиция на емтрицитабин е по-висока при пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR<sub>CG</sub> < 30 ml/min) (33,7 mcg•h/ml) отколкото при лица с нормална бъбречна функция (11,8 mcg•h/ml).

#### Тенофовир алафенамид

В проучванията на тенофовир алафенамид не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на тенофовир алафенамид или тенофовир между здрави лица и пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR<sub>CG</sub> > 15, но < 30 ml/min). Липсват фармакокинетични данни за тенофовир алафенамид при пациенти с eGFR<sub>CG</sub> < 15 ml/min.

#### Чернодробно увреждане

Symtuza не е изследван при пациенти с чернодробно увреждане. Има фармакокинетични данни за (отделните) компоненти на Symtuza.

#### Дарунавир

Дарунавир се метаболизира и елиминира основно през черния дроб. В едно клинично изпитване с многократно приложение на дарунавир/ритонавир (600/100 mg) два пъти дневно, е доказано, че общите плазмени концентрации на дарунавир при лица с леко (Child-Pugh клас A, N = 8) и умерено (Child-Pugh клас B, N = 8) чернодробно увреждане са сравними със стойностите при здрави лица. Концентрациите на несвързан дарунавир обаче са приблизително съответно с 55% (Child-Pugh клас A) и със 100% (Child-Pugh клас B) по-високи. Клиничното значение на това повишение е неизвестно. Ефектът на тежко чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на дарунавир не е проучван (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

#### Кобицистат

Кобицистат се метаболизира и елиминира основно през черния дроб. Проведено е клинично изпитване на фармакокинетиката на кобицистат при неинфектирани с HIV-1 лица с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B). Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на кобицистат между лица с умерено увреждане и здрави лица. Ефектът на тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) върху фармакокинетиката на кобицистат не е проучван.

#### Емтрицитабин

Фармакокинетиката на емтрицитабин не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане. Емтрицитабин обаче не се метаболизира в значима степен от чернодробните ензими, така че ефектът от чернодробното увреждане трябва да бъде ограничен.

#### Тенофовир алафенамид

Не са наблюдавани клинично значими промени във фармакокинетиката на тенофовир при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Ефектът на тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) върху фармакокинетиката на тенофовир алафенамид не е проучван.

### Коинфекция с вируса на хепатит В и/или хепатит С

Фармакокинетичните данни от клиничните изпитвания са недостатъчни, за да се определи ефектът на инфекция с вируса на хепатит В и/или С върху фармакокинетиката на дарунавир,кобицистат, емтрицитабин или тенофовир алафенамид (вж. точки 4.4 и 4.8).

### Бременност и след раждане

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно по време бременност води до ниска експозиция на дарунавир (вж. Таблица 8). При жени, приемащи дарунавир/кобицистат през втория триместър от бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  и  $C_{min}$  са съответно 49%, 56% и 92% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  и  $C_{min}$  са съответно 37%, 50% и 89% по-ниски в сравнение с тези след раждането. Несвързаната фракция също значително намалява, включително и понижаване на нивата на  $C_{min}$  с около 90%. Основната причина за тези ниски експозиции е съществено понижаване на експозицията на кобицистат вследствие на ензимна индукция, свързана с бременността (вж. по-долу).

Таблица 8

<b>Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането</b>			
<b>Фармакокинетика на общия дарунавир (средно <math>\pm</math> SD)</b>	<b>Втори триместър на бременността (n=7)</b>	<b>Трети триместър на бременността (n=6)</b>	<b>След раждане (6-12 седмици (n=6))</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 340 $\pm$ 1 616	4 910 $\pm$ 970	7 918 $\pm$ 2 199
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	47 293 $\pm$ 19 058	47 991 $\pm$ 9 879	99 613 $\pm$ 34 862
$C_{min}$ , ng/ml	168 $\pm$ 149	184 $\pm$ 99	1 538 $\pm$ 1 344

Експозицията на кобицистат е по-ниска по време на бременност, което потенциално води до по-слабо от оптималното потенциране на дарунавир. През втория триместър от бременността стойностите на кобицистат  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  и  $C_{min}$  са съответно 50%, 63% и 83% по-ниски в сравнение с тези след раждането. През третия триместър от бременността стойностите на кобицистат  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  и  $C_{min}$  са съответно 27%, 49% и 83% по-ниски в сравнение с тези след раждането.

Липсват фармакокинетични данни за емтрицитабин и тенофовир алафенамид по време на бременност.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

### Дарунавир

Неклиничните данни за дарунавир не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал. Дарунавир не оказва влияние върху фертилитета или ранното ембрионално развитие и DRV не показва тератогенен потенциал при нива на експозиция под нивата при препоръчителната клинична доза за хора.

При ювенилни плъхове, получаващи дарунавир до дни 23-26 (еквивалентно на по-малко от 2-годишна възраст при хора), при някои животни е наблюдавана повишена смъртност с конвулсии. Тези находки се отдават на незрялостта на чернодробните ензими и на кръвно-мозъчната бариера. Поради несигурност относно степента на развитие на кръвно-мозъчната бариера и чернодробните ензими при човека Symtuza не трябва да се използва при педиатрични пациенти под 3-годишна възраст.

### Кобицистат

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове и зайци при проучванията за токсичност за развитието. При плъхове възникват промени в осификацията на гръбначния стълб и стерналните сегменти на фетусите при доза, която предизвиква значителна токсичност за майката.

Проучвания при зайци *ex vivo* и при кучета *in vivo* показват, че кобицистат има нисък потенциал за удължаване на QT-интервала и може леко да удължи PR интервала и да намали левокамерната функция при средни концентрации най-малко 10 пъти по-високи от експозиция при препоръчителната дневна доза от 150 mg при хора.

Едно дългосрочно проучване за канцерогенност на кобицистат при плъхове показва туморогенен потенциал, специфичен за този вид, за който се счита, че не е от значение за хората. Едно дългосрочно проучване на канцерогенността при мишки не показва канцерогенен потенциал.

### Емтрицитабин

Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Емтрицитабин показва нисък канцерогенен потенциал при мишки и плъхове.

### Тенофовир алафенамид

Неклиничните проучвания на тенофовир алафенамид при плъхове и кучета показват, че костите и бъбреците са основните таргетни органи на токсичност. Токсичност за костите е наблюдавана под формата на намалена костна минерална плътност при плъхове и кучета при експозиции на тенофовир най-малко четири пъти по-високи от очакваните след приложение на Symtuza. Наблюдавана е минимална инфилтрация на хистиоцити в очите при кучета при експозиции на тенофовир алафенамид и тенофовир съответно приблизително 15 и 40 пъти по-високи от очакваните след приложение на Symtuza.

Тенофовир алафенамид не е мутагенен или кластогенен в конвенционалните изследвания за генотоксичност.

Поради по-ниската експозиция на тенофовир при плъхове и мишки след приложение на тенофовир алафенамид в сравнение с тенофовир дизопроксил, проучванията за канцерогенност и едно проучване на пери-постнатално развитие при плъхове са проведени само с тенофовир дизопроксил. Не се установява особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания на канцерогенния потенциал, репродуктивната токсичност и токсичността за развитието. Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват влияние върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Тенофовир дизопроксил обаче намалява индекса на жизнеспособност и теглото на малките в едно проучване на пери-постнаталната токсичност при дози, токсични за майките.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетка

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Целулоза, микрокристална

Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Макрогол 4000

Поли (винилов алкохол) - частично хидролизиран

Талк

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

След първо отваряне: 6 седмици

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка със сушител в бутилката, за да се предпазят таблетките от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Таблетките могат да се съхраняват извън оригиналната опаковка до 7 дни и трябва да се изхвърлят след това, ако не се приемат. Таблетките, съхранявани извън оригиналната опаковка, не трябва да се поставят обратно в него.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със сушител от силикагел (в отделно пликче или кутия) с полипропиленова (PP), защитена от деца запушалка, с индукционно запечатване.

Всяка бутилка съдържа 30 таблетки.

Опаковки, съдържащи една или три бутилки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Белгия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1225/001 – 30 филмирани таблетки

EU/1/17/1225/002 - 90 филмирани таблетки (3 x 30)

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21 септември 2017 г.

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg филмирани таблетки  
дарунавир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир (като етанолат), 150 mg кобицистат, 200 mg емтрицитабин и 10 mg тенофовир алафенамид (като фумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки (3 бутилки, всяка съдържаща 30 таблетки)

Бутилките не трябва да се разпространяват поотделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Да не се използва след 6 седмици от първото отваряне на бутилката.

Дата на отваряне: \_\_\_\_\_

Дата на изхвърляне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Съхранението извън оригиналната опаковка е разрешено до 7 дни.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1225/001 - 30 филмирани таблетки  
EU/1/17/1225/002 - 90 филмирани таблетки (3 x 30)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

symtuza

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg таблетки  
дарунавир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир (като етанолат), 150 mg кобицистат, 200 mg емтрицитабин и 10 mg тенофовир алафенамид (като фумарат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки (3 бутилки, всяка съдържаща 30 таблетки)  
Бутилките не трябва да се разпространяват поотделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Съхранението извън оригиналната опаковка е разрешено до 7 дни.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1225/001 - 30 филмирани таблетки  
EU/1/17/1225/002 - 90 филмирани таблетки (3 x 30)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg филмирани таблетки**  
дарунавир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид  
(darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Symtuza и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Symtuza
3. Как да приемате Symtuza
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Symtuza
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Symtuza и за какво се използва

Symtuza е антиретровирусно лекарство, използвано за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус 1 (ХИВ-1). То се използва при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с тегло най-малко 40 kg. Symtuza съдържа четири активни вещества:

- дарунавир, анти-ХИВ лекарство, известно като протеазен инхибитор
- кобицистат, подсилва действието (енхансер) на дарунавир
- емтрицитабин, анти-ХИВ лекарство, известно като нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза
- тенофовир алафенамид, анти-ХИВ лекарство, известно като нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза

Лечението със Symtuza намалява ХИВ-1 в организма и това ще подобри състоянието на имунната Ви система (естествената защита на Вашия организъм) и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с ХИВ инфекцията, но Symtuza не може да излекува ХИВ инфекцията.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Symtuza

#### Не приемайте Symtuza

- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към дарунавир, кобицистат, емтрицитабин, тенофовир алафенамид или към някоя от останалите съставки на Symtuza (изброени в точка 6).
- ако имате **тежки проблеми с черния дроб**. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни за тежестта на чернодробното Ви заболяване. Може да бъдат необходими някои допълнителни изследвания.

Уведомете Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате, включително за тези, които се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се прилагат върху кожата.



## Не комбинирайте Symtuza с никое от следните лекарства

Ако приемате някои от тях, помолете Вашия лекар да ги смени с друго лекарство.

Лекарство	Причина за приема на лекарството
<i>Алфуозин</i>	за лечение на увеличена простата
<i>Амиодарон, дронедарон, ивабрадин, хинидин или ранолозин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения ( <i>напр.</i> нарушен сърдечен ритъм)
<i>Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин</i>	за предотвратяване на гърчове
<i>Колхицин</i> (ако имате проблеми с бъбреците/черния дроб)	за лечение на подагра
<i>Комбиниран продукт лопинавир/ритонавир</i>	анти-ХИВ лекарство
<i>Рифампицин</i>	за лечение на някои инфекции като туберкулоза
<i>Пимозид, луразидон, кветиапин или сертиндол</i>	за лечение на психични заболявания
<i>Ерго алкалоиди като ерготамин, дихидроерготамин, ергометрин и метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Жълт кантарион (Hypericum perforatum)</i>	растителен продукт, използван при депресия
<i>Елбасвир/гразопревир</i>	за лечение на инфекция с хепатит С
<i>Ловастатин, симвастатин и ломитапид</i>	за понижаване нивата на холестерола
<i>Триазолам или мидазолам</i> ((приеман през устата)	помага Ви да заспите и/или облекчава тревожността
<i>Силденафил</i>	за лечение на сърдечно и белодробно нарушение, наречено белодробна артериална хипертония. Има и друго приложение на силденафил. Моля вижте точка „Други лекарства и Symtuza“.
<i>Аванафил</i>	за лечение на еректилна дисфункция
<i>Дабигатран, тикагрелор</i>	помага за спиране на слепването на тромбоцитите при лечение на пациенти с прекаран инфаркт
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Symtuza.

Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предавате ХИВ, въпреки че рискът се понижава при ефективно антиретровирусно лечение. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете заразяването на други хора.

Хората, които приемат Symtuza, все още могат да развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията. Трябва редовно да посещавате Вашия лекар.

Хората, които приемат Symtuza, може да получат кожен обрив. Нечесто обривът може да стане тежък или потенциално животозастрашаващ. Моля, свържете се с Вашия лекар, когато получите обрив.

Ако приемате Symtuza продължително време има вероятност да получите бъбречни проблеми, въпреки че при употреба на Symtuza не са наблюдавани проблеми с бъбреците.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Symtuza. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако нещо от следните се отнася до Вас.

- ако сте имали **проблеми с черния дроб**, включително инфекция с хепатит В или С. Вашият лекар може да прецени тежестта на чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате Symtuza.
- ако имате инфекция с **хепатит В**, чернодробните Ви проблеми може да се влошат, след като спрете приема на Symtuza. Важно е да не спирате приема на Symtuza, без първо да говорите с Вашия лекар.
- ако имате бъбречно заболяване или ако сте имали резултати от изследвания, които показват **проблеми с бъбреците преди или по време на лечението**. За да провери бъбречната Ви функция преди започване и по време на лечението със Symtuza, Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания. Вашият лекар ще прецени дали Symtuza е подходящото лекарство за Вас.
- ако имате **диабет**. Symtuza може да повиши нивата на кръвната захар.
- ако забележите някои **симптоми на инфекция** (напр. подути лимфни възли и треска). При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция, които са имали необичайни инфекции поради отслабена имунна система (опортюнистична инфекция), признаците и симптомите на възпаление от предишни инфекции може да възникнат скоро, след като започнете лечението на ХИВ. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, даващо възможност на тялото да се бори с инфекции, които може да са съществували без видими симптоми.
- ако забележите симптоми като мускулна слабост, слабост, започваща от дланите и стъпалата и придвижваща се нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или хиперактивност, кажете незабавно на Вашия лекар. Освен опортюнистичните инфекции, може да възникнат също и **автоимунни нарушения** (когато имунната система атакува здрава тъкан на тялото), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията поради подобрение на имунния отговор. Автоимунните нарушения може да се появят много месеци след началото на лечението.
- ако имате **хемофилия**. Symtuza може да повиши риска от кървене.
- ако сте **алергични към сулфонамиди** (напр. използвани за лечение на някои инфекции).
- ако забележите някакви **проблеми с мускулите или костите**. Някои пациенти, лекувани с лекарства против ХИВ, може да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (увреждане на костите, причинено от липса на кръвоснабдяване на костта). Вероятността от остеонекроза може да бъде по-голяма при продължително лечение на ХИВ, при по-тежко увреждане на имунната система, наднормено тегло или употреба на алкохол или лекарства, наречени кортикостероиди. Признаците на остеонекроза са скованост на ставите и болки (особено на бедрото, коляното и рамото) и затруднено движение. Ако забележите някои от тези симптоми, кажете на Вашия лекар.

### Старческа възраст

Symtuza е използван само при ограничен брой пациенти на 65 или повече години. Ако спадате към тази възрастова група, моля обсъдете с Вашия лекар дали можете да използвате Symtuza.

### Деца и юноши

Symtuza не трябва да се прилага при деца по-малки от 12 години или с тегло под 40 kg, тъй като той не е проучван при деца под 12 години.

### Други лекарства и Symtuza

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Има някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** със Symtuza. Те са споменати по-горе под заглавието „**Не комбинирайте Symtuza с някои от следните лекарства**“.

Symtuza не трябва да се използва с друго антивирусно лекарство, което съдържа подсилващо средство, или с друго антивирусно средство, което изисква подсилване. В някои случаи може да бъде необходимо да се промени дозата на другите лекарства. Поради това, винаги казвайте

на Вашия лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и внимателно спазвайте указанията на Вашия лекар относно лекарствата, които може да се комбинират.

Не трябва също да приемате Symtuza с лекарства, които съдържат тенофовир дизопротексил (напр. под формата на fumarat, фосфат или сукцинат), ламивудин или адефовир дипивоксил, или с лекарства, които трябва да се подсилват с ритонавир или кобицистат.

Ефектите на Symtuza може да се намалят, ако приемате някое от следните лекарства. Кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- *Бозентан* (за лечение на повишено кръвно налягане в белодробното кръвообращение)
- *Дексаметазон* (инжекционен) (кортикостероид)
- *Рифапентин, рифабутин* (за лечение на бактериални инфекции)
- *Окскарбазетин* (за предотвратяване на гърчове).

Ефектите на други лекарства може да се повлияят, ако приемате Symtuza. Кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дизопирамид, фелодипин, флекаинид, мексилетин, никардипин, нифедипин, пропафенон, лидокаин, верапамил* (за сърдечно заболяване), тъй като лечебният ефект или нежеланите реакции на тези лекарства може да бъдат повишени.
- *Бозентан* (за лечение на високо кръвно налягане в белодробното кръвообращение)
- *Апикабан, едоксабан, ривароксабан, клопидогрел* (за намаляване на съсирването на кръвта), тъй като техният лечебен ефект или нежеланите реакции може да се променят.
- *Клоназепам* (за предотвратяване на гърчове).
- Хормонални контрацептиви на базата на *естрогени* и хормонозаместителна терапия. Symtuza може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на забременяването, препоръчват се нехормонални методи на контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. Symtuza може да повиши риска от повишаване на нивата на калий от дроспиренон.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. Ако не може да се използват алтернативи, те трябва да се използват само след медицински преглед и под строго наблюдение от Вашия лекар за нежелани реакции от кортикостероидите.
- *Бупренорфин/налоксон, метадон* (лекарства за лечение на опиоидна зависимост)
- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма)
- *Артеметер/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария)
- *Дазатиниб, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкристин* (лекарства за лечение на рак)
- *Силденафил, тадалафил, варденафил* (за еректилна дисфункция или за лечение на сърдечно и белодробно нарушение, наречено белодробна артериална хипертония)
- *Глекапревир/нибрентазвир* (за лечение на инфекция с вируса на хепатит С).
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка)
- *Фезотеродин, солифенацин* (за лечение на урологични нарушения).

Може да се наложи да се промени дозата на другите лекарства, тъй като техният лечебен ефект или ефектът на Symtuza или нежеланите реакции може да се повлияят, когато се комбинират. Кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- *Алфентанил* (инжекционно обезболяващо средство със силно и кратко действие, което се използва при хирургични процедури)
- *Карведилол, метопролол, тимолол* (за сърдечно заболяване)
- *Варфарин* (за намаляване на съсирването на кръвта), тъй като неговият лечебен ефект или нежелани реакции може да се променят. Вашият лекар може да изследва кръвта Ви.
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни нарушения)
- *Кларитромицин* (антибиотик)

- *Клотримазол, флуконазол, изавуконазол, итраконазол, позаконазол*, (за лечение на гъбични инфекции). *Вориконазол* трябва да се приема само след медицинска оценка.
- *Аторвастатин, флувастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин* (за понижаване на нивата на холестерола). Рискът от увреждане на мускулите може да бъде повишен. Вашият лекар ще прецени коя схема за понижаване на холестерола е най-добра във Вашата специфична ситуация.
- *Рифабутин* (срещу бактериални инфекции)
- *Тадалафил, силденафил, варденафил* (за еректилна дисфункция или за повишено кръвно налягане в белодробното кръвообращение)
- *Амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон* (за лечение на депресия и тревожност)
- *Перфеназин, рисперидон, тиоридазин* (лекарства за психични заболявания)
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната система), тъй като лечебният ефект или нежеланите реакции на тези лекарства може да бъдат повишени. Вашият лекар може да поиска да направи някои допълнителни изследвания.
- *Колхицин* (антиподагрозно средство). Ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб, вижте точка „**Не комбинирайте Symtuza с някои от следните лекарства**“.
- *Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, золпидем, мидазолам*, когато се използват като инжекционни средства (лекарства за лечение на нарушение на съня или тревожност)
- *Метформин* (за лечение на диабет тип 2)

Това **не** е пълният списък на лекарствата. Кажете на Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате.

### **Бременност и кърмене**

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна, планирате бременност или ако кърмите. Бременни или кърмачки не трябва да приемат Symtuza.

Препоръчва се жените с ХИВ да не кърмят своите бебета, както поради възможността за инфектиране на бебето с ХИВ чрез кърмата, така и поради самото лекарство, което може да го засегне.

### **Шофиране и работа с машини**

Symtuza може да предизвика замаяност. Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаяни след прием на Symtuza.

### **Symtuza съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Symtuza**

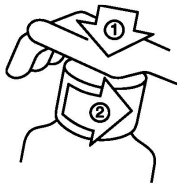
Винаги приемайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**Препоръчителната доза за възрастни и юноши на 12 и повече години с тегло най-малко 40 kg** е една таблетка всеки ден с храна.

Трябва да приемате Symtuza всеки ден и винаги **с храна**. Symtuza не може да подейства, както се очаква без храна. Трябва да приемете някаква храна или лека закуска 30 минути преди да приемете Symtuza. Видът на храната не е от значение.

- Таблетката не трябва да се разтрошава, а да се погълща цяла. Таблетката може да се приема с напитка като вода, мляко или някаква хранителна напитка. Приемайте Symtuza приблизително в едно и също време всеки ден.

## Отстраняване на защитената от деца запушалка



Пластмасовата бутилка е затворена със защитена от деца запушалка и трябва да се отвори както следва:

- Натиснете пластмасовата запушалка на винт надолу, докато я завъртате в посока, обратна на часовниковата стрелка.
- Махнете отвитата запушалка.

## Ако сте приели повече от необходимата доза Symtuza

Свържете се незабавно с Вашия лекар или с най-близкото спешно отделение за съвет. Носете бутилката с таблетките със себе си, за да можете да покажете какво сте приели.

## Ако сте пропуснали да приемете Symtuza

Важно е да не пропускате доза от Symtuza.

Ако все пак пропуснете доза:

- **Ако забележите в рамките на 12 часа** от времето, в което обикновено приемате Symtuza, трябва да приемете таблетката незабавно с храна. След това приемете следващата доза в обичайното време.
- **Ако забележите 12 часа или повече** след времето, в което обикновено приемате Symtuza, тогава не приемайте пропуснатата доза, вземете следващите дози с храна в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете в рамките на 1 час след приема на лекарството, трябва възможно най-скоро да вземете друга доза Symtuza с храна. Ако повърнете след повече от 1 час от приема на лекарството, не трябва да вземате друга доза Symtuza до следващата доза по обичайната схема.

Свържете се с Вашия лекар, ако не сте сигурни какво да правите, ако пропуснете доза или повърнете.

## Не спирайте приема на Symtuza, без да говорите с Вашия лекар преди това

Лекарствата срещу ХИВ могат да Ви накарат да се чувствате по-добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не спирайте приема на Symtuza. Говорете с Вашия лекар преди това.

**Когато Вашите запаси от Symtuza започнат да намаляват**, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, защото количеството на вируса може да започне да се повишава, ако лекарството се спре дори и за кратко време. След това лечението на заболяването може да стане по-трудно.

**Ако имате инфекция едновременно с ХИВ и хепатит В**, много е важно да не спирате приема на Symtuza, без да говорите с Вашия лекар преди това. Може да се наложи да се направят кръвни изследвания няколко месеца след спиране на лечението със Symtuza. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза спирането на лечението може да доведе до влошаване на хепатита, което може да бъде животозастрашаващо.

**Кажете незабавно на Вашия лекар** за появата на нови или необичайни симптоми, след като спрете лечението, особено симптоми, които свързвате с инфекция с хепатит В.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Кажете на Вашия лекар, ако получите някои от следните нежелани реакции.**

Има съобщения за чернодробни проблеми, които понякога може да са тежки. Вашият лекар трябва да направи кръвни изследвания, преди да започнете лечение със Symtuza. Ако имате хронична инфекция с хепатит В или С, Вашият лекар трябва да извършва кръвните изследвания по-често, защото има повишена вероятност от развитие на чернодробни проблеми. Говорете с Вашия лекар относно признаците и симптомите на чернодробните проблеми. Те може да включват пожълтяване на кожата или бялото на очите, тъмна урина (с цвят на чай), бледо оцветени изпражнения (изхождания), гадене, повръщане, загуба на апетит или болка или болка и неприятно усещане отдясно под ребрата.

Кожен обрив може да засегне повече от 1 на 10 пациенти, получаващи Symtuza. Въпреки че повечето обриви са леки и изчезват малко след продължаване на лечението, понякога обривът може да бъде тежък или потенциално животозастрашаващ. Важно е да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва как да се справите със симптомите или дали Symtuza трябва да се спре.

Други тежки нежелани реакции, наблюдавани при до 1 на 10 пациенти, са диабет, повишени нива на мастите в кръвта и симптоми на инфекция. Възпаление на панкреаса (панкреатит) се съобщава при до 1 на 100 пациенти.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- диария
- обрив

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- нисък брой червени кръвни клетки (анемия)
- алергични реакции като копривна треска (уртикария), сърбеж, намален апетит (анорексия)
- необичайни сънища
- повръщане, болка или подуване на корема, нарушено храносмилане, метеоризъм (газове)
- отклонения в резултатите от изследвания на кръвта, като някои изследвания на бъбреците. Вашият лекар ще Ви ги обясни.
- замаяност
- болка в ставите
- мускулна болка, мускулни спазми или слабост
- слабост
- умора
- позиви за повръщане (гадене)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- тежък оток на кожата и други тъкани (най-често устните или очите)
- симптоми на инфекция или на автоимунни нарушения (възпалителен синдром при имунно възстановяване)
- увеличаване на гърдите
- остеонекроза (увреждане на костите, причинено от липса на кръвоснабдяване на костта)
- отклонения в резултатите от някои кръвни изследвания на панкреаса. Вашият лекар ще Ви ги обясни.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- реакция, наречена DRESS [тежък обрив, който може да се придружава от треска, умора, подуване на лицето или лимфните възли, повишение на еозинофилите (вид бели кръвни клетки), ефекти върху черния дроб, бъбреците или белите дробове]
- тежък обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън)

Нежелани реакции с неизвестна честота: обрив - може да стане тежък или потенциално животозастрашаващ:

- обрив с мехури и белене на кожата върху голяма част от тялото
- червен обрив, покрит с малки изпълнени с гной пъпки, който може да се разпространи по цялото тяло, понякога с повишена температура

Някои нежелани реакции са типични за лекарствата срещу ХИВ, подобни на Symtuza. Те са:

- повишаване на кръвната захар и влошаване на диабета
- мускулна болка, чувствителност или слабост. В редки случаи тези мускулни нарушения са сериозни
- възпалителен синдром при имунно възстановяване. При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция (необичайни инфекции, дължащи се на отслабената имунна система), признаците и симптомите на възпаление от предишни инфекции може да се появят малко след началото на лечението на ХИВ, включително със Symtuza. Освен опортюнистичните инфекции, може да се появят също и автоимунни нарушения (състояние, което възниква когато имунната система атакува здрава тъкан в тялото), след като започнете приема на лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните нарушения може да настъпят много месеци след началото на лечението.

**Ако забележите някои от тези симптоми, кажете на Вашия лекар.**

По време на лечението на ХИВ може да повишите теглото си и нивата на кръвните липиди и глюкозата. Това е свързано отчасти с възстановяването на здравето и начина Ви на живот. Повишаването на липидите в кръвта понякога се дължи на самите лекарства срещу ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Symtuza**

Това лекарство трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте това лекарство след 6 седмици от първото отваряне на бутилката.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. **Съхранявайте бутилката плътно затворена.** Таблетките могат да се съхраняват извън оригиналната опаковка до 7 дни и трябва да се изхвърлят след това, ако не се приемат. Таблетките, съхранявани извън оригиналната опаковка, не трябва да се поставят обратно в него.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Symtuza

Активните вещества са дарунавир, кобицистат, емтрицитабин и тенофовир алафенамид. Всяка филмирана таблетка (таблетка) съдържа 800 mg дарунавир (като етанолат), 150 mg кобицистат, 200 mg емтрицитабин и 10 mg тенофовир алафенамид (като фумарат).

### Другите съставки са

#### Ядро на таблетката:

Ядрото на таблетката съдържа кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза и колоиден силициев диоксид (моля вижте точка 2 “Symtuza съдържа натрий”).

#### Филмово покритие:

Филмовото покритие съдържа полиетилен гликол (макрогол), поливинилов алкохол (частично хидролизиран), талк, титанов диоксид (E171) и жълт железен оксид (E172).

### Как изглежда Symtuza и какво съдържа опаковката

Жълта до жълтеникаво-кафява филмирана таблетка с форма на капсула с вдлъбнато релефно означение “8121” от едната страна и “JG” от другата страна.

Symtuza се предлага в бутилки от 30 таблетки (със сушител силикагел, който трябва да се държи в бутилката, за да защитава таблетките). Сушителят от силикагел се съдържа в отделно саше или контейнерче и не трябва да се поглъща.

Symtuza таблетки се предлага в опаковки, съдържащи една бутилка или три бутилки за опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Белгия

### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### 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

**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: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.