

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 800 mg darunavīra (etanolāta veidā) (*darunavirum*), 150 mg kobicistata (*cobicistatum*), 200 mg emtricitabīna (*emtricitabinum*) un 10 mg tenofovīra alafenamīda (fumarāta veidā) (*tenofovīrum alafenamidum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Dzeltena līdz dzeltenbrūna kapsulas formas tablete, izmērs 22 mm x 11 mm, ar iespaidumu "8121" vienā pusē un "JG" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Symtuza indicēts 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg).

Symtuza jālieto saskaņā ar genotipa pārbaudes rezultātiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk ārstam, kuram ir pieredze HIV-1 infekcijas ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā devu shēma pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg ir viena tablete vienreiz dienā ēdienreizes laikā.

Pacienti bez antiretrovīrusu terapijas (ART) lietošanas pieredzes

Ieteicamā devu shēma ir viena Symtuza apvalkotā tablete vienreiz dienā ēdienreizes laikā.

Pacienti ar ART lietošanas pieredzi

Vienu Symtuza apvalkoto tableti vienreiz dienā ēdienreizes laikā var izmantot pacientiem, kas iepriekš ir lietojuši pretretrovīrusu zāles, bet kuriem nav ar rezistenci pret darunavīru saistītu mutāciju (DRV-RAM)* un kuru HIV-1 RNS daudzums plazmā ir < 100 000 kopiju/ml, bet CD4+ šūnu skaits ir ≥ 100 šūnas $\times 10^6/l$ (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Ieteikums gadījumā, ja aizmirsta deva

Ja Symtuza deva nav lietota 12 stundu laikā pēc ierastā lietošanas laika, pacientiem jānorāda lietot parakstīto Symtuza devu kopā ar uzturu, cik drīz vien iespējams. Ja faktu par to, ka aizmirsta deva, pamana vēlāk nekā 12 stundas pēc ierastā lietošanas laika, to nedrīkst lietot, un pacientam jāturpina ievērot parastais zāļu lietošanas grafiks.

Ja pacientam 1 stundas laikā pēc šo zāļu lietošanas ir bijusi vemšana, pēc iespējas drīzāk kopā ar ēdienu jālieto vēl viena Symtuza deva. Ja pacientam vemšana ir bijusi vairāk nekā 1 stundu pēc šo zāļu

lietošanas, viņam nav jālieto vēl viena Symtuza deva, kamēr nav pienācis plānotais nākamais devas saņemšanas laiks.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Par šo populāciju pieejamā informācija ir ierobežota, tāpēc Symtuza pacientiem vecumā pēc 65 gadiem jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) Symtuza deva nav jāpielāgo, taču šādiem pacientiem Symtuza lietojams piesardzīgi, jo Symtuza sastāvdaļas darunavīrs un kobicistats tiek metabolizētas ar aknu sistēmas starpniecību.

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) Symtuza nav pētīts, tāpēc Symtuza nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem, kuriem pēc *Cockcroft-Gault* formulas ($eGFR_{CG}$) aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums ($eGFR$) ir ≥ 30 ml/min, Symtuza deva nav jāpielāgo.

Symtuza nedrīkst sākt lietot pacientiem, kuriem $eGFR_{CG}$ ir < 30 ml/min, jo dati par Symtuza lietošanu šajā pacientu populācijā nav pieejami (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem Symtuza lietošanas laikā $eGFR_{CG}$ vērtība kļūst mazāka par 30 ml/min, šo zāļu lietošana jāpārtrauc (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Symtuza drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 3 līdz 11 gadiem vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Drošuma apsvērumu dēļ Symtuza nedrīkst lietot bērniem vecumā līdz 3 gadiem (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Darunavīru/kobicistatu (divas no Symtuza sastāvdaļām) lietojot grūtniecības laikā, darunavīra kopējā iedarbība ir zema (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Tādēļ Symtuza terapiju grūtniecības laikā sākt nav atļauts, un sievietēm, kurām Symtuza lietošanas laikā iestājas grūtniecība, terapijas shēma jāmaina pret alternatīvu shēmu (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Symtuza jālieto iekšķīgi vienreiz dienā ēdienreizes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tableti nedrīkst sasmalcināt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A induktoriem, piemēram, turpmāk minētām zālēm, jo iespējams terapeitiskās iedarbības zudums (skatīt 4.5. apakšpunktu):

- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns;
- rifampicīns;
- lopinavīrs/ritonavīrs;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*).

Būtisku un/vai dzīvībai bīstamu nevēlamo blakusparādību iespējamības dēļ lietošana vienlaicīgi ar turpmāk minētajām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu):

- alfuzosīns;
- amiodarons, dronedarons, ivabradīns, hinidīns, ranolazīns;
- kolhicīns pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- rifampicīns;
- melnā rudzu grauda atvasinājumi (piem., dihidroergotamīns, ergometrīns, ergotamīns, metilergonovīns);
- dapoksetīns;
- domperidons;
- naloksegols;
- pimozīds, kvetiapīns, sertindols, lurazidons (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- elbasvīrs/grazoprevīrs;
- triazolāms, midazolāms iekšķīgi (informāciju par piesardzības pasākumiem attiecībā uz parenterāli ievadītu midazolāmu skatīt 4.5. apakšpunktā);
- sildenafilis, lietojot to pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, avanafilis;
- simvastatīns lovastatīns un lomitapīds (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- dabigatrāns, tikagrelors.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai gan pierādīts, ka efektīvs vīrusu nomākums ar ART būtiski samazina infekcijas seksuālas transmisijas risku, nelielu atlikušo risku nevar izslēgt. Infekcijas transmisijas novēršanai jāveic nacionālajām vadlīnijām atbilstoši piesardzības pasākumi.

Pacienti ar ART lietošanas pieredzi

Symtuza nedrīkst lietot iepriekš ārstētiem pacientiem ar vienu vai vairākām DRV-RAM mutācijām (skatīt 5.1. apakšpunktu), vai ja HIV-1 RNS daudzums ir $\geq 100\,000$ kopiju/ml vai CD4+ šūnu skaits ir < 100 šūnu $\times 10^6/l$.

Grūtniecība

Ir pierādīts, ka grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī darunavīra/kobicistata lietošana pa 800/150 mg vienreiz dienā panāk zemu darunavīra kopējo iedarbību un ka darunavīra C_{min} līmenis pazeminās par aptuveni 90% (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pazeminās kobicistata līmenis, un darunavīra iedarbības farmakokinētiskais pastiprinājums var nebūt pietiekams. Darunavīra kopējās iedarbības būtisks samazinājums var izraisīt virusoloģisku neveiksmi un palielināt risku, ka māte nodos HIV infekciju bērnam. Tādēļ grūtniecības laikā nedrīkst sākt terapiju ar Symtuza, un sievietēm, kurām Symtuza lietošanas laikā iestājas grūtniecība, terapijas shēma jāmaina pret alternatīvu terapijas shēmu (skatīt 4.2. un 4.6. apakšpunktu).

Pacienti ar HIV un B vai C hepatīta vīrusa koinfekciju

Antiretrovīrusu terapiju saņemošiem pacientiem ar hronisku B vai C hepatīta vīrusa infekciju ir lielāks smagu un, iespējams, letālu aknu blakusparādību rašanās risks.

Symtuza drošums un efektivitāte pacientiem ar HIV-1 un C hepatīta vīrusa (CHV) koinfekciju nav pierādīti. Tenofovīra alafenamīds ir aktīvs pret B hepatīta vīrusu (BHV).

Ja vienlaicīgi tiek veikta pretvīrusu terapija C hepatīta ārstēšanai, izlasiet arī attiecīgo zāļu aprakstu.

Symtuza terapijas pārtraukšana pacientiem ar HIV un BHV koinfekciju var būt saistīta ar smagu akūtu hepatīta paasinājumu. Pacienti ar HIV un BHV koinfekciju, kuri pārtrauc lietot Symtuza, vismaz vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas rūpīgi jānovēro, izmantojot gan klīniskas, gan laboratoriskas pārbaudes. Nepieciešamības gadījumā var būt jāuzsāk B hepatīta ārstēšana. Pacientiem ar progresējošu aknu slimību vai cirozi terapijas pārtraukšana nav ieteicama, jo hepatīta paasinājums pēc terapijas var izraisīt aknu dekompensāciju.

Symtuza nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kuru sastāvā ir tenofovīra dizoproksils (piem., fumarāts, fosfāts vai sukcināts), lamivudīns vai adefovīra dipivoksils, ko izmanto BHV infekcijas ārstēšanā.

Mitohondriju disfunkcija

In vitro un *in vivo* pierādīts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumu. Ir bijuši ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV-negatīviem zīdaiņiem, kuri bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai *in utero* un/vai postnatāli. Nozīmīgākās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un vielmaiņas traucējumi (hiperlaktatēmija, hiperlipazēmija). Šie traucējumi bieži ir pārejoši. Ir ziņots par dažiem vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertoniju, krampjiem, savādu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Visiem bērniem, kuri *in utero* bijuši pakļauti nukleozīdu un nukleotīdu analogu iedarbībai, arī HIV-negatīviem bērniem, jāveic klīniskas un laboratoriskas pārbaudes, un attiecīgu pazīmju vai simptomu gadījumā viņiem jāveic pilna izmeklēšana attiecībā uz iespējamu mitohondriju disfunkciju. Šīs atrades neietekmē pašreizējos nacionālos ieteikumus par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālu transmisiju.

Gados vecāki cilvēki

Tā kā pieejamā informācija par Symtuza lietošanu pacientiem vecumā no 65 gadiem ir ierobežota, jāievēro piesardzība, ņemot vērā lielāku pavājinātas aknu darbības gadījumu un blakusslimību vai citu terapiju lietošanas biežumu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Saistībā ar darunavīru/ ritonavīru ir ziņots par hepatītu (piem., akūtu hepatītu, citolītisku hepatītu). Darunavīra/ ritonavīra klīniskās izstrādes programmas laikā (N = 3063) hepatīts novērots 0,5% pacientu, kuri saņēma antiretrovīrusu kombinēto terapiju ar darunavīru/ ritonavīru. Pacientiem ar esošu aknu disfunkciju, arī hronisku B vai C hepatītu, ir palielināts aknu darbības traucējumu, tai skaitā smagu un iespējami letālu aknas skarošu blakusparādību, risks. Ja vienlaicīgi tiek lietota pretvīrusu terapija B vai C hepatīta ārstēšanai, lūdzam skatīt attiecīgo zāļu informāciju.

Pirms Symtuza terapijas uzsākšanas jāveic atbilstoši laboratoriskie izmeklējumi, un ārstēšanas laikā pacienti jāuzrauga. Pacientiem ar hronisku hepatītu vai cirozi vai pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas ir bijis paaugstināts transamināžu līmenis, jāapsver iespēja kontrolēt AsAT/AlAT, it īpaši vairākos pirmajos Symtuza lietošanas mēnešos.

Ja pacientiem, kuri lieto Symtuza, ir pazīmes, kas liecina par radušos vai pastiprinājušos aknu disfunkciju (arī klīniski nozīmīgi paaugstināts aknu enzīmu līmenis un/vai tādi simptomi kā nogurums, anoreksija, slikta dūša, dzelte, tumšs urīns, aknu jutīgums, hepatomegālija), nekavējoties jāapsver iespēja pārtraukt vai izbeigt šo zāļu lietošanu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nefrotoksicitāte

Tenofovīra alafenamīda lietošanas dēļ nevar izslēgt iespējamu nefrotoksicitātes risku, ko rada nelielas tenofovīra koncentrācijas ilgstoša iedarbība (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pirms Symtuza terapijas vai uzsākot to, ieteicams visiem pacientiem novērtēt nieru darbību un klīniski atbilstoši uzraudzīt to visiem pacientiem arī terapijas laikā. Pacientiem, kuriem rodas klīniski nozīmīga nieru darbības pasliktināšanās vai ir proksimālās nieru tubulopātijas pazīmes, jāapsver Symtuza lietošanas pārtraukšana.

Nieru darbības traucējumi

Pierādīts, ka kreatinīna tubulārās sekrēcijas inhibīcijas dēļ kobicistats samazina prognozējamo kreatinīna klīrensu. Šāda ietekme uz kreatinīna koncentrāciju serumā, kas izraisa prognozējamā kreatinīna klīrensa samazinājumu, jāņem vērā, lietojot Symtuza pacientiem, kuriem prognozējamo kreatinīna klīrensu izmanto, lai virzītu klīniskās aprūpes aspektus, arī lai pielāgotu vienlaicīgi lietoto zāļu devas. Vairāk informācijas skatīt kobicistata zāļu aprakstā.

Pacienti ar blakusslimībām

Aknu darbības traucējumi

Symtuza vai tā sastāvdaļu drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pierādīta. Tāpēc Symtuza ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Nesaistīta darunavīra koncentrācijas plazmā paaugstināšanās dēļ Symtuza piesardzīgi jālieto pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem ir hemofīlija

Ir bijuši ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, arī spontānām ādas hematomām un hemartrozi, pacientiem ar A vai B tipa hemofīliju, kuri ārstēti ar HIV proteāzes inhibitoriem. Dažiem pacientiem papildus lietots VIII faktors. Vairāk nekā pusē gadījumu, par kuriem ziņots, ārstēšana ar HIV proteāzes inhibitoriem tika turpināta vai atsākta pēc pārtraukuma. Ir minēta iespējama cēloņsakarība, lai gan darbības mehānisms nav noskaidrots. Tāpēc pacienti, kuriem ir hemofīlija, jāinformē par pastiprinātas asiņošanas iespējamību.

Smagas ādas reakcijas

Darunavīra/ ritonavīra klīniskās izstrādes programmas laikā (N = 3063) 0,4% pacientu novērotas smagas ādas reakcijas, kas var būt kopā ar drudzi un/vai transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Retos gadījumos (< 0,1%) ziņots par zāļu izraisītiem izsitumiem ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS, *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) un Stīvensa-Džonsona sindromu, un pēc zāļu reģistrācijas ir ziņots par toksisku epidermas nekrolīzi un akūtu ģeneralizētu ekzantematozu pustulozi. Ja rodas smagu ādas reakciju simptomi, Symtuza lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Tādi simptomi var būt, piemēram, smagi izsitumi vai izsitumi kopā ar drudzi, sliktu vispārējo pašsajūtu, nespēku, muskuļu vai locītavu sāpēm, pūšļiem, bojājumiem mutes dobumā, konjunktivītu, hepatītu un/vai eozinofīliju, bet ne tikai.

Alerģija pret sulfonamīdiem

Darunavīrs satur sulfonamīda daļu. Symtuza piesardzīgi jālieto pacientiem ar zināmu alerģiju pret sulfonamīdiem.

Ķermeņa masa un vielmaiņu raksturojošie parametri

Antiretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un lipīdu un glikozes koncentrācija asinīs. Šādas pārmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un dzīvesveidu. Attiecībā uz lipīdiem dažos gadījumos ir pierādīta ārstēšanas ietekme, turpretī attiecībā uz ķermeņa masas palielināšanos nav pārliecinošu pierādījumu tam, ka tā būtu saistīta ar jebkādu noteiktu terapiju. Jautājumā par lipīdu un glikozes koncentrācijas asinīs monitorēšanu jāņem vērā apstiprinātās HIV infekcijas ārstēšanas vadlīnijas. Lipīdu līmeņa novirzes jāārstē atbilstoši klīniskajai nepieciešamībai.

Osteonekroze

Lai gan etioloģiju uzskata par multifaktoriālu (ietverot kortikosteroīdu lietošanu, alkohola lietošanu, smagu imūnsupresiju, palielinātu ķermeņa masas indeksu), ir ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem, kuriem ir progresējoša HIV slimība un/vai kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (CART, *combination antiretroviral therapy*). Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja rodas sāpes locītavās, locītavu stīvums vai apgrūtinātas kustības, viņiem jāmeklē medicīniska palīdzība.

Imūnās sistēmas rekonstitūcijas iekaisuma sindroms (IRIS)

Ir ziņots par IRIS pacientiem ar HIV infekciju, kuri ārstēti ar CART. Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem CART terapijas uzsākšanas brīdī ir bijis izteikts imūndeficīts, var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportunistiskiem patogēniem, kas var izraisīt nopietnus klīniskus stāvokļus vai simptomu saasinājumu. Visbiežāk šādas reakcijas novērotas pirmajās nedēļās vai mēnešos pēc CART uzsākšanas. Piemēri ir citomegalovīrusa izraisīts retinīts, ģeneralizēta un/vai perēkļveida mikobaktēriju infekcija un *Pneumocystis jirovecii* (iepriekš zināms kā *Pneumocystis carinii*) izraisīta pneimonija. Jebkādi iekaisumi simptomi jānovērtē un, ja nepieciešams, jāārstē. Turklāt klīniskajos pētījumos, kuros darunavīrs lietots kopā ar nelielām ritonavīra devām, novērota *Herpes simplex* un *Herpes zoster* reaktivācija.

Ir ziņots arī par autoimūnu traucējumu (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) rašanos IRIS gadījumā, tomēr ziņojumos minētais laiks līdz to sākumam ir mainīgāks, un tādi notikumi var rasties arī daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākuma (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri saņem Symtuza vai jebkādu citu antiretrovīrusu terapiju, var turpināt rasties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas, tāpēc viņiem jāturpina būt tādu ārstu stingrā klīniskā uzraudzībā, kuriem ir pieredze ar HIV saistītu slimību ārstēšanā.

Mijiedarbība ar zālēm

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Symtuza indicēts lietošanai kā pilnīga shēma HIV-1 infekcijas ārstēšanai, un to nedrīkst lietot kopā ar citām antiretrovīrusu zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu). Symtuza nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kurām nepieciešama farmakokinētiska pastiprināšana ar ritonavīru vai kobicistatu. Symtuza nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kuru sastāvā ir tenofovīra dizoproksils (fumarāta, fosfāta vai sukcināta veidā), lamivudīns vai adefovīra dipivoksils, ko izmanto BHV infekcijas ārstēšanā.

Pediatriskā populācija

Symtuza nedrīkst lietot pediatriskajiem pacientiem vecumā līdz 3 gadiem (skatīt 4.2. un 5.3. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tas ir "nātriju nesaturošs".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi, lietojot Symtuza, nav veikti. Symtuza lietošanas gadījumā iespējamo mijiedarbību nosaka pēc mijiedarbības, kas novērota pētījumos ar Symtuza sastāvdaļām, t.i., darunavīru (kombinācijā ar nelielā devā lietotu ritonavīru), kobicistatu, emtricitabīnu vai tenofovīra alafenamīdu.

Darunavīrs un kobicistats

Darunavīrs ir CYP3A inhibitors, vājš CYP2D6 inhibitors un P-gp inhibitors. Kobicistats mehānisma dēļ ir CYP3A inhibitors un vājš CYP2D6 inhibitors. Kobicistats inhibē p-glikoproteīna (P-gp) transportētājus, BCRP, MATE1, OATP1B1 un OATP1B3. Ja kobicistatu lieto vienlaicīgi ar zālēm, kuras ir šo transportētāju substrāti, var būt paaugstināta šo vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācija plazmā. Nav paredzams, ka kobicistats inhibētu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 vai CYP2C19. Nav paredzams, ka kobicistats inducētu CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 vai P-gp (MDR1).

Symtuza lietojot vienlaicīgi ar zālēm, ko pamatā metabolizē CYP3A, var būt palielināta šo zāļu kopējā sistēmiskā iedarbība, kas var pastiprināt vai paildzināt to terapeitisko iedarbību un blakusparādības. Tāpēc Symtuza nedrīkst kombinēt ar zālēm, kuru klīrenss izteikti atkarīgs no CYP3A un kuru palielināta kopējā sistēmiskā iedarbība ir saistīta ar būtiskām un/vai dzīvībai bīstamām blakusparādībām (zāles ar šauru terapeitisko indeksu) (skatīt 4.3. apakšpunktu vai tālāk esošo tabulu).

Symtuza lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kuru aktīvo(-s) metabolītu(-s) veido CYP3A, var pazemināties šo aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā, kas var izraisīt to terapeitiskās iedarbības zudumu. Šīs mijiedarbības aprakstītas tālāk esošajā mijiedarbības tabulā.

Darunavīru un kobicistatu metabolizē CYP3A. Var paredzēt, ka zāles, kas inducē CYP3A aktivitāti, palielina darunavīra un kobicistata klīrensu, kā rezultātā rodas pazemināta darunavīra un kobicistata koncentrācija plazmā (tādas zāles ir, piemēram, efavirens, karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls, rifampicīns, rifapentīns, rifabutin, divšķautņu asinszāle) (skatīt 4.3. apakšpunktu un tālāk esošo mijiedarbības tabulu).

Vienlaicīgi lietojot Symtuza un citas zāles, kas inhibē CYP3A, var samazināties darunavīra un kobicistata klirens, kā rezultātā iespējama paaugstināta darunavīra un kobicistata koncentrācija plazmā (tādu zāļu piemēri ir azolu grupas pretsēnīšu līdzekļi, piemēram, klotrimazols). Šī mijiedarbība ir aprakstīta tālāk esošajā mijiedarbības tabulā.

Atšķirībā no ritonavīra, kobicistats nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai UGT1A1 induktors. Ja notiek pāreja no terapijas, kurā kā farmakokinētikas pastiprinātājs izmantots ritonavīrs, uz šo shēmu ar kobicistatu, pirmo divu Symtuza lietošanas nedēļu laikā jāievēro piesardzība, it īpaši, ja ritonavīra lietošanas laikā ir titrētas vai pielāgotas jebkuru vienlaicīgi lietotu zāļu devas.

Emtricitabīns

In vitro un klīniskās farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka CYP mediētas mijiedarbības iespējamība starp emtricitamīnu un citām zālēm ir maza.

Emtricitabīns neinhibēja nespecifiska UGT substrāta glikuronizāciju *in vitro*. Lietojot emtricitabīnu vienlaicīgi ar zālēm, kas tiek izvadītas aktīvas tubulārās sekrēcijas ceļā, var būt paaugstināta emtricitabīna un/vai vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācija. Zāles, kas pavājina nieru darbību, var paaugstināt emtricitabīna koncentrāciju.

Tenofovīra alafenamīds

Tenofovīra alafenamīdu transportē P-glikoproteīns (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīns (BCRP; *breast cancer resistance protein*). Zāles, kas spēcīgi ietekmē P-gp aktivitāti vai BCRP, var izmainīt tenofovīra alafenamīda uzsūkšanos. Paredzams, ka zāles, kas inducē P-gp aktivitāti (piem., rifampicīns, rifabutin, karbamazepīns, fenobarbitāls), samazina tenofovīra alafenamīda uzsūkšanos, izraisot zemāku tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā, kas var būt par iemeslu tenofovīra alafenamīda terapeitiskās iedarbības zudumam un rezistences attīstībai. Paredzams, ka, lietojot tenofovīra alafenamīdu kopā ar citām zālēm, kas inhibē P-gp (piem., kobicistatu, ritonavīru, ciklosporīnu), palielinās tenofovīra alafenamīda uzsūkšanās un koncentrācija plazmā. Nav zināms, vai tenofovīra alafenamīda un ksantīna oksidāzes inhibitoru (piem., feboksostata) vienlaicīgas lietošanas gadījumā varētu palielināties tenofovīra kopējā sistēmiskā iedarbība.

In vitro tenofovīra alafenamīds nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6 inhibitors. *In vivo* tas nav CYP3A4 inhibitors. *In vitro* tenofovīra alafenamīds ir OATP1B1 un OATP1B3 substrāts. Tenofovīra alafenamīda izkļiedi organismā var ietekmēt OATP1B1 un OATP1B3 darbību.

Mijiedarbības tabula

Tālāk esošajā 1. tabulā aprakstīta paredzamā mijiedarbība starp Symtuza un iespējami vienlaicīgi lietotām zālēm; informācija balstīta uz pētījumiem, kas veikti ar Symtuza sastāvdaļām, lietojot tos kā atsevišķus līdzekļus vai kombināciju veidā, vai arī iespējamā mijiedarbība, kas var rasties.

Mijiedarbības pētījumos ar Symtuza sastāvdaļām piedalījušies tikai pieaugušie.

Darunavīra mijiedarbība atkarīga no tā, vai par farmakokinētikas pastiprinātāju izmantots ritonavīrs vai kobicistats, tāpēc ieteikumi par darunavīra lietošanu kopā ar citām vienlaicīgi lietotām zālēm var būt atšķirīgi. Papildu informāciju skatīt darunavīra zāļu aprakstā.

Mijiedarbības piemēru saraksts zemāk nav izsmelošs, tāpēc jāizmanto katra medikamenta, kuru lieto vienlaicīgi ar Symtuza, informācija, lai uzzinātu par metabolisma ceļu, mijiedarbības ceļiem, iespējamo risku un specifiskiem pasākumiem, kuri jāveic vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

| 1. tabula. Symtuza sastāvdaļu mijiedarbība ar citām zālēm | | |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MIJIEDARBĪBA UN IETEIKUMI PAR DEVĀM, LIETOJOT KOPĀ AR CITĀM ZĀLĒM | | |
| Zāļu piemēri pēc terapeitiskās grupas | Mijiedarbība | Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu |
| ALFA ADRENORECEPTORU ANTAGONISTI | | |
| Alfuzosīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina alfuzosīna koncentrāciju (CYP3A4 inhibīcija) | Symtuza lietošana vienlaicīgi ar alfuzosīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| ANESTĒZIJAS LĪDZEKĻI | | |
| Alfentanils | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina alfentanila koncentrāciju plazmā. | Lietojot vienlaicīgi ar Symtuza, var būt nepieciešama alfentanila devas samazināšana, un jāmonitorē ilgstoša vai vēlīna elpošanas nomākuma risks. |
| ANTACĪDI | | |
| Alumīnija/ magnija hidroksīds Kalcija karbonāts | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, mehāniskā mijiedarbība nav paredzama. | Symtuza un antacīdus var lietot vienlaicīgi, nepielāgojot devas. |
| ANTIANGINĀLIE / ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI | | |
| Dizopiramīds Flekainīds Meksiletīns Propafenons Lidokaīns (sistēmiski) | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI palielina šo antiaritmisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija) | Šo antiaritmisko līdzekļu un Symtuza vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība un, ja iespējams, ieteicams veikt koncentrācijas monitoringu. Amiodarona, dronedarona, ivabradīna, hinidīna vai ranolazīna lietošana vienlaicīgi ar Symtuza ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Amiodarons Dronedarons Ivabradīns Hinidīns Ranolazīns | | |
| Digoksīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina digoksīna koncentrāciju plazmā. (P-glikoproteīna inhibīcija) | Sākotnēji pacientiem, kuri lieto Symtuza, ieteicams lietot mazāko iespējamo digoksīna devu. Digoksīna deva uzmanīgi jātitrē, lai panāktu vēlamo klīnisko efektu, vienlaicīgi vērtējot pacienta vispārējo klīnisko stāvokli. |
| ANTIBIOTIKAS | | |
| Klaritromicīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka klaritromicīns paaugstina darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija) Lietojot vienlaicīgi ar DRV/COBI, var paaugstināties klaritromicīna koncentrācija. (CYP3A inhibīcija) | Klaritromicīnu kombinējot ar Symtuza, jāievēro piesardzība. Informācija par ieteicamo devu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāskata klaritromicīna zāļu aprakstā. |
| ANTIKOAGULANTI/ANTIAGREGANTI | | |
| Apiksabāns Edoksabāns Rivaroksabāns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, DRV/COBI lietošana vienlaicīgi ar šiem antikoagulantiem varētu paaugstināt antikoagulanta koncentrāciju, kas var palielināt asiņošanas risku. (CYP3A un/vai P-glikoproteīna inhibīcija) | Symtuza un šo antikoagulantu vienlaicīga lietošana nav ieteicama. |

| | | |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dabigatrāns Tikagrelors | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, DRV/COBI lietošana vienlaicīgi ar dabigatrānu vai tikagreloru varētu paaugstināt antikoagulanta koncentrāciju. (CYP3A un/vai P-glikoproteīna inhibīcija) | Symtuza un dabigatrāna vai tikagrelora vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Klopidogrels | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI vienlaicīga lietošana ar klopidogrelu pazeminās klopidogrela aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā, kas var vājināt klopidogrela prettrombocītu aktivitāti. | Symtuza un klopidogrela vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ieteicams lietot citus antiagregantus, ko neietekmē CYP inhibīcija vai indukcija (piem., prazugrelu). |
| Varfarīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, DRV/COBI ietekmē var mainīties varfarīna koncentrācija plazmā. | Ja varfarīnu lieto vienlaicīgi ar Symtuza, ieteicams kontrolēt starptautisko standartizēto koeficientu (INR). |
| PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI | | |
| Karbamazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka šie pretkrampju līdzekļi pazemina darunavīra un/vai kobicistata, un/vai tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai P-gp indukcija) | Symtuza un šo pretkrampju līdzekļu vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu). |
| Okskarbazepīns | | Symtuza un okskarbazepīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Jāapsver iespēja lietot citus pretkrampju līdzekļus. |
| Klonazepāms | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka Symtuza var paaugstināt klonazepāma koncentrāciju. (CYP3A inhibīcija) | Symtuza un klonazepāma vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama klīniska uzraudzība. |
| ANTIDEPRESANTI | | |
| Augu izcelsmes uztura bagātinātāji Divšķautņu asinszāle | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka divšķautņu asinszāle pazemina darunavīra un/vai kobicistata, un/vai tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai P-gp indukcija) | Divšķautņu asinszāles un Symtuza vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu). |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Paroksetīns Sertralīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina šo antidepresantu koncentrāciju plazmā. (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija) Iepriekš iegūti dati par darunavīru, kas pastiprināts ar ritonavīru, liecināja par šo antidepresantu koncentrācijas plazmā pazemināšanos (nezināms mehānisms); iespējams, ka šī iedarbība ir specifiska ritonavīram. | Ja vienlaicīgi ar Symtuza ir nepieciešams lietot šos antidepresantus, ieteicama klīniska uzraudzība, un var būt nepieciešama antidepresantu devas pielāgošana. |
| Amitriptilīns Dezipramīns Imipramīns Nortriptilīns Trazodons | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina šo antidepresantu koncentrāciju plazmā. (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija) | |
| PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI | | |
| Metformīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina metformīna koncentrāciju plazmā. (MATE1 inhibīcija) | Pacientus, kuri lieto Symtuza, ieteicams rūpīgi klīniski uzraudzīt, un viņiem ieteicama metformīna devas pielāgošana. |
| PRETVEMŠANAS LĪDZEKĻI | | |
| Domperidons | Nav pētīta. | Domperidona vienlaicīga lietošana ar Symtuza ir kontraindicēta. |
| PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI | | |
| Klotrimazols Flukonazols Itrakonazols | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina šo pretsēnīšu līdzekļu koncentrāciju plazmā, un šie pretsēnīšu līdzekļi var paaugstināt darunavīra, kobicistata un/vai tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai P-gp inhibīcija) | Jāievēro piesardzība un ieteicams klīniskais monitorings. Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana, itrakonazola dienas deva nedrīkst pārsniegt 200 mg. |
| Izavukonazols Posakonazols | | |
| Vorikonazols | DRV/COBI vienlaicīgas lietošanas gadījumā var paaugstināties vai pazemināties vorikonazola koncentrācija. | Vorikonazolu nedrīkst kombinēt ar Symtuza, ja vien vorikonazola lietošana nav pamatota ar ieguvuma un riska izvērtējumu. |
| PRETPODAGRAS LĪDZEKĻI | | |
| Kolhicīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina kolhicīna koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai P-glikoproteīna inhibīcija) | Pacientiem ar normāliem nieru un aknu darbības rādītājiem ieteicams samazināt kolhicīna devu vai pārtraukt tā lietošanu, ja nepieciešama ārstēšana ar Symtuza. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem kolhicīna un Symtuza kombinācija ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |

| PRETMALĀRIJAS LĪDZEKĻI | | |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Artemeters/ lumefantrīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina lumefantrīna koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija) | Symtuza un artemeteru /lumefantrīnu var lietot, nekoriģējot devu, taču lumefantrīna kopējās iedarbības palielināšanās dēļ šāda kombinācija jālieto piesardzīgi. |
| ANTIMIKOBAKTERIĀLIE LĪDZEKĻI | | |
| Rifampicīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka rifampicīns pazemina darunavīra un/vai kobicistata, un/vai tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai P-gp inhibīcija) | Rifampicīna un Symtuza vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Rifabufīns Rifapentīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka šie antimikobakteriālie līdzekļi pazemina darunavīra un/vai kobicistata, un/vai tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai P-gp inhibīcija) | Symtuza un rifabufīna, un rifapentīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, rifabufīna ieteicamā deva ir 150 mg 3 reizes nedēļā noteiktās dienās (piemēram, pirmdien, trešdien un piektdien). Tā kā ir paredzama rifabufīna iedarbības pastiprināšanās, nepieciešams pastiprināti vērot, vai nerodas ar rifabufīnu saistītās blakusparādības, tai skaitā neitropēnija un uveīts. Tālāka rifabufīna devas samazināšana nav pētīta. Jāņem vērā, ka deva 150 mg divas reizes nedēļā var nenodrošināt optimālu rifabufīna kopējo iedarbību, tādējādi radot rifampicīna rezistences un ārstēšanas neveiksmes risku. Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par pacientu, kuriem ir tuberkuloze un HIV infekcija, ārstēšanu. Šis ieteikums ir atšķirīgs kā gadījumā, ja lieto ar ritonavīru pastiprinātu darunavīru. Papildu informāciju skatīt darunavīra zāļu aprakstā. |
| PRETAUDZĒJU LĪDZEKĻI | | |
| Dazatinibs Nilotinibs Vinblastīns Vinkristīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina šo pretaudzēju līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija) | Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Symtuza, var būt augstāka šo zāļu koncentrācija, kā rezultātā var būt pastiprinātas ar šādu zāļu lietošanu parasti saistītās nevēlamās blakusparādības. Kombinējot jebkuru no šiem pretaudzēju līdzekļiem ar Symtuza, jāievēro piesardzība. |
| Everolims Irinotekāns | | Everolima vai irinotekāna un Symtuza vienlaicīga lietošana nav ieteicama. |

| ANTIPSIHOTISKIE/ NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Perfenazīns Risperidons Tioridazīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina šo neiroleptisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A, CYP2D6 un/vai P-gp inhibīcija) | Lietojot Symtuza vienlaicīgi ar perfenazīnu, risperidonu vai tioridazīnu, ieteicama klīniska monitorēšana. Ja vienlaicīgi tiek lietots Symtuza, jāapsver šo neiroleptisko līdzekļu devas samazināšana. |
| Lurazidons Pimozīds Kvetiapīns Sertindols | | Lurazidona, pimoziāda, kvetiapiņa vai sertindola un Symtuza vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| BĒTA BLOKATORI | | |
| Karvedilols Metoprolols Timolols | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina šo bēta blokatoru koncentrāciju plazmā. (CYP2D6 inhibīcija) | Lietojot Symtuza vienlaicīgi ar bēta blokatoriem, ieteicama klīniska monitorēšana, un jāapsver iespēja lietot mazāku bēta blokatoru devu. |
| KALCIJA KANĀLU BLOKATORI | | |
| Amlodipīns Diltiazems Felodipīns Nikardipīns Nifedipīns Verapamils | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina šo kalcija kanālu blokatoru koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija) | Ja vienlaicīgi ar Symtuza lieto šīs zāles, ieteicama klīniska uzraudzība. |
| KORTIKOSTEROĪDI | | |
| Kortikosteroīdi, ko galvenokārt metabolizē CYP3A (arī betametazons, budezonīds, flutikazons, mometazons, prednizons, triamcinolons) | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina šo kortikosteroīdu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija) | Symtuza lietošana vienlaikus ar kortikosteroīdiem (visi ievadīšanas veidi), kurus metabolizē CYP3A, var palielināt sistēmiskas kortikosteroīdu iedarbības, arī Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma, risku. Vienlaicīga lietošana ar CYP3A metabolizētiem kortikosteroīdiem nav ieteicama, ja vien pacientam iespējamā labvēlīgā iedarbība nepārsniedz risku, kura dēļ pacientus jākontrolē, vai nerodas sistēmiska kortikosteroīdu ietekme. Jāapsver citu kortikosteroīdu, kas ir mazāk atkarīgi no CYP3A metabolisma, piemēram, beklometazona, lietošana, īpaši ilgstošam periodam. |
| Deksametazons (sistēmiski) | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka deksametazons (lietots sistēmiski) pazemina darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā. (CYP3A indukcija) | Kombinācijā ar Symtuza deksametazons sistēmiski jālieto piesardzīgi. |

| ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI | | |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bosentāns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka bosentāns pazemina darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā. (CYP3A indukcija) Domājams, ka Symtuza paaugstina bosentāna koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija) | Symtuza un bosentāna vienlaicīga lietošana nav ieteicama. |
| MELNĀ RUDZU GRAUDA ATVASINĀJUMI | | |
| Piem.: Dihidroergotamīns Ergometrīns Ergotamīns Metilergonovīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, DRV/COBI var palielināt melnā rudzu grauda atvasinājumu kopējo iedarbību. | Symtuza un melnā rudzu grauda atvasinājumu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu). |
| TIEŠAS DARBĪBAS PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI C VĪRUSHEPATĪTA (CVH) ĀRSTĒŠANAI | | |
| NS3-4A inhibītori | | |
| Elbasvīrs/grazoprevīrs | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka Symtuza var pastiprināt gazoprevīra iedarbību. (OATP1B un CYP3A inhibīcija) | Vienlaicīga Symtuza lietošana ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Glekaprevīrs/pibrentasvīrs | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI var pastiprināt glekaprevīra un pibrentasvīra iedarbību. (P-gp, BCRP un/vai OATP1B/3 inhibīcija). | Nav ieteicams lietot Symtuza kopā ar glekaprevīru/pibrentasvīru. |
| Daklatazvīrs Ledipazvīrs Sofosbuvīrs | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, klīniski nozīmīga mijiedarbība nav paredzama. | Symtuza un sofosbuvīru, sofosbuvīru/ledipazvīru vai daklatazvīru var lietot vienlaicīgi bez devu pielāgošanas. |
| Augu izcelsmes līdzekļi | | |
| Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>) | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, divšķautņu asinszāle var būtiski samazināt DRV/COBI (CYP3A4 indukcija) un TAF kopējo iedarbību. (P-gp indukcija) | Symtuza lietošana vienlaicīgi ar šīm zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| HMG Co-A REDUKTĀZES INHIBITORI | | |
| Atorvastatīns Fluvastatīns Pitavastatīns Pravastatīns Rosuvastatīns | Atorvastatīns (10 mg reizi dienā): atorvastatīna AUC ↑ 290% atorvastatīna C _{max} ↑ 319% atorvastatīna C _{min} NN Rosuvastatīns (10 mg reizi dienā): rosuvastatīna AUC ↑ 93% rosuvastatīna C _{max} ↑ 277% rosuvastatīna C _{min} NN Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI var paaugstināt fluvastatīna, pitavastatīna, pravastatīna, lovastatīna un simvastatīna koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija un/vai transports) | HMG CoA reduktāzes inhibitoru un Symtuza vienlaicīga lietošana var paaugstināt lipīdu līmeni pazeminošā līdzekļa koncentrāciju plazmā, kā rezultātā var rasties nevēlamās blakusparādības, piemēram, miopātija. Ja vēlams lietot HMG CoA reduktāzes inhibitorus un Symtuza, ieteicams sākt ar mazāko devu un titrēt to uz augšu, līdz panākta vēlamā klīniskā iedarbība, vienlaicīgi uzraugot drošumu. |
| Lovastatīns Simvastatīns | | Symtuza un lovastatīna vai simvastatīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |

| CITI LIPĪDUS MODIFICĒJOŠIE LĪDZEKĻI | | |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lomitapīds | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, sagaidāms, ka vienlaicīgas lietošanas gadījumā Symtuza varētu paaugstināt lomitapīda koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija) | Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu) |
| H₂ RECEPTORU ANTAGONISTI | | |
| Cimetidīns Famotidīns Nizatidīns Ranitidīns | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, mehānistiska mijiedarbība nav paredzama. | Symtuza var lietot kopā ar H ₂ receptoru antagonistiem bez devu pielāgošanas. |
| IMŪNSUPRESANTI | | |
| Ciklosporīns Sirolīms Takrolīms Everolīms | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina šo imūnsupresantu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija) Paredzams, ka ciklosporīna vienlaicīga lietošana paaugstina tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā. (P-gp inhibīcija) | Lietojot vienlaicīgi ar Symtuza, nepieciešama imūnsupresanta koncentrācijas monitorēšana. Everolīma un Symtuza vienlaicīga lietošana nav ieteicama. |
| INHALĒJAMIE BĒTA AGONISTI | | |
| Salmeterols | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina salmeterola koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija) | Salmeterola un Symtuza vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Šāda kombinācija var palielināt ar salmeterolu saistīto kardiovaskulāro blakusparādību risku — pie tām pieder QT pagarinājums, sirdsklauves un sinusa tahikardija. |
| NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI/ OPIĀTU ATKARĪBAS ĀRSTĒŠANA | | |
| Buprenorfīns/ naloksons | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, DRV/COBI var paaugstināt buprenorfīna un/vai norbuprenorfīna koncentrāciju plazmā. | Lietojot vienlaicīgi ar Symtuza, buprenorfīna devas pielāgošana var nebūt nepieciešama, taču ieteicams rūpīgi vērot, vai nerodas opiātu izraisītas toksicitātes pazīmes. |
| Metadons | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, DRV/COBI var paaugstināt metadona koncentrāciju plazmā. Lietojot ar ritonavīru pastiprinātu darunavīru, novērota metadona koncentrācijas plazmā neliela pazemināšanās. Papildu informāciju skatīt darunavīra zāļu aprakstā. | Uzsākot vienlaicīgu Symtuza lietošanu, metadona devas pielāgošana nav paredzama. Ieteicama klīniskā monitorēšana, jo dažiem pacientiem var būt nepieciešama uzturošās terapijas pielāgošana. |
| Fentanils Oksikodons Tramadols | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, DRV/COBI var paaugstina šo pretsāpju līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija) | Lietojot Symtuza vienlaicīgi ar šiem pretsāpju līdzekļiem, ieteicama klīniska monitorēšana. |

| KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI UZ ESTROGĒNU BĀZES | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Drospirenona Etinilestradiols (3 mg/0,02 mg reizi dienā) | drospirenona AUC ↑ 58% drospirenona C _{max} ↑ 15% drospirenona C _{min} NN | Estrogēnus saturošus kontracepcijas līdzekļus lietojot vienlaicīgi ar Symtuza, jāiesaka izmantot alternatīvu pretapaugļošanās metodi vai papildu pretapaugļošanās līdzekļus. Pacientēm, kuras estrogēnus lieto hormonaizstājterapijā, klīniski jāuzrauga, lai noteiktu estrogēnu deficīta izpausmes. Ja Symtuza tiek lietots vienlaicīgi ar drospiredonu saturošiem preparātiem, ieteicama klīniska uzraudzība, jo iespējama hiperkaliēmija. |
| Etinilestradiols | etinilestradiola AUC ↓ 30% etinilestradiola C _{max} ↓ 14% etinilestradiola C _{min} NN | |
| Noretindrons | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, DRV/COBI var izmainīt noretindrona koncentrāciju plazmā. | |
| OPIOĪDU ANTAGONISTI | | |
| Naloksegols | Nav pētīta. | Symtuza lietošana kopā ar naloksegolu ir kontraindicēta. |
| FOSFODIESTERĀZES-5 (PDE-5) INHIBITORI | | |
| Erektīlās disfunkcijas ārstēšanai Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina šo PDE-5 inhibitoru koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija) | Ja vienlaicīgi ar Symtuza lieto PDE-5 inhibitorus erektilās disfunkcijas ārstēšanai, jāievēro piesardzība. Ja indicēta Symtuza lietošana vienlaicīgi ar sildenafilu, vardenafilu vai tadalafilu, ieteicams, lai sildenafilu deva, lietojot vienreizējas devas veidā, nepārsniegtu 25 mg 48 stundu laikā, vardenafila deva, lietojot vienreizējas devas veidā, nepārsniegtu 2,5 mg 72 stundu laikā un tadalafila deva, lietojot vienreizējas devas veidā, nepārsniegtu 10 mg 72 stundu laikā. Avanafila un Symtuza vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). |
| Avanafilis | | |
| Pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai Sildenafilis Tadalafilis | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina šo PDE-5 inhibitoru koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija) | Sildenafilu droša un efektīva deva pulmonālas arteriālās hipertensijas ārstēšanai, lietojot vienlaicīgi ar Symtuza, nav noteikta. Ir palielināta iespējamība, ka varētu rasties ar sildenafilu saistītās nevēlamās blakusparādības (tai skaitā redzes traucējumi, hipotensija, paildzināta erekcija un samaņas zudums). Tāpēc Symtuza lietošana vienlaicīgi ar sildenafilu, ja to izmanto pulmonālas arteriālās hipertensijas ārstēšanai, ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Symbtuza lietošana vienlaicīgi ar tadalafilu, ja to izmanto pulmonālas arteriālās hipertensijas ārstēšanai, nav ieteicama. |

| PROTONU SŪKŅA INHIBITORI | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dekslansoprazols Esomeprazols Lansoprazols Omeprazols Pantoprazols Rabeprazols | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, mehānistiska mijiedarbība nav paredzama. | Symtuza var lietot kopā ar protonu sūkņa inhibitoriem bez devu pielāgošanas. |
| SEDATĪVIE/ MIEGA LĪDZEKĻI | | |
| Buspirons Klorazepāts Diazepāms Estazolāms Flurazepāms Midazolāms (parenterāli) Zolpidēms | Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka DRV/COBI paaugstina šo sedatīvo/ miega līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija) | Lietojot Symtuza vienlaicīgi ar šiem sedatīvajiem/ miega līdzekļiem, ieteicama klīniska monitorēšana, un jāapsver iespēja lietot mazāku sedatīva/ miega līdzekļa devu. Vienlaicīgi lietojot Symtuza un parenterāli ievadītu midazolāmu, jāievēro piesardzība. Ja Symtuza lieto vienlaicīgi ar parenterāli ievadītu midazolāmu, ārstēšanai jānotiek intensīvās terapijas nodaļā vai līdzvērtīgos apstākļos, kur tiek nodrošināta rūpīga klīniska uzraudzība un atbilstīga medicīniskā aprūpe elpošanas nomākuma un/vai paildzinātas sedācijas gadījumā. Jāapsver iespēja pielāgot midazolāma devu, it īpaši, ja lieto vairāk nekā vienu midazolāma devu. Symtuza un perorāla midazolāma vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu). |
| Midazolāms (perorāli) Triazolāms | | |
| PRIEKŠLAICĪGAS EJAKULĀCIJAS ĀRSTĒŠANA | | |
| Dapoksetīns | Nav pētīta. | Symtuza lietošana kopā ar dapoksetīnu ir kontrindicēta. |
| UROLOĢISKĀS ZĀLES | | |
| Fezoterodīns Solifenacīns | Nav pētīta. | Lietot piesardzīgi. Kontrolēt, vai nerodas fezoterodīna vai solifenacīna blakusparādības. Var būt nepieciešams samazināt fezoterodīna vai solifenacīna devas. |

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par Symtuza lietošanu grūtniecēm nav vai tie ir ierobežoti (mazāk kā 300 grūtniecības iznākumu). Vidēji liels datu apjoms par grūtniecēm (no 300 līdz 1000 grūtniecības iznākumiem) neliecina par darunavīra, kobicistata vai tenofovīra alafenamīda malformatīvu vai augļa/embrija toksicitāti. Liels datu apjoms par grūtniecēm (vairāk nekā 1000 zāļu iedarbībai pakļautu grūtniecību iznākumu) neliecina par emtricitabīna malformatīvu vai augļa/embrija toksicitāti.

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu darunavīra vai emtricitabīna ietekmi uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu kaitīgu kobicistata vai tenofovīra alafenamīda ietekmi uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Darunavīru/kobicistatu (divas no Symtuza sastāvdaļām) lietojot grūtniecības laikā, darunavīra kopējā iedarbība ir zema (skatīt 5.2. apakšpunktu), kas būt saistīts ar palielinātu risku, ka terapija būs neveiksmīga un ka HIV tiks nodots bērnam. Tādēļ terapiju ar Symtuza grūtniecības laikā sākt nav atļauts, un sievietēm, kurām Symtuza lietošanas laikā iestājas grūtniecība, terapijas shēma jāmaina pret alternatīvu shēmu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Emtricitabīns izdalās cilvēka pienā. Nav zināms, vai darunavīrs, kobicistats vai tenofovīra alafenamīds izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēts, ka darunavīrs, kobicistats un tenofovīrs izdalās pienā.

Ņemot vērā gan iespējamo HIV transmisiju, gan iespējamās nevēlamās blakusparādības ar krūti barotiem zīdaiņiem, mātēm jānorāda, ka nedrīkst barot ar krūti, ja tiek lietots Symtuza.

Fertilitāte

Dati par darunavīra, kobicistata, emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Dzīvniekiem nekonstatēja ietekmi uz pārošanos vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, Symtuza nav paredzama ietekme uz reprodukcijas spēju vai fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Symtuza maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka Symtuza lietošanas laikā iespējams reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Vispārējā informācija par Symtuza drošumu ir balstīta uz datiem no randomizēta, dubultmaskēta salīdzinoša 2. fāzes pētījuma GS-US-299-0102 (darunavīra/kobicistata/emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda [D/C/F/TAF] grupā N= 103), datiem no diviem 3. fāzes pētījumiem TMC114FD2HTX3001 (AMBER, D/C/F/TAF grupā N= 362) un TMC114IFD3013 (EMERALD, D/C/F/TAF grupā N= 763) un visiem pieejamajiem klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas datiem par šo zāļu sastāvdaļām. Tā kā Symtuza sastāvā ietilpst darunavīrs, kobicistats, emtricitabīns un tenofovīra alafenamīds, ir paredzamas ar katru atsevišķo sastāvdaļu saistītās blakusparādības.

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības (> 5% gadījumu) 2. fāzes pētījumā (GS-US-299-0102) un 3. fāzes pētījumā (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analīze 96. nedēļā), kas tika novērotas iepriekš neārstētiem pacientiem, bija caureja (22,6% pacientu), galvassāpes (13,1%), izsitumi (12,7%), slikta dūša (9,7%), nespēks (8,0%) un sāpes vēderā (5,8%).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības (> 5% gadījumu) vīrusus nomācošu terapiju saņēmušiem pacientiem (EMERALD, TMC114IFD3013, analīze 96. nedēļā) bija caureja (10,5% pacientu), galvassāpes (10,4%), locītavu sāpes (7,7%), sāpes vēderā (7,5%), nespēks (5,9%) un izsitumi (5,1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši sistēmas orgānu klasifikācijai (SOK) un biežumam. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

2. tabula.

| Orgānu sistēma pēc MedDRA klasifikācijas | Blakusparādība |
|-------------------------------------------------|-----------------------|
| Biežuma kategorija | |
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i> | |
| bieži | anēmija |

| | |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i> | |
| bieži | paaugstināta jutība (pret zālēm) |
| retāk | imūnsistēmas reaktivācijas iekaisuma sindroms |
| <i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i> | |
| bieži | cukura diabēts, anoreksija, hiperholesterinēmija, paaugstināts zema blīvuma lipoproteīnu līmenis, hipertrigliceridēmija, hiperlipidēmija, dislipidēmija |
| retāk | hiperglikēmija |
| <i>Psihiskie traucējumi</i> | |
| bieži | neparasti sapņi |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i> | |
| ļoti bieži | galvassāpes |
| bieži | reibonis |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i> | |
| ļoti bieži | caureja |
| bieži | vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, piepūsts vēders, dispepsija, meteorisms |
| retāk | akūts pankreatīts, paaugstināts aizkuņģa dziedzera enzīmu līmenis |
| <i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i> | |
| bieži | paaugstināts aknu enzīmu līmenis |
| retāk | akūts hepatīts ^a , citolītisks hepatīts ^a |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i> | |
| ļoti bieži | izsitumi (tai skaitā makulāri, makulopapulāri, papulāri, eritematozi, niezoši izsitumi, ģeneralizēti izsitumi un alerģisks dermatīts) |
| bieži | nieze, nātrene |
| retāk | angioedēma |
| reti | zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem ^a , Stīvensa-Džonsona sindroms ^a |
| nav zināmi | toksiska epidermas nekrolīze ^a , akūta ģeneralizēta ekzantematoza pustuloze ^a |
| <i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i> | |
| bieži | artralģija, mialģija |
| retāk | osteonekroze |
| <i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i> | |
| retāk | ginekomastija ^a |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> | |
| bieži | astēnija, nespēks |
| <i>Izmeklējumi</i> | |
| bieži | paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs |

^a Papildu blakusparādības, kas novērotas tikai ar darunavīru/ritonavīru citos pētījumos vai pēc zāļu reģistrācijas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Izsitumi

Izsitumi ir bieža blakusparādība ar darunavīru ārstētiem pacientiem. Izsitumi lielākoties bija viegli līdz vidēji smagi, un bieži tie radās pirmo četru ārstēšanas nedēļu laikā, bet, turpinot zāļu lietošanu, izzuda (skatīt 4.4. apakšpunktu). 2./3. fāzes pētījumos, kuros piedalījās iepriekš neārstēti pacienti, 12,7% pacientu (59/465), kuri saņēma Symtuza, radās izsitumi (lielākoties 1. pakāpes), 1,5% pacientu (7/465) izsitumu dēļ tika pārtraukta ārstēšana, un vienam no šiem pacientiem iemesls tam bija izsitumi un paaugstināta jutība. 3. fāzes pētījumā, kurā piedalījās iepriekš ārstēti pacienti ar vīrusu nomākumu (EMERALD pētījums TMC114IFD3013), 5,1% pacientu (39/763), kuri lietoja Symtuza, radās izsitumi (lielākoties 1. pakāpes), un ārstēšana izsitumu dēļ nevienam pacientam netika pārtraukta.

Vielmaiņas raksturlielumi

Antiretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Symtuza 3. fāzes pētījumā iepriekš neārstētiem pacientiem 48. un 96. (skatīt 3. tabulu) nedēļā novēroja tukšā dūšā noteiktu lipīdu raksturlielumu kopējā holesterīna līmeņa, tiešā zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstinājumu salīdzinājumā ar sākumstāvokli (skatīt 3. tabulu). Paaugstinājuma mediāna salīdzinājumā ar sākumstāvokli 48. nedēļā D/C/F/TAF grupā bija lielāka nekā DRV/kobicistata (COBI) + F/tenofovīra dizoprosila fumarāta (TDF) grupā.

3. tabula.

| Lipīdu rādītāji | Mediāna pētījuma sākumā | Sākotnējā mediānas palielināšanās | | |
|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | | 48. nedēļa D/C/F/TAF | 48. nedēļa D/C + F/TDF | 96. nedēļa* D/C/F/TAF |
| Kopējais holesterīns (mmol/l) | 4,22 | 0,74 | 0,27 | 0,88 |
| ZBL holesterīns (mmol/l) | 2,49 | 0,45 | 0,13 | 0,56 |
| ABL holesterīns (mmol/l) | 1,08 | 0,12 | 0,04 | 0,13 |
| Triglicerīdi (mmol/l) | 1,09 | 0,28 | 0,16 | 0,33 |

p < 0,001 attiecībā uz četriem lipīdu rādītājiem, 48. nedēļā salīdzinot D/C/F/TAF un D/C + F/TDF grupas

* Dati par salīdzināmo zāļu lietošanu pēc 48. nedēļas nav pieejami.

Skeleta-muskuļu bojājumi

Saistībā ar HIV proteāzes inhibitoriem, it īpaši, ja tie lietoti kombinācijā ar NRTI, ziņots par paaugstinātu kreatīna fosfokināzes (KFK) līmeni, mialģiju, miozītu un, retos gadījumos, rbdomiolīzi.

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, it īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai pēc ilgstošas CART lietošanas. Biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas iekaisuma sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem CART laikā ir smags imūndeficīts, var rasties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai reziduālām oportunistiskām infekcijām. Ir ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), tomēr paziņotais sākuma laiks ir mainīgāks, un šie notikumi var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asiņošana pacientiem ar hemofīliju

Ir bijuši ziņojumi par spontānu asiņošanu pacientiem ar hemofīliju, kuri lietojuši antiretrovīrusu proteāzes inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Prognozējamā kreatinīna klīrensa samazinājums

Kobicistats paaugstina kreatinīna koncentrāciju serumā, jo kavē kreatinīna tubulāro sekrēciju, taču tas neietekmē nieru glomerulāro funkciju, ja to vērtē, par filtrācijas marķieri izmantojot, piemēram, cistatīnu C (Cyst C).

Symtuza 3. fāzes pētījumā iepriekš neārstētiem pacientiem pirmajā novērtējumā ārstēšanas periodā (2. nedēļā) bija vērojama paaugstināta kreatinīna koncentrācija serumā un eGFR_{CG} samazinājums, un šie rādītāji saglabājās stabili līdz 96. nedēļai. 48. nedēļā izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli D/C/F/TAF grupā bija mazākas nekā D+C+F/TDF grupā. eGFR_{CG} izmaiņu mediāna bija -5,5 ml/min D/C/F/TAF grupā un -12,0 ml/min D/C+F/TDF grupā ($p = < 0,001$). Par filtrācijas marķieri izmantojot Cyst C, prognozējamā glomerulārās filtrācijas ātruma izmaiņu mediāna, aprēķinot pēc formulas CKD-EPI (eGFR_{CKD-EPI CystC}), bija attiecīgi 4,0 ml/min/1,73 m² un 1,6 ml/min/1,73 m² ($p < 0,001$). 96. nedēļā eGFR_{CG} izmaiņu mediāna D/C/F/TAF grupā bija -5,2 ml/min. Par filtrācijas marķieri izmantojot Cyst C, prognozējamā glomerulārās filtrācijas ātruma izmaiņu mediāna, aprēķinot pēc formulas CKD EPI (eGFR_{CKD EPI CystC}) (N = 22), D/C/F/TAF grupā bija +4,4 ml/min/1,73 m².

Pediatrikā populācija

Pētījumi par Symtuza drošumu pediatrikajiem pacientiem nav veikti. Tomēr Symtuza sastāvdaļas darunavīra, kas tika lietots kopā ar ritonavīru, drošums tika vērtēts klīniskajā pētījumā TMC114-C230 (N = 12), bet pētījumā GS-US-292-0106 (N = 50) tika vērtēts fiksētu devu kombinācijas, kuras sastāvā ietilpa elvitegravīrs, kobicistats, emtricitabīns un tenofovīra alafenamīds, drošums. Šajos pētījumos iegūtie dati liecināja, ka Symtuza sastāvdaļu vispārējais drošuma profils pediatrikajiem pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuru ķermeņa masa bija vismaz 40 kg, bija līdzīgs pieaugušo populācijā novērotajam (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti, kuriem vienlaicīgi ir B un/vai C hepatīta vīrusa infekcija

Pieejama ierobežota informācija par Symtuza sastāvdaļu lietošanu pacientiem, kuriem vienlaicīgi ir B un/vai C hepatīta vīrusa infekcija.

No 1968 iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri saņēma darunavīru kopā ar ritonavīru devās 600/100 mg divreiz dienā, 236 pacientiem vienlaicīgi bija B vai C hepatīta infekcija. Pacientiem ar vienlaicīgi esošu tādu infekciju bija lielāka iespējamība, ka varētu būt sākotnēji vai ārstēšanas rezultātā radies paaugstināts aknu transamināžu līmenis, nekā pacientiem, kuriem nebija hroniska vīrushepatīta. Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda drošums, lietojot kombinācijā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētu devu kombinācijas tablešu veidā, vērtēts aptuveni 70 pacientiem ar vienlaicīgu HIV un BHV infekciju, kuri pašlaik saņem terapiju HIV infekcijas ārstēšanai nemaskētā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-1249). Pamatojoties uz šo ierobežoto pieredzi, domājams, ka emtricitabīna/ tenofovīra alafenamīda drošuma raksturlielumi pacientiem ar vienlaicīgu HIV un BHV infekciju ir līdzīgi kā pacientiem ar HIV-1 monoinfekciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaklinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze ar akūtu Symtuza pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota.

Pārdozēšanas gadījumā jāvēro, vai pacientam nerodas toksicitāte (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Symtuza pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Ārstēšana Symtuza pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus atbalstošus pasākumus, tai skaitā organisma stāvokļa svarīgāko rādītāju uzraudzīšanu un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu.

Tā kā darunavīrs un kobicistats izteikti saistās ar plazmas proteīniem, nav pamata uzskatīt, ka tos varētu būtiskā apjomā izvadīt hemodialīzes vai peritoneālās dialīzes ceļā. Emtricitabīnu var izvadīt no organisma hemodialīzes ceļā; 3 stundas ilgā dialīzē, kas sākas 1,5 stundu laikā pēc emtricitabīna lietošanas, var izvadīt aptuveni 30% no emtricitabīna devas. Tenofovīru var efektīvi izvadīt no organisma hemodialīzes ceļā, un ekstrakcijas koeficients ir aptuveni 54%. Nav zināms, vai emtricitabīnu vai tenofovīru var izvadīt peritoneālās dialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas, ATKĶ kods: J05AR22.

Darbības mehānisms

Darunavīrs ir HIV-1 proteāzes dimerizācijas un katalītiskās aktivitātes inhibitors ($K_D 4,5 \times 10^{-12}M$). Tas selektīvi inhibē HIV kodēto Gag-Pol poliproteīnu atšķelšanos ar vīrusu inficētajās šūnās, tādējādi kavējot nobriedušu infekciozu vīrusu daļiņu veidošanos.

Kobicistats ir uz mehānismu balstīts CYP3A apakšgrupas citohroma P450 inhibitors. CYP3A mediētā metabolisma inhibīcija kobicistata ietekmē palielina CYP3A substrātu, piemēram, darunavīra, kopējo sistēmisko iedarbību, jo tā biopieejamību ierobežo un pusperiodu saīsina no CYP3A atkarīgais metabolisms.

Emtricitabīns ir nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI) un 2'-deoksicitidīna nukleozīdu analogs. Šūnu enzīmu ietekmē notiek emtricitabīna fosforilācija, veidojoties emtricitabīna trifosfātam. Emtricitabīna trifosfāts inhibē HIV replikāciju, ar HIV reversās transkriptāzes (RT) starpniecību iekļaujoties vīrusa DNS, izraisot DNS ķēdes pārrāvumu.

Tenofovīra alafenamīds ir nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI) un tenofovīra (2'-deoksiadenozīna monofosfāta analogs) fosfonamidāta priekšzāles. Tenofovīra alafenamīds spēj iekļūt šūnās un, tā kā tam raksturīga lielāka stabilitāte plazmā un intracelulāra aktivācija, hidrolizējoties A katēpsīna ietekmē, tas efektīvāk nekā tenofovīra dizoproksils spēj koncentrēt tenofovīru perifēro asiņu mononukleārās šūnās (PAM) (tai skaitā limfocītos un citās HIV mērķšūnās) un makrofāgos. Pēc tam šūnā esošais tenofovīrs tiek fosforilēts līdz farmakoloģiski aktīvajam metabolītam tenofovīra difosfātam. Tenofovīra difosfāts inhibē HIV replikāciju, ar HIV RT starpniecību iekļaujoties vīrusa DNS, izraisot DNS ķēdes pārrāvumu.

Pretvīrusu darbība *in vitro*

Darunavīram, emtricitabīnam un tenofovīra alafenamīdam pierādīta savstarpēji papildinoša vai sinerģistiska pretvīrusu darbība divu zāļu kombināciju pētījumos ar šūnu kultūrām.

Darunavīrs ir aktīvs pret laboratorijās izmantotiem HIV-1 celmiem un klīniskajiem izolātiem, kā arī pret laboratorijās izmantotiem HIV-2 celmiem akūti inficētu T šūnu līnijās, cilvēka PAM un cilvēka monocītos/ makrofāgos; EC_{50} mediāna ir no 1,2 līdz 8,5 nM (no 0,7 līdz 5,0 ng/ml). Darunavīrs *in vitro* uzrāda pretvīrusu darbību pret plašu HIV-1 M grupas paneli (A, B, C, D, E, F, G) un pret O grupas primārajiem izolātiem; EC_{50} vērtību diapazons ir no < 0,1 līdz 4,3 nM. Šīs EC_{50} vērtības bija ievērojami zemākas par koncentrācijas diapazonu, kādā 50% šūnu uzrāda toksicitāti (no 87 μM līdz > 100 μM).

Kobicistatam nav konstatējama pretvīrusu darbība pret HIV-1, un tas nedarbojas kā darunavīra, emtricitabīna vai tenofovīra pretvīrusu darbības antagonists.

Emtricitabīna pretvīrusu darbība pret laboratoriskajiem un klīniskajiem HIV-1 izolātiem novērtēta limfoblastoīdu šūnu līnijās, MAGI CCR5 šūnu līnijā un PAM. Emtricitabīna EC_{50} bija robežās no 0,0013 līdz 0,64 μM . Šūnu kultūrā emtricitabīns uzrādīja pretvīrusu efektu pret HIV-1 A, B, C, D, E, F

un G tipu (EC_{50} vērtības robežās no 0,007 līdz 0,075 μM), un tas uzrādīja celmam specifisku aktivitāti pret HIV-2 (EC_{50} vērtības robežās no 0,007 līdz 1,5 μM).

Tenofovīra alafenamīda pretvīrusu darbība pret laboratoriskiem un klīniskiem HIV-1 B apakštipa izolātiem vērtēta limfoblastoīdu šūnu līnijās, PAM, primārās monocītu/ makrofāgu šūnās un $CD4^+$ T limfocītos. Tenofovīra alafenamīda EC_{50} vērtības bija robežās no 2,0 līdz 14,7 nM. Šūnu kultūrā tenofovīra alafenamīds uzrādīja pretvīrusu efektu pret HIV-1 grupām (M, N un O), arī pret A, B, C, D, E, F un G apakštipu (EC_{50} vērtības robežās no 0,10 līdz 12,0 nM), un tas uzrādīja celmam specifisku aktivitāti pret HIV-2 (EC_{50} vērtības robežās no 0,91 līdz 2,63 nM).

Rezistence

In vitro pret darunavīru rezistentā vīrusa selekcija no savvaļas tipa HIV-1 bija ilgstoša (> 3 gadi). Selekcionētie vīrusi nespēja augt darunavīra klātbūtnē, ja tā koncentrācija pārsniedza 400 nM. Šādos apstākļos selekcionētajiem vīrusiem, kuri uzrādīja samazinātu jutību pret darunavīru (diapazons: 23–50 reižu) bija 2 līdz 4 aminoskābju substitūcijas proteāzes gēnā. Selekcijas eksperimentā iegūto vīrusu samazinātā jutība nebija skaidrojama ar šo proteāzes mutāciju rašanos.

In vivo no klīnisko pētījumu datiem par pacientiem, kuriem bija ART lietošanas pieredze, no kuriem visiem bija proteāzes inhibitoru lietošanas pieredze, iegūta informācija par HIV-1 proteāzes mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret darunavīru (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vai M, T74P, L76V, I84V un L89V).

Samazināta jutība pret emtricitabīnu ir saistīta ar HIV-1 RT M184V/I mutācijām.

HIV-1 izolātiem ar samazinātu jutību pret tenofovīra alafenamīdu ir vērojama HIV-1 RT K65R mutācijas ekspresija; turklāt pārejoši novērota HIV-1 RT K70E mutācija. HIV-1 izolātiem ar K65R mutāciju ir zema līmeņa samazināta jutība pret abakavīru, emtricitabīnu, tenofovīru un lamivudīnu.

Rezistences rašanās HIV-1 inficētiem iepriekš neārstētiem pacientiem un pacientiem ar viroloģisku nomākumu

Vairāk nekā 96 nedēļu laikā 3. fāzes pētījumā TMC114FD2HTX3001 (AMBER), kurā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti, un 3. fāzes pētījumā TMC114IFD3013 (EMERALD), kurā piedalījās jau ārstēti pacienti ar viroloģisku nomākumu, attiecībā uz rezistenci tika pārbaudīti paraugi, kas iegūti no pacientiem, kam bija protokolā definētā viroloģiskā neveiksme (PDVF) un kam neveiksmes brīdī vai vēlāk asinīs HIV-1 RNS līmenis bija ≥ 400 kopiju/ml. Rezistences rašanās Symtuza grupās ir parādīta 4. tabulā. Nav novērota ar DRV, primāru PI vai TDF/TAF mutācijām saistīta rezistence.

4. tabula. Rezistences rašanās līdz pētījumu AMBER un EMERALD 96. nedēļai

| Pētījums | Terapijas grupa | Dalībnieki, n | Dalībnieki ar PDVF, n (%) | Attiecībā uz rezistenci vērtētie dalībnieki ar PDVF, n (%) | Dalībnieki ar ≥ 1 radušos RAM, n (%) | | |
|---------------------|-----------------|---------------|---------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| | | | | | Proteāze | Reversā transkriptāze | |
| | | | | | Primāra PI/DRV | TDF/TAF | FTC |
| TMC114FD2HTX3001 | Symtuza | 362 | 15 (4,1) | 9 (2,5) | 0 | 0 | 1 (M184I/V) ^a |
| TMC114IFD3013 | Symtuza | 763 | 24 (3,1) | 4 (0,5) | 0 | 0 | 0 |
| Kopā 3. fāzē | Symtuza | 1125 | 39 (3,5) | 13 (1,2) | 0 | 0 | 1 (0,1) |

^a 36. nedēļā tika novērota ar rezistenci pret FTC saistīta M184M/I/V mutācija. Šim dalībniekam skrīninga laikā bija K103N mutācija, kas liecināja par pārnestu rezistenci pret NNRTI.

DRV – darunavīrs; FTC – emtricitabīns; PDVF – protokolā definētā viroloģiskā neveiksme; PI – proteāzes inhibitori; RAM – ar rezistenci saistīta mutācija; TDF – tenofovīra dizoproksils; TAF – tenofovīra alafenamīds

Krusteniskā rezistence ar HIV-1 inficētiem iepriekš neārstētiem pacientiem un pacientiem ar vīrusu nomākumu

Pret emtricitabīnu rezistents vīruss ar M184M/I/V mutāciju bija krusteniski rezistents pret lamivudīnu, bet saglabāja jutību pret abakavīru, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu.

Klīniskie dati

Pacienti, kuriem iepriekš nav ārstēta HIV-1 infekcija

Dubultmaskētā 3. fāzes pētījumā TMC114FD2HTX3001 (AMBER) iepriekš neārstēti pacienti tika randomizēti, lai vienreiz dienā saņemtu vai nu Symtuza (N = 362), vai kombinētu terapiju ar darunavīra un kobicistata fiksētu devu kombināciju un emtricitabīna un tenofovīra dizoproksila fumarāta (F/TDF) fiksētu devu kombināciju (N = 363). Viroloģisku atbildes reakciju definēja kā < 50 kopiju/ml, izmantojot *snapshot* pieeju (skatīt 5. tabulu).

725 pacientu vecuma mediāna bija 34 gadi (diapazons 18-71 gads), 88,3% bija vīrieši, 83,2% bija baltādainie, 11,1% bija tumšādainie, bet 1,5% bija aziāti. Vidējais sākotnējais HIV-1 RNS līmenis plazmā un sākotnējā CD4+ šūnu skaita mediāna bija attiecīgi 4,48 log₁₀ kopijas/ml (SN = 0,61) un 453 x 10⁶ šūnas/l (diapazons 38 – 1456 x 10⁶ šūnas/l).

| 5. tabula. Viroloģiskie rezultāti pētījumā AMBER 48. un 96. nedēļā (FDA Snapshot analīze) | 48. nedēļa | | 96. nedēļa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------|
| | Symtuza N = 362 | DRV/COBI +F/TDF N = 363 | Symtuza N = 362 |
| Viroloģiskā atbildes reakcija, % | | | |
| HIV-1 RNS <50 kopiju/ml | 91,4% | 88,4% | 85,1% |
| Atšķirība starp ārstēšanas grupām ^a | 2,7 (95% TI: -1,6; 7,1) | | - |
| Viroloģiska neveiksme^b | 4,4% | 3,3% | 5,5% |
| HIV-1 RNS ≥50 kopiju/ml | 2,5% | 2,5% | 1,7% |
| Viroloģiska neveiksme, kuras dēļ tiek pārtraukta pētījuma zāļu lietošana | 0,3% ^d | 0 | 1,4% ^d |
| Citu iemeslu dēļ pārtraukta pētījuma zāļu lietošana un pēdējais pieejamais HIV-1 RNS līmeņa rādītājs ≥50 kopiju/ml | 1,7% | 0,8% | 2,5% |
| Nav viroloģisko datu^c | 4,1% | 8,3% | 9,4% |
| Iemesli | | | |
| Pārtraukta dalība pētījumā nevēlamo blakusparādību vai nāves dēļ | 2,2% | 4,4% | 2,2% |
| Citu iemeslu dēļ pārtraukta pētījuma zāļu lietošana un pēdējais pieejamais HIV-1 RNS līmeņa rādītājs <50 kopiju/ml | 1,1% | 2,5% | 5,8% |
| Trūkst datu par "loga" periodu, taču ir pētījumā | 0,8% | 1,4% | 1,4% |
| Viroloģiska atbildes reakcija (HIV-1-RNS <50 kopiju/ml; Snapshot analīze) pa apakšgrupām, n/N (%) | | | |
| Vecums | | | |
| <50 gadu | 299/326 (91,7%) | 293/331 (88,5%) | 276/326 (84,7%) |
| ≥50 gadu | 32/36 (88,9%) | 28/32 (87,5%) | 32/36 (88,9%) |
| Dzimums | | | |
| Vīrieši | 292/318 (91,8%) | 289/322 (89,8%) | 270/318 (84,9%) |
| Sievietes | 39/44 (88,6%) | 32/41 (78,0%) | 38/44 (86,4%) |
| Rase | | | |
| Tumšādainie | 34/40 (85,0%) | 34/40 (85,0%) | 28/40 (70,0%) |
| Citi | 281/305 (92,1%) | 275/309 (89,0%) | 266/305 (87,2%) |
| Sākotnējā vīrusu slodze | | | |
| ≤100 000 kopiju/ml | 278/303 (91,7%) | 265/293 (90,4%) | 260/303 (85,8%) |
| >100 000 kopiju/ml | 53/59 (89,8%) | 56/70 (80,0%) | 48/59 (81,4%) |
| Sākotnējais CD4+ šūnu skaits | | | |
| <200 šūnu/mm ³ | 16/22 (72,7%) | 25/29 (86,2%) | 16/22 (72,7%) |
| ≥200 šūnu/mm ³ | 315/340 (92,6%) | 296/334 (88,6%) | 292/340 (85,9%) |
| CD4+ šūnu skaits nozīmē izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli | 188,7 | 173,8 | 228,8 |

- ^a Pamatojoties uz atbilstoši apakšgrupai pielāgoto MH testu, kur stratifikācijas faktori ir HIV-1 RNS līmenis ($\leq 100\,000$ vai $> 100\,000$ kopiju/ml) un CD4+ šūnu skaits (< 200 vai ≥ 200 šūnu/ μ l).
- ^b Iekļautas pētāmās personas, kurām HIV-1 RNS līmenis 48./96. nedēļas "logā" bija ≥ 50 kopiju/ml; pētāmās personas, kurām priekšlaicīgi pārtraukta zāļu lietošana efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ saskaņā ar pētnieka novērtējumu; pētāmās personas, kurām pārtraukta zāļu lietošana citu iemeslu, nevis nevēlamo blakusparādību (NB), nāves vai efektivitātes trūkuma dēļ un kurām HIV-1 RNS līmenis pārtraukšanas laikā bija ≥ 50 kopiju/ml.
- ^c 48. nedēļas "logā": 295. diena – 378. diena; 96. nedēļas "logā": 631. diena – 714. diena.
- ^d Pieci dalībnieki pēc pētnieka izdarītas izmeklēšanas saskaņā ar ārsta lēmumu no pētījuma tika izslēgti ar efektivitāti saistītu iemeslu dēļ, trijiem pacientiem pēdējais ārstēšanas laikā noteiktais HIV-1 RNS līmenis asinīs bija < 50 kopiju/ml.
- * Dati par salīdzināmo zāļu lietošanu pēc 48. nedēļas nav pieejami.

Kaulu minerālā blīvuma izmaiņas

3. fāzes pētījumā TMC114FD2HTX3001, kurā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti, Symtuza pēc 48 nedēļu ilgas ārstēšanas nebija saistīts ar kaulu minerālā blīvuma (KMB) samazināšanos, vai arī tā bija mazāka, salīdzinot ar DRV/COBI+F/TDF grupā novēroto, ko ar DXA analīzes metodi noteica gūžas kaulā (LS vidējās procentuālās izmaiņas: 0,17% un -2,69%, $p < 0,001$) un mugurkaula jostas daļā (LS vidējās procentuālās izmaiņas: -0,68% un -2,38%, $p = 0,004$). Pēc 96 nedēļu ilgas ārstēšanas ar Symtuza gūžu un mugurkaula rajonā sākotnējā KMB procentuālās pārmaiņas (95% TI) bija attiecīgi -0,26 (-0,96; 0,45) % un -0,93 (-1,82; -0,05) %.

Nieru darbības rādītāju izmaiņas

Pētījumos, kuros piedalījās iepriekš neārstēti pacienti, salīdzinot ar kontroles grupu (DRV/COBI+F/TDF), Symtuza bija saistīts ar mazāku ietekmi uz glomerulārās filtrācijas ātrumu, ko noteica pēc *Cockcroft-Gault* metodes.

Pacienti, kuriem iepriekš ir ārstēta HIV-1 infekcija

3. fāzes pētījumā TMC114IFD3013 (EMERALD) vērtēja Symtuza efektivitāti ar HIV-1 inficētiem pacientiem ar viroloģisku nomākumu (HIV-1 RNS mazāk nekā 50 kopiju/ml). Pacientiem bija viroloģisks nomākums vismaz 2 mēnešus, un vīrusu slodze virs 50 HIV-1 RNS kopijām/ml viena gada laikā pirms iesaistīšanas pētījumā bija palielinājusies ne vairāk kā vienu reizi. Pacienti varēja piedalīties pētījumā, ja viņiem iepriekš bija pieredzēta neveiksme, lietojot jebkādu ARV shēmu bez darunavīra. Pacientiem anamnēzē nebija viroloģiskas neveiksmes, lietojot shēmas uz darunavīra bāzes, un, ja bija pieejamas vēsturiskās genotipēšanas analīzes, viņiem nebija ar rezistenci pret darunavīru saistītu mutāciju. Pacienti saņēma stabilu ARV shēmu (vismaz 6 mēnešus), ko veidoja proteāzes inhibitors kopā ar pastiprinātāju [vai nu darunavīrs reizi dienā, vai atazanavīrs (abi pastiprināti ar ritonavīru vai kobicistatu), vai lopinavīrs kopā ar ritonavīru] kombinācijā ar emtricitabīnu un TDF. Viņiem vai nu tika mainīta terapija uz Symtuza ($N = 763$), vai arī tika turpināta iepriekšējā ārstēšanas shēma ($N = 378$) (randomizācija 2:1).

Pacientu vecuma mediāna bija 46 gadi (diapazons 19-78 gadi), 82% bija vīrieši, 75,5% bija baltādainie, 20,9% bija tumšādainie, bet 2,3% bija aziāti. Sākotnējā CD4+ šūnu skaita mediāna bija 628×10^6 šūnu/ mm^3 (diapazons $111-1921 \times 10^6$ šūnu/ mm^3). Pētījuma EMERALD 48. un 96. nedēļā novērotie viroloģiskie iznākumi ir parādīti 6. tabulā.

| 6. tabula. Viroloģiskie rezultāti 48. un 96. nedēļā nedēļā pētījumā EMERALD | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | 48. nedēļa | | 96. nedēļa* |
| | Symtuza N = 763 | bPI+F/TDF N = 378 | Symtuza N = 763 |
| Kumulatīvā protokolā definētā virēmijas atjaunošanās ^a , % | | | |
| Protokolā definētas atjaunošanās biežums | 2,5% | 2,1% | 3,1% |
| (95% TI) ^b | (1,5; 3,9) | (0,9; 4,1) | (2,0; 4,6) |
| Proporciju atšķirība | 0,4 (95% TI: -1,5; 2,2) | | - |
| FDA Snapshot analīzes rezultāti | | | |
| HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml | 94,9% | 93,7% | 90,7% |
| Viroloģiska neveiksme^c | 0,8% | 0,5% | 1,2% |
| Atšķirība starp ārstēšanas grupām ^d | 0,3 (95% TI: -0,7; 1,2) | | |
| HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml | 0,5% | 0,5% | 0,7% ^f |

| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------|---------------|
| Viroloģiska neveiksme, kuras dēļ tiek pārtraukta pētījuma zāļu lietošana | 0 | 0 | 0 |
| Viroloģiska neveiksme - citu iemeslu dēļ pārtraukta pētījuma zāļu lietošana un pēdējais pieejamais HIV-1 RNS līmeņa rādītājs ≥ 50 kopiju/ml | 0,3% | 0 | 0,5% |
| Nav viroloģisku datu^e | 4,3% | 5,8% | 8,1% |
| Iemesli | | | |
| Pārtraukta dalība pētījumā nevēlamo blakusparādību vai nāves dēļ | 1,4% | 1,1% | 2,4% |
| Pārtraukta dalība pētījumā citu iemeslu dēļ | 2,5% | 4,2% | 5,0% |
| Trūkst datu par "loga" periodu, taču ir pētījumā | 0,4% | 0,5% | 0,8% |
| Kumulatīvā protokolā definētā virēmijas atjaunošanās pa apakšgrupām, % | | | |
| Vecums | | | |
| <50 gadu | 13/507 (2,6%) | 7/252 (2,8%) | 18/507 (3,6%) |
| ≥ 50 gadu | 6/256 (2,3%) | 1/126 (0,8%) | 6/256 (2,3%) |
| Dzimums | | | |
| Vīrieši | 14/623 (2,2%) | 7/313 (2,2%) | 20/623 (3,2%) |
| Sievietes | 5/140 (3,6%) | 1/65 (1,5%) | 4/140 (2,9%) |
| Rase | | | |
| Tumšādainie | 6/155 (3,9%) | 1/82 (1,2%) | 7/155 (4,5%) |
| Citi | 13/597 (2,2%) | 7/293 (2,4%) | 17/597 (2,8%) |
| Iepriekš bijusi neveiksme ARV lietošanas laikā | | | |
| 0 | 16/647 (2,5%) | 8/325 (2,5%) | 19/647 (2,9%) |
| ≥ 1 | 3/116 (2,6%) | 0/53 (0%) | 5/116 (4,3%) |

^a Divos secīgos mērījumos HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml vai - pārtraukšanas gadījumā vai 48./96. nedēļā jebkāda iemesla dēļ (vienā mērījumā) HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (ieskaitot)

^b Precīzā *Clopper-Pearson* testa divpusējais 95% TI

^c Iekļautas pētāmās personas, kurām 48./96. nedēļas "loga" bija ≥ 50 kopiju/ml; pētāmās personas, kurām priekšlaicīgi pārtraukta zāļu lietošana efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ saskaņā ar pētnieka novērtējumu; pētāmās personas, kurām pārtraukta zāļu lietošana citu iemeslu, nevis nevēlamo blakusparādību (NB), nāves vai efektivitātes trūkuma dēļ un kurām HIV-1 RNS līmenis pārtraukšanas laikā bija ≥ 50 kopiju/ml.

^d Pamatojoties uz MH testu, kurā veiktas korekcijas atbilstoši bPI atlasē laikā (ATV ar rtv vai COBI, DRV ar rtv, vai COBI, LPV ar rtv)

^e 48. nedēļas "loga": 295. diena – 378. diena; 96. nedēļas "loga": 631. diena – 714. diena

^f Šiem dalībniekiem 96. nedēļā novērotā vīrusu slodze bija 54 kopijas/ml, 78 kopijas/ml, 111 kopiju/ml, 152 kopijas/ml un 210 kopiju/ml.

* Dati par salīdzināmo zāļu lietošanu pēc 48. nedēļas nav pieejami.

Pediatriskā populācija

Symtuza lietošana ART iepriekš nesaņēmušiem pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg ir apstiprināta divos pētījumos ar pediatrikajiem pacientiem, kuriem bija HIV-1 infekcija (TMC114-C230 un GS-US-292-0106). Vairāk informācijas skatīt darunavīra un emtricitabīna/ tenofovīra alafenamīda zāļu informācijā.

Tika veikts nemaskēts 2. fāzes pētījums (TMC114-C230), lai novērtētu kopā ar nelielām ritonavīra devām lietota darunavīra farmakokinētiku, drošumu, panesamību un efektivitāti 12 pediatrikajiem pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem bija HIV-1 infekcija un kuri iepriekš nebija saņēmuši ART. Šie pacienti saņēma darunavīru/ritonavīru 800/100 mg vienreiz dienā kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem. Viroloģiskā atbildes reakcija tika definēta kā HIV-1 RNS vīrusu slodzes samazinājums plazmā par vismaz 1,0 log₁₀ salīdzinājumā ar sākumstāvokli (skatīt 7. tabulu).

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 7. tabula. Viroloģiskie rezultāti ART iepriekš nelietojušiem pusaudžiem 48. nedēļā (TLOVR algoritms) | |
| TMC114-C230 | |
| Rezultāts 48. nedēļā | Darunavīrs/ ritonavīrs (N = 12) |
| HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml ^a | 83,3% (10) |
| CD4+ procentuālā daudzuma izmaiņu mediāna salīdzinājumā ar sākumstāvokli | 14 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|
| CD4+ šūnu skaita vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli ^b | 221 |
| Vīrusu slodzes samazinājums plazmā par $\geq 1,0 \log_{10}$ | 100% |

^a Ievade saskaņā ar TLOVR algoritmu.

^b Datu ievade par pētījumu nebeigušiem pacientiem: pētījumu priekšlaikus pārtraukušajiem pacientiem ievadītā izmaiņu vērtība atbilst 0.

Pētījumā GS-US-292-0106 emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda efektivitāti, drošumu un farmakokinētiku vērtēja nemaskētā pētījumā, kurā 50 iepriekš neārstēti pusaudži ar HIV-1 infekciju saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu (10 mg), ko lietoja kopā ar elvitegravīra un kobicistata fiksētu devu kombināciju tablešu zāļu formā. Pacientu vecuma mediāna bija 15 gadi (diapazons: 12–17 gadi), un 56% bija sieviešu dzimuma, 12% bija aziāti, bet 88% bija tumšādainie. Pētījuma sākumā HIV-1 RNS koncentrācijas plazmā mediāna bija 4,7 \log_{10} kopijas/ml, bet CD4+ šūnu skaita mediāna bija 456 šūnas/mm³ (diapazons: 95–1110), un CD4+ procentuālā daudzuma mediāna bija 23% (diapazons: 7–45%). Kopumā 22% pacientu HIV-1 RNS koncentrācija plazmā sākuma stāvoklī bija > 100 000 kopiju/ml. Pēc 48 nedēļām 92% pacientu (46/50) HIV-1 RNS līmenis bija < 50 kopiju/ml; tas līdzinājās atbildes reakcijas rādītājam pētījumos ar iepriekš neārstētiem pieaugušajiem, kuriem bija HIV-1 infekcija. CD4+ šūnu skaita vidējais pieaugums 48. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija 224 šūnas/mm³. Laikā līdz 48. nedēļai netika konstatēta ārstēšanas izraisīta rezistence pret E/C/F/TAF (elvitegravīru /kobicistatu/ emtricitabīnu/ tenofovīra alafenamīdu).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Symtuza HIV-1 infekcijas ārstēšanai vienā vai vairākās pediatrikās populācijās apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Visu Symtuza sastāvdaļu biopieejamība bija līdzīga kā gadījumā, kad 800 mg darunavīra, 150 mg kobicistata un 200/10 mg emtricitabīna/ tenofovīra alafenamīda tika vienlaicīgi lietoti atsevišķu preparātu veidā; bioekvivalence tika pierādīta pēc vienreizējas devas lietošanas veselām pētāmajām personām pēc ēdienreizes (N = 96).

Uzsūkšanās

Atsevišķi lietotas vienreizējas darunavīra 600 mg devas absolūtā biopieejamība bija aptuveni 37%, un divreiz dienā lietotas 100 mg ritonavīra devas klātbūtnē tā palielinājās līdz aptuveni 82%. Emtricitabīna 200 mg kapsulas absolūtā biopieejamība bija 93%.

Pēc Symtuza perorālas lietošanas veselām pētāmajām personām visas sastāvdaļas ātri uzsūcās. Darunavīra, kobicistata, emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta attiecīgi 4,00, 4,00, 2,00 un 1,50 stundas pēc lietošanas. Lietojot Symtuza perorāli kā sadalītu tableti, sastāvdaļu biopieejamība netika ietekmēta, salīdzinot ar lietošanu, tableti norijot veselu.

Lietojot darunavīru un kobicistatu kā Symtuza, to kopējā iedarbība pēc lietošanas tukšā dūšā bija attiecīgi par 30–45% mazāka un par 16–29% mazāka nekā tad, ja šīs zāles lietoja pēc ēdienreizes. Emtricitabīna C_{max} bija 1,26 reizes augstāka, ja zāles lietoja tukšā dūšā, turpretī zemlīknes laukums (AUC), lietojot zāles pēc ēdienreizes un tukšā dūšā, bija līdzīgs. Tenofovīra alafenamīda C_{max} bija 1,82 reizes augstāka, ja zāles lietoja tukšā dūšā, savukārt AUC bija par 20% mazāks līdz līdzīgs, lietojot zāles tukšā dūšā un pēc ēdienreizes. Symtuza tabletes jālieto ēdienreizes laikā. Barības veids neietekmē Symtuza kopējo iedarbību.

Izklīde

Darunavīrs

Ar plazmas olbaltumvielām darunavīrs saistās aptuveni 95% apmērā. Darunavīrs galvenokārt saistās pie plazmas α_1 -skābā glikoproteīna.

Pēc intravenozas ievadīšanas atsevišķi lietota darunavīra izkļiedes tilpums bija $88,1 \pm 59,0$ l (vidējā vērtība \pm standartnovirze), bet, lietojot arī 100 mg ritonavīra divreiz dienā, tas palielinājās līdz $131 \pm 49,9$ l (vidējā vērtība \pm standartnovirze).

Kobicistats

97 - 98% kobicistata saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, un vidējā attiecība starp koncentrāciju plazmā un asinīs ir aptuveni 2.

Emtricitabīns

In vitro ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistījās $< 4\%$ emtricitabīna, un robežās no 0,02 līdz 200 $\mu\text{g/ml}$ saistīšanās nebija atkarīga no koncentrācijas. Maksimālās koncentrācijas plazmā apstākļos vidējā attiecība starp koncentrāciju plazmā un asinīs bija aptuveni 1,0, un vidējā attiecība starp koncentrāciju spermā un plazmā bija aptuveni 4,0.

Tenofovīra alafenamīds

In vitro ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistās $< 0,7\%$ tenofovīra, un robežās no 0,01 līdz 25 $\mu\text{g/ml}$ saistīšanās nav atkarīga no koncentrācijas. *Ex vivo* tenofovīra alafenamīda saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām klīniskajos pētījumos ņemtajos paraugos bija aptuveni 80%.

Biotransformācija

Darunavīrs

In vitro eksperimenti ar cilvēka aknu mikrosomām (CAM) liecina, ka darunavīram galvenokārt raksturīgs oksidatīvs metabolisms. Darunavīru apjomīgi metabolizē aknu CYP sistēma un gandrīz tikai un vienīgi izoenzīms CYP3A4. Ar [¹⁴C] iezīmēta darunavīra pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, pierādīts, ka lielākā daļa radioaktivitātes plazmā pēc vienreizējas 400/100 mg darunavīra un ritonavīra devas lietošanas bija atkarīga no sākotnējā aktīvā savienojuma. Cilvēka organismā konstatēti vismaz 3 darunavīra oksidatīvie metabolīti; tiem visiem aktivitāte pret savvaļas tipa HIV bija vismaz 10 reīzu mazāka par darunavīra aktivitāti.

Kobicistats

Kobicistats tiek metabolizēts CYP3A (galvenokārt) un CYP2D6 (mazākā mērā) mediētas oksidācijas ceļā, un tas netiek pakļauts glikuronizācijai. Pēc [¹⁴C]-kobicistata perorālas lietošanas 99% cirkulējošās radioaktivitātes plazmā noteica neizmainīts kobicistats. Urīnā un fēcēs novērots zems metabolītu līmenis, un tas nav saistīts ar kobicistata CYP3A inhibējošo aktivitāti.

Emtricitabīns

In vitro pētījumi liecina, ka emtricitabīns nav cilvēka CYP enzīmu inhibitori. Pēc [¹⁴C]-emtricitabīna lietošanas pilnīga emtricitabīna devas atgūšana tika panākta urīnā (aptuveni 86%) un fēcēs (aptuveni 14%). Trīspadsmit procenti devas tika konstatēti urīnā trīs pamata metabolītu veidā. Emtricitabīna biotransformācija ietver tiola daļas oksidāciju, veidojoties 3'-sulfoksīda diastereomēriem (aptuveni 9% no devas), un konjugāciju ar glikuronskābi, veidojoties 2'-O-glikuronīdam (aptuveni 4% no devas). Citi metabolīti nebija konstatējami.

Tenofovīra alafenamīds

Metabolisms ir galvenais tenofovīra alafenamīda eliminācijas ceļš cilvēka organismā; tādā veidā eliminējas $> 80\%$ no perorāli lietotas devas. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka tenofovīra alafenamīds A katēpsīna ietekmē PAM (tai skaitā limfocītos un citās HIV mērķšūnās) un makrofāgos un karboksilesterāzes-1 ietekmē hepatocītos tiek metabolizēts līdz tenofovīram (galvenais metabolīts). *In vivo* šūnās notiek tenofovīra alafenamīda hidrolīze, veidojoties tenofovīram (galvenais metabolīts), kura fosforilācijas rezultātā veidojas aktīvais metabolīts tenofovīra difosfāts.

In vitro tenofovīra alafenamīdu nemetabolizē CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6. Tenofovīra alafenamīdu minimāli metabolizē CYP3A4. Lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A inducētāju efavirenzu būtiski neietekmēja tenofovīra alafenamīda iedarbību. Pēc tenofovīra alafenamīda lietošanas [¹⁴C] radioaktivitāte plazmā uzrādīja no laika atkarīgu profilu, un pirmajās stundās visplašāk pārstāvētais savienojums bija tenofovīra alafenamīds, bet pārējā laikā — urīnskābe.

Eliminācija

Darunavīrs

Pēc 400/100 mg [¹⁴C]-darunavīra un ritonavīra devas lietošanas fēcēs un urīnā var konstatēt attiecīgi aptuveni 79,5% un 13,9% no lietotās [¹⁴C]-darunavīra devas. Neizmainītā veidā ar fēcēm un urīnu izdalījās attiecīgi aptuveni 41,2% un 7,7% no ievadītās darunavīra devas.

Ievadot intravenozi, atsevišķi lietota darunavīra (150 mg) un kopā ar nelielām ritonavīra devām (100 mg) lietota darunavīra klīrenss bija attiecīgi 32,8 l/h un 5,9 l/h. Darunavīra terminālā plazmas pusperioda mediāna pēc Symtuza lietošanas ir 5,5 stundas.

Kobicistats

Pēc [¹⁴C]-kobicistata perorālas lietošanas fēcēs un urīnā tika konstatēti attiecīgi 86% un 8,2% no lietotās devas. Kobicistata terminālā plazmas pusperioda mediāna pēc Symtuza lietošanas ir 3,6 stundas.

Emtricitabīns

Emtricitabīns galvenokārt tiek izvadīts caur nierēm, un visa lietotā deva ir konstatējama urīnā (aptuveni 86%) un fēcēs (aptuveni 14%). Trīspadsmit procenti emtricitabīna devas tika konstatēti urīnā trīs metabolītu veidā. Emtricitabīna sistēmiskais klīrenss bija vidēji 307 ml/min. Pēc Symtuza perorālas lietošanas emtricitabīna terminālā eliminācijas pusperioda mediāna ir 17,2 stundas.

Tenofovīra alafenamīds

Tenofovīra alafenamīds galvenokārt tiek izvadīts pēc metabolizēšanas līdz tenofovīram. Lietojot Symtuza, tenofovīra alafenamīda terminālā eliminācijas pusperioda mediāna bija 0,3 stundas. Tenofovīrs tiek izvadīts no organisma caur nierēm gan ar glomerulārās filtrācijas, gan aktīvas tubulārās sekrēcijas starpniecību. Tenofovīra plazmas pusperioda mediāna ir aptuveni 32 stundas. Neizmainīta tenofovīra alafenamīda izvadīšana caur nierēm ir mazāk nozīmīgais ceļš — ar urīnu izvadās mazāk nekā 1% no devas. Farmakoloģiski aktīvā metabolīta tenofovīra difosfāta pusperiods PAM ir 150–180 stundu.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Pētījumi par Symtuza farmakokinētiku pediātriskajiem pacientiem nav veikti. Tomēr ir dati par dažādu Symtuza sastāvdaļu farmakokinētiku, kas liecina, ka 800 mg darunavīra, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabīna un 10 mg tenofovīra alafenamīda devas pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg rada līdzīgu kopējo iedarbību.

Gados vecāki cilvēki

Pieejamā informācija par Symtuza un tās atsevišķo sastāvdaļu farmakokinētiku gados vecākiem cilvēkiem (vecums ≥ 65 gadi) ir ierobežota.

Populācijas farmakokinētikas analīzes ar HIV inficētiem pacientiem liecināja, ka darunavīra farmakokinētika būtiski neatšķiras atkarībā no tā, kāds bija ar HIV inficēto pacientu vecums (no 18 līdz 75 gadiem; N = 12, vecums ≥ 65 gadi; skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniski nozīmīgas kobicistata, emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda farmakokinētikas atšķirības atkarībā no vecuma nav konstatētas ≤ 65 gadu vecumgrupā.

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzē konstatēta nedaudz lielāka darunavīra kopējā iedarbība (16,8%) ar HIV-1 inficētām sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem. Šāda atšķirība nav klīniski nozīmīga.

Klīniski nozīmīgas kobicistata, emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda farmakokinētikas atšķirības atkarībā no dzimuma nav konstatētas.

Nieru darbības traucējumi

Symtuza nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Ir dati par (atsevišķi lietotu) Symtuza sastāvdaļu farmakokinētiku.

Darunavīrs

Masas līdzsvara pētījumā ar [¹⁴C]-darunavīru un ritonavīru iegūtie rezultāti liecina, ka ar urīnu neizmainītā veidā izdalās aptuveni 7,7% no lietotās darunavīra devas.

Lai gan darunavīrs nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka darunavīra farmakokinētika pacientiem, kuriem bija HIV infekcija un vidēji smagi nieru darbības traucējumi (eGF \bar{A}_{CG} 30–60 ml/min, N = 20), būtiski neatšķīrās (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kobicistats

Ir veikts pētījums par kobicistata farmakokinētiku personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem, bet bez HIV-1 infekcijas (eGF R_{CG} < 30 ml/min). Starp personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem un veselīgiem indivīdiem nenovēroja nozīmīgas kobicistata farmakokinētikas atšķirības, kas atbilst kobicistata mazajam renālajam klīrensam.

Emtricitabīns

Emtricitabīna vidējā kopējā sistēmiskā iedarbība pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGF R_{CG} < 30 ml/min) (33,7 μ g•h/ml) bija izteiktāka nekā pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem (11,8 μ g•h/ml).

Tenofovīra alafenamīds

Starp veselīgiem indivīdiem un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGF R_{CG} > 15, bet < 30 ml/min) tenofovīra alafenamīda pētījumos nenovēroja klīniski nozīmīgas tenofovīra alafenamīda vai tenofovīra farmakokinētikas atšķirības. Datu par tenofovīra alafenamīda farmakokinētiku pacientiem, kuriem eGF R_{CG} ir < 15 ml/min, nav.

Aknu darbības traucējumi

Symtuza nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Ir dati par (atsevišķi lietotu) Symtuza sastāvdaļu farmakokinētiku.

Darunavīrs

Darunavīra metabolismu un elimināciju nodrošina galvenokārt aknas. Vairāku devu pētījumā, kurā darunavīru/ritonavīru (600/100 mg) lietoja divreiz dienā, pierādīts, ka darunavīra kopējā koncentrācija plazmā pētāmajām personām ar viegliem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, N = 8) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, N = 8) ir līdzīga kā veselīgiem cilvēkiem. Tomēr nesaisīta darunavīra koncentrācija bija attiecīgi par 55% (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un 100% (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) augstāka. Šāda pieauguma klīniskais nozīmīgums nav zināms. Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz darunavīra farmakokinētiku nav pētīta (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Kobicistats

Kobicistata metabolismu un elimināciju nodrošina galvenokārt aknas. Ir veikts pētījums par kobicistata farmakokinētiku personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, bet bez HIV-1 infekcijas (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Starp pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un veselīgiem indivīdiem nenovēroja klīniski nozīmīgas kobicistata farmakokinētikas atšķirības. Smagu aknu darbības traucējumu (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekme uz kobicistata farmakokinētiku nav pētīta.

Emtricitabīns

Emtricitabīna farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta, taču emtricitabīnu būtiski nemetabolizē aknu enzīmi, tāpēc aknu darbības traucējumu ietekmei vajadzētu būt ierobežotai.

Tenofovīra alafenamīds

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērotas klīniski nozīmīgas tenofovīra farmakokinētikas izmaiņas. Smagu aknu darbības traucējumu (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekme uz tenofovīra alafenamīda farmakokinētiku nav pētīta.

Vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija

Klīniskajos pētījumos nebija pietiekams farmakokinētikas datu daudzums, lai noteiktu B un/vai C hepatīta vīrusa infekcijas ietekmi uz darunavīra, kobicistata, emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda farmakokinētiku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Darunavīru/kobicistatu 800/150 mg lietojot grūtniecības laikā, darunavīra kopējā iedarbība ir zema (skatīt 8. tabulu). Sievietēm, kas darunavīru/kobicistatu lietoja grūtniecības otrajā trimestrī, vidējās kopējās darunavīra C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības vienam pētījuma dalībniekam bija par attiecīgi 49%, 56% un 92% mazākas nekā pēcdzemdību periodā; grūtniecības trešajā trimestrī kopējās darunavīra C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības bija par attiecīgi 37%, 50% un 89% mazākas nekā pēc dzemdībām. Būtiski samazinājās arī nesaistītā zālvielas frakcija, tostarp C_{min} līmenis bija pazeminājies par aptuveni 90%. Galvenais šādas zemas kopējās iedarbības cēlonis ir izteikta kobicistata kopējās iedarbības samazināšanās, ko ierosina ar grūtniecību saistīta enzīmu inducēšana (skatīt turpmāk).

8. tabula.

| Kopējā darunavīra farmakokinētiskie rezultāti pēc darunavīra/kobicistata lietošanas pa 800/150 mg vienu reizi dienā pretretrovīrusu terapijas shēmas ietvaros grūtniecības otrajā trimestrī, trešajā trimestrī un pēcdzemdību periodā | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Kopējā darunavīra farmakokinētika (vidējā vērtība ± SN) | Grūtniecības otrais trimestris (n=7) | Grūtniecības trešais trimestris (n=6) | Pēcdzemdību periods (6-12 nedēļas) (n=6) |
| C_{max} , ng/ml | 4 340 ± 1 616 | 4 910 ± 970 | 7 918 ± 2 199 |
| AUC_{24h} , ng.h/ml | 47 293 ± 19 058 | 47 991 ± 9 879 | 99 613 ± 34 862 |
| C_{min} , ng/ml | 168 ± 149 | 184 ± 99 | 1 538 ± 1 344 |

Grūtniecības laikā kobicistata kopējā iedarbība bija mazāka, un, iespējams, tādēļ pastiprinošā ietekme uz darunavīra iedarbību bija vājāka par optimālo. Grūtniecības otrajā trimestrī kobicistata C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} bija par attiecīgi 50%, 63% un 83% mazāka nekā pēc dzemdībām. Grūtniecības trešajā trimestrī kobicistata C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} bija par attiecīgi 27%, 49% un 83% mazāka nekā pēc dzemdībām.

Dati par emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda farmakokinētiku grūtniecības laikā nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Darunavīrs

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par darunavīra farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Darunavīrs neietekmē fertilitāti vai agrīnu embrionālo attīstību, un DRV nav konstatēts teratogenitātes potenciāls, ja iedarbības intensitāte bija vājāka par ieteicamo klīnisko devu cilvēkiem.

Jaunām žurkām, kuras saņēma darunavīru līdz 23.–26. dienai (kas atbilst līdz mazāk nekā 2 gadu vecumam cilvēkiem) novērota palielināta mirstība, un dažiem dzīvniekiem bija krampji. Šīs atrades bija saistāmas ar nenobriedušiem aknu enzīmiem un hemoencefālisko barjeru. Tā kā pastāv neskaidrības par cilvēka hemoencefāliskās barjeras un aknu enzīmu attīstības ātrumu, Syntuza nedrīkst lietot pediatrikajiem pacientiem vecumā līdz 3 gadiem.

Kobicistats

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Attīstības toksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem nav konstatēta teratogēna iedarbība. Žurkām lietojot devu, kas

izraisīja būtisku toksicitāti māfītes organismā, augļiem novērotas mugurkaula un ribāja pārkaulošanās izmaiņas.

Ex vivo pētījumi ar trušiem un *in vivo* pētījumi ar suņiem liecina, ka kobicistatam ir neliels QT intervāla pagarināšanas potenciāls un ka tas var nedaudz pagarināt PR intervālu un pavājināt kreisā kambara funkciju, kad vidējā koncentrācija vismaz desmitkārtīgi pārsniedz kopējo iedarbību cilvēkam, kāda vērojama, lietojot ieteikto dienas devu 150 mg.

Kobicistata ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumā ar žurkām tika konstatēts šai sugai specifisks tumorigenitātes potenciāls, ko attiecībā uz cilvēkiem uzskata par nenozīmīgu. Ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumā ar pelēm nekonstatēja nekādu kancerogenitātes potenciālu.

Emtricitabīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par emtricitabīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Emtricitabīnam konstatēts zems kancerogenitātes potenciāls pelēm un žurkām.

Tenofovīra alafenamīds

Tenofovīra alafenamīda preklīniskajos pētījumos ar žurkām un suņiem atklāts, ka primārie toksicitātes mērķorgāni ir kauli un nierēs. Toksisku iedarbību uz kauliem novēroja kā samazinātu kaulu minerālo blīvumu žurkām un suņiem, kad tenofovīra kopējā iedarbība vismaz četras reizes pārsniedza to, kāda paredzama pēc Symtuza lietošanas. Suņu acīs bija konstatējama minimāla histiocītu infiltrācija, kad tenofovīra alafenamīda un tenofovīra kopējā iedarbība attiecīgi aptuveni 15 un 40 reižu pārsniedza to, kāda paredzama pēc Symtuza lietošanas.

Konvencionālajos genotoksicitātes testos tenofovīra alafenamīdam netika konstatēta mutagenitāte vai klastogenitāte.

Tā kā pēc tenofovīra alafenamīda lietošanas tenofovīra kopējā iedarbība ir mazāka nekā pēc tenofovīra dizoprosila lietošanas, kancerogenitātes pētījumi un perinatālais un postnatālais pētījums ar žurkām veikts tikai ar tenofovīra dizoprosilu. Standartpētījumos iegūtie dati par iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Reproductīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem nav konstatēta ietekme uz pārošanos, fertilitāti, grūsnību vai augļa raksturlielumiem. Tomēr peri- un postnatālās toksicitātes pētījumā tenofovīra dizoprosils māfītei toksiskās devās samazināja pēcnācēju dzīvotspējas indeksu un svaru.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts

Mikrokristāliskā celuloze

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Makrogols 4000

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas: 6 nedēļas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā ar desikantu pudelē, lai tabletes pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē. Uzglabāšanas ilgums ārpus oriģinālā iepakojuma nedrīkst pārsniegt 7 dienas, un pēc tam šādas neizlietotās tabletes ir jāiznīcina. Ārpus oriģinālā iepakojuma uzglabātās tabletes nav atļauts likt atpakaļ oriģinālajā iepakojumā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balta augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar silikagela desikantu (ievietots atsevišķā paciņā vai trauciņā) ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) vāciņu, kuram ir indukcijas blīvējums.

Vienā pudelē ir 30 tablešu.

Iepakojuma lielums: kastītes pa vienai vai trim pudelēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1225/001 – 30 apvalkotās tabletes

EU/1/17/1225/002 – 90 apvalkotās tabletes (3 x 30)

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 21. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen, Borgo San Michele

04100

Latina

Itālija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg apvalkotās tabletes
darunavirum/cobicistatam/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 800 mg darunavīra (etanolāta veidā), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabīna un 10 mg tenofovīra alafenamīda (fumarāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 30 tabletēm)

Pudeles nav atļauts pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Nelietot pēc tam, kad pagājušas 6 nedēļas kopš pudeles pirmās atvēršanas.

Atvēršanas datums: _____

Izmešanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē. Uzglabāšanas ilgums ārpus oriģinālā iepakojuma nedrīkst pārsniegt 7 dienas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1225/001 – 30 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1225/002 – 90 apvalkotās tabletes (3 x 30)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

symtuza

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kas ietver unikālu identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg apvalkotās tabletes
darunavirum/cobicistatum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 800 mg darunavīra (etanolāta veidā), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabīna un 10 mg tenofovīra alafenamīda (fumarāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 30 tabletēm)
Pudeles nav atļauts pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē. Uzglabāšanas ilgums ārpus oriģinālā iepakojuma nedrīkst pārsniegt 7 dienas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1225/001 – 30 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1225/002 – 90 apvalkotās tabletes (3 x 30)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg apvalkotās tabletes
darunavirum / cobicistatum / emtricitabinum / tenofovirum alafenamidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Symtuza un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Symtuza lietošanas
3. Kā lietot Symtuza
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Symtuza
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Symtuza un kādam nolūkam to lieto

Symtuza ir pretretrovīrusu zāles, ko lieto cilvēka imūndeficīta 1. tipa vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai. To lieto pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg. Symtuza satur četras aktīvās vielas:

- darunavīru, zāles HIV infekcijas ārstēšanai, kas zināmas kā proteāzes inhibitors;
- kobicistatu, kas ir darunavīra pastiprinātājs (darbības uzlabotājs);
- emtricitabīnu, zāles HIV infekcijas ārstēšanai, kas zināmas kā nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors;
- tenofovīra alafenamīdu, zāles HIV infekcijas ārstēšanai, kas zināmas kā nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors.

Symtuza samazina HIV-1 Jūsu organismā, un tas uzlabos Jūsu imūnsistēmu (organisma dabiskās aizsargspējas) un mazinās ar HIV infekciju saistītu slimību rašanās risku, taču ar Symtuza nav iespējams izārstēt HIV infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Symtuza lietošanas

Nelietojiet Symtuza šādos gadījumos

- Ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret darunavīru, kobicistatu, emtricitabīnu, tenofovīra alafenamīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) Symtuza sastāvdaļu;
- ja Jums ir **smagi aknu darbības traucējumi**. Ja šaubāties par Jums esošās aknu slimības smagumu, vaicājiet ārstam. Var būt nepieciešamas dažas papildu pārbaudes.

Izstāstiet ārstam par **visām** zālēm, ko lietojat, ieskaitot iekšķīgi lietojamās, inhalējamās, injicējamās un uz ādas uzklājamās zāles.

Nelietojiet Symtuza kopā ar šādām zālēm

Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, lūdziet ārstam nomainīt tās uz citām zālēm.

| Zāles | Zāļu lietošanas mērķis |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Alfuzosīns</i> | palielinātas prostatas ārstēšanai |
| <i>Amiodarons, dronedarons, ivabradīns, hinidīns vai ranolazīns</i> | noteiktu sirds ritma traucējumu (piemēram, sirds ritma traucējumu) ārstēšanai |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns</i> | krampju profilaksei |
| <i>Kolhicīns (ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi)</i> | podagras ārstēšanai |
| <i>Lopinavīra/ritonavīra kombinētais preparāts</i> | zāles HIV infekcijas ārstēšanai |
| <i>Rifampicīns</i> | dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai |
| <i>Pimozīds, lurazidons, kvetiapīns vai sertindols</i> | psihisku traucējumu ārstēšanai |
| <i>Melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, ergotamīns, dihidroergotamīns, ergometrīns un metilergonovīns</i> | migrēnas galvassāpju ārstēšanai |
| <i>Divšķautņu asinszāle (Hypericum perforatum)</i> | augu izcelsmes zāles, ko izmanto depresijas ārstēšanai |
| <i>Elbasvīrs/grazoprevīrs</i> | C hepatīta ārstēšanai |
| <i>Lovastatīns, simvastatīns un lomitapīds</i> | holesterīna līmeņa pazemināšanai |
| <i>Triazolāms vai midazolāms (iešķīdīgi)</i> | lai palīdzētu Jums gulēt un/vai mazināt trauksmi |
| <i>Sildenafilīns</i> | sirds un plaušu darbības traucējumu, ko sauc par pulmonālu arteriālu hipertensiju, ārstēšanai. Sildenafilīnu lieto arī citiem nolūkiem. Lūdzam skatīt punktu "Citas zāles un Symtuza". |
| <i>Avanafilīns</i> | erektilās disfunkcijas ārstēšanai |
| <i>Dabigatrāns, tikagrelors</i> | lai palīdzētu apturēt trombocītu salipšanu, ārstējot pacientus, kuriem anamnēzē ir sirdslēkme |
| <i>Naloksegols</i> | opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai |
| <i>Dapoksetīns</i> | priekšlaicīgas ejakulācijas ārstēšanai |
| <i>Domperidons</i> | sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai |

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Symtuza lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Lietojot šīs zāles, Jūs joprojām varat pārnest HIV, lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas gadījumā šis risks ir samazināts. Pārrunājiet ar ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai netiktu inficēti citi cilvēki.

Cilvēkiem, kas lieto Symtuza, joprojām var rasties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības. Jums jāturpina regulāri sazināties ar ārstu.

Cilvēkiem, kas lieto Symtuza, var rasties izsitumi uz ādas. Dažkārt izsitumi var kļūt smagi vai, iespējams, dzīvībai bīstami. Lūdz, sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas izsitumi.

Lai gan nieru darbības traucējumi, lietojot Symtuza, nav novēroti, pastāv iespēja, ka, lietojot Symtuza ilgāku laika periodu, Jums varētu rasties nieru darbības traucējumi.

Pirms Symtuza lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ja kaut kas no minētā ir attiecināms uz Jums, nekavējoties informējiet par to ārstu.

- Ja Jums ir bijušas **problēmas ar aknām**, tai skaitā B vai C hepatīta infekcija. Jūsu ārsts var novērtēt, cik smaga ir Jums esošā aknu slimība, pirms pieņemt lēmumu, vai varat lietot Symtuza.
- Ja Jums ir **B hepatīts**, aknu darbības traucējumi pēc Symtuza lietošanas pārtraukšanas var kļūt spēcīgāki. Svarīgi nepārtraukt lietot Symtuza, iepriekš nekonsultējoties par to ar ārstu.
- Ja Jums ir bijusi **nieru slimība** vai izmeklējumos ir atklāti **nieru darbības traucējumi**, pirms ārstēšanas vai tās laikā. Pirms ārstēšanas ar Symtuza un tās laikā Jūsu ārsts var Jums veikt asins analīzes, lai uzraudzītu nieru darbību. Jūsu ārsts izvērtēs, vai Symtuza ir Jums piemērotas zāles.
- Ja Jums ir **cukura diabēts**. Symtuza var paaugstināt cukura līmenis asinīs.
- Ja pamanāt jebkādas **infekcijas simptomus** (*piem.*, pietūkušus limfmezglus un drudzi). Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, kuriem ir bijušas neparastas infekcijas novājinātas imūnsistēmas dēļ (oportunistiskas infekcijas), neilgi pēc tam, kad Jūs sāksit HIV terapiju, var parādīties ar iepriekšējām infekcijām saistīta iekaisuma pazīmes un simptomi. Uzskata, ka šo

simptomu cēlonis ir organisma imūnreakcijas uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties ar infekcijām, kas varētu būt bijušas organismā bez redzamiem simptomiem.

- Ja pamanāt tādus simptomus kā, piemēram, muskuļu vājums, vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un virzās uz augšu virzienā uz ķermeņa vidusdaļu, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, nekavējoties izstāstiet ārstam. Papildus oportūnistiskām infekcijām, sākot lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties arī **autoimūni traucējumi** (kad imūnsistēma vēršas pret organisma veselajiem audiem), jo uzlabojas organisma imūnreakcija. Autoimūnie traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.
- Ja Jums ir **hemofīlija**. Symtuza var palielināt asiņošanas risku.
- Ja Jums ir **alerģija pret sulfonamīdiem** (piemēram, tos lieto noteiktu infekciju ārstēšanai).
- Ja Jūs pamanāt jebkādas **muskuļu vai kaulu problēmas**. Dažiem pacientiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaula bojājums, ko izraisa kaula asinsapgādes zudums). Lielāka tās iespējamība ir ilgstošas HIV infekcijas ārstēšanas gadījumā, ja ir smagāki imūnsistēmas bojājumi, liekais svars vai ja tiek lietots alkohols vai zāles, ko sauc par kortikosteroīdiem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums un sāpes locītavās (it īpaši gūžas, ceļa un pleca locītavā) un apgrūtinātas kustības. Ja pamanāt jebkuru no šiem simptomiem, lūdzam izstāstīt ārstam.

Gados vecāki cilvēki

Symtuza lietots tikai ierobežotam skaitam pacientu vecumā no 65 gadiem. Ja Jūs piederat šai vecuma grupai, lūdzam pārrunāt ar ārstu, vai Jūs varat lietot Symtuza.

Bērni un pusaudži

Symtuza nav paredzēts lietošanai bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai bērniem ar ķermeņa masu līdz 40 kg, jo tas nav pētīts bērniem vecumā līdz 12 gadiem.

Citas zāles un Symtuza

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ir dažas zāles, kuras **nedrīkst kombinēt ar Symtuza**. Tās minētas iepriekš zem virsraksta "**Nelietojiet Symtuza kopā ar šādām zālēm**".

Symtuza nedrīkst lietot kopā ar citām pretvīrusu zālēm, kuras satur darbības pastiprinātāju, vai ar citiem pretvīrusu līdzekļiem, kuriem nepieciešama darbības pastiprināšana. Dažos gadījumos var būt nepieciešams mainīt citu zāļu devu. Tāpēc vienmēr informējiet ārstu, ja lietojat citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai, un rūpīgi ievērojiet ārsta norādījumus par to, kuras zāles var kombinēt.

Symtuza nedrīkst lietot arī kopā ar zālēm, kuras satur tenofovīra dizoproksilu (piemēram, fumarāta, fosfāzes vai sukcināta veidā), lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu, vai ar zālēm, kuras nepieciešams pastiprināt ar ritonavīru vai kobicistatu.

Symtuza iedarbība var būt samazināta, ja Jūs lietojat jebkuras no šādām zālēm. Informējiet ārstu, ja lietojat:

- *bosentānu* (augsta asinsspiediena plaušu asinsritē ārstēšanai);
- *deksametazonu* (injekcijās) (kortikosteroīds);
- *rifapentīnu, rifabutīnu* (izmanto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- *okskarbazepīnu* (krampju profilaksei).

Lietojot Symtuza, var būt ietekmēta citu zāļu iedarbība. Informējiet ārstu, ja lietojat:

- *amlodipīnu, diltiazemu, dizopiramīdu, felodipīnu, flekainīdu, meksiletīnu, nikardipīnu, nifedipīnu, propafenonu, lidokaīnu, verapamilu* (sirds slimību ārstēšanai), jo var būt pastiprināta šo zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības;
- *bosentānu* (augsta asinsspiediena plaušu asinsritē ārstēšanai);
- *apiksabānu, edoksabānu, rivaroksabānu, klopidogrelu* (asiņu recēšanas samazināšanai), jo var būt izmainīta šo zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības;

- *klonazepānu* (krampju lēkmju novēršanai);
- *estrogēnu bāzes* hormonālās kontracepcijas līdzekļus un hormonu aizstājterapiju. Symtuza var samazināt tādu zāļu efektivitāti. Ja tās izmanto kontracepcijai, ieteicams izvēlēties nehormonālas kontracepcijas metodes;
- *etinilestradiolu/drospirenonu*. Symtuza var palielināt drospirenona izraisīta paaugstināta kālija līmeņa risku;
- *kortikosteroidus, ieskaitot betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu*. Šīs zāles lieto alerģijas, astmas, zarnu iekaisuma slimību, ādas, acu iekaisuma slimību, locītavu, muskuļu un citu iekaisumu gadījumā. Šīs zāles parasti lieto iekšķīgi, inhalāciju veidā, injicē vai uzklāj uz ādas. Ja nav iespējams lietot citas zāles, šīs zāles drīkst lietot tikai pēc medicīniskas izvērtēšanas un tad, ja ārsts rūpīgi uzrauga, vai nerodas kortikosteroidu blakusparādības;
- *buprenorfīnu/naloksonu, metadonu* (zāles atkarības no opioīdiem ārstēšanai);
- *salmeterolu* (zāles astmas ārstēšanai);
- *artemeteru/lumefantrīnu* (kombinētās zāles malārijas ārstēšanai);
- *dazatinību, irinorekānu, nilotinību, vinblastīnu, vinkristīnu* (zāles vēža ārstēšanai);
- *sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu* (erektīlās disfunkcijas vai plaušu darbības traucējuma, ko sauc par pulmonālu arteriālu hipertensiju, ārstēšanai);
- *glekaprevīru/pibrentasvīru* (C vīrushepatīta ārstēšanai);
- *fentanilu, oksikodonu, tramadolu* (sāpju ārstēšanai);
- *fezoterodīnu, solifenacīnu* (uroloģisku traucējumu ārstēšanai).

Var būt nepieciešams mainīt citu zāļu devu, jo kombinējot var tikt ietekmēta to vai Symtuza terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:

- *alfentanilu* (injicējams spēcīgas un īsas darbības pretsāpju līdzeklis, ko izmanto ķirurģiskām procedūrām);
- *karvedilolu, metoprololu, timololu* (sirds slimības ārstēšanai);
- *varfarīnu* (asiņu recēšanas samazināšanai), jo var būt izmainīta šo zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības; ārstam var būt nepieciešams veikt Jums asinsanalīzes;
- *digoksīnu* (noteiktu sirds darbības traucējumu ārstēšanai);
- *klaritromicīnu* (antibiotika);
- *klotrimazolu, flukonazolu, izavukonazolu, itrakonazolu, posakonazolu* (sēnīšu infekciju ārstēšanai). *Vorikonazolu drīkst lietot tikai pēc medicīniskas izvērtēšanas;*
- *atorvastatīnu, fluvastatīnu, pitavastatīnu, pravastatīnu, rosuvastatīnu* (holesterīna līmeņa pazemināšanai). Var būt palielināts muskuļu bojājumu risks. Ārsts novērtēs, kura shēma holesterīna līmeņa pazemināšanai ir labākā Jūsu konkrētajā situācijā;
- *rifabutinū* (pret bakteriālām infekcijām);
- *tadalafilu, sildenafilu, vardenafilu* (erektīlās disfunkcijas vai augsta asinsspiediena plaušu asinsritē ārstēšanai);
- *amitriptilīnu, dezipramīnu, imipramīnu, nortriptilīnu, paroksetīnu, sertralīnu, trazodonu* (depresijas un trauksmes ārstēšanai);
- *perfenazīnu, risperidonu, tiordazīnu* (psihiatrijā izmantotas zāles);
- *ciklosporīnu, everolīmu, takrolīmu, sirolīmu* (imūnsistēmas nomākšanai), jo var būt pastiprināta šo zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības. Ārsts var vēlēt veikt dažas papildu pārbaudes;
- *kolhicīnu* (pretpodagras līdzeklis). Ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi, skatiet punktu "**Nelietojiet Symtuza kopā ar šādām zālēm**";
- *bupīronu, klorazepātu, diazepāmu, estazolāmu, flurazepāmu, zolpidēmu, midazolāmu*, lietojot injekciju veidā (zāles miega traucējumu vai trauksmes ārstēšanai);
- *metformīnu* (2. tipa cukura diabēta ārstēšanai).

Šis zāļu saraksts **nav** pilnīgs. Informējiet veselības aprūpes speciālistu par **visām** Jūsu lietotajām zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece, plānojat grūtniecību vai barojat bērnu ar krūti. Grūtnieces un mātes, kuras baro bērnu ar krūti, nedrīkst lietot Symtuza.

Sievietēm, kas inficētas ar HIV, ieteicams nebarot bērnu ar krūti gan tāpēc, ka ar mātes piena starpniecību iespējama bērna inficēšanās ar HIV, gan tāpēc, ka šīs zāles var ietekmēt bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Symtuza var izraisīt reiboni. Ja pēc Symtuza lietošanas jūtams reibonis, neapkalpojiet mehānismus un nevadiet transportlīdzekļus.

Symtuza satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Symtuza

Vienmēr lietojiet zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg ir viena tablete katru dienu kopā ar uzturu.

Symtuza jālieto katru dienu un vienmēr **kopā ar uzturu**. Jums jāietur ēdienreize vai jāapēd uzkoda ne vairāk kā 30 minūtes pirms Symtuza lietošanas. Ēdiena veidam nav nozīmes.

- Tableti nedrīkst sasmalcināt, tā jānorij vesela. Tableti var lietot kopā ar dzērienu, piemēram, ūdeni, pienu vai jebkādu uzturvielu dzērienu. Lietojiet Symtuza katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

Pret bērniem nodrošinātā vāciņa noņemšana



Plastmasas pudelei ir bērniem neatverams vāciņš, un tā atverama šādi.

- Piespiediet skrūvējamo plastmasas vāciņu uz leju, vienlaicīgi griežot to pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam.
- Noņemiet atskrūvēto vāciņu.

Ja esat lietojis Symtuza vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, lai saņemtu padomu. Turiet pie sevis tablešu pudeli, lai varat parādīt, ko esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Symtuza

Ir svarīgi, lai Symtuza devas netiktu aizmirstas.

Ja aizmirstat zāļu devu:

- **Ja pamanāt to 12 stundu laikā kopš brīža**, kad parasti lietojat Symtuza, Jums jālieto tablete nekavējoties, kopā ar uzturu. Pēc tam lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- **Ja pamanāt to 12 vai vairāk stundas kopš brīža**, kad parasti lietojat Symtuza, nelietojiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā kopā ar uzturu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja 1 stundas laikā pēc šo zāļu lietošanas Jums ir bijusi vemšana, pēc iespējas drīzāk kopā ar ēdienu jāieņem vēl viena Symtuza deva. Ja vemšana Jums ir bijusi vairāk nekā 1 stundu pēc šo zāļu lietošanas, vēl viena Symtuza deva nav jāieņem, kamēr nav pienācis plānotais nākamās devas lietošanas laiks.

Ja īsti nezināt, kā rīkoties, ja ir izlaista deva vai ir bijusi vemšana, sazinieties ar savu ārstu.

Nepārtrauciet lietot Symtuza, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu

Zāles HIV ārstēšanai var likt Jums justies labāk. Nepārtrauciet lietot Symtuza, pat ja jūtaties labāk. Vispirms konsultējieties ar ārstu.

Kad sāk beigties Symtuza krājumi, saņemiet papildu zāles no ārsta vai farmaceita. Tas ir ļoti svarīgi, jo, pat uz neilgu laiku pārtraucot lietot zāles, vīrusa daudzums var sākt palielināties. Tādā gadījumā slimība var kļūt grūtāk ārstējama.

Ja Jums ir gan HIV infekcija, gan B hepatīts, ir ļoti svarīgi nepārtraukt lietot Symtuza, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Vairāku mēnešu garumā pēc Symtuza lietošanas pārtraukšanas Jums var būt jāveic asinsanalīzes. Dažiem pacientiem ar progresējošu aknu slimību vai cirozi ārstēšanas pārtraukšana var izraisīt hepatīta paasinājumu, kas var būt bīstams dzīvībai.

Nekavējoties informējiet ārstu par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, it īpaši par simptomiem, ko saistīt ar B hepatīta infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat jebkuru no tālāk minētajām blakusparādībām, pastāstiet par to ārstam.

Ir ziņots par aknu darbības traucējumiem, kas dažkārt var būt smagi. Jūsu ārstam, pirms Jūs sāksit lietot Symtuza, jāveic Jums asinsanalīzes. Ja Jums ir hroniska B vai C hepatīta infekcija, ārstam biežāk jāveic Jums asinsanalīzes, jo Jums ir palielināta aknu darbības traucējumu rašanās iespējamība.

Konsultējieties ar ārstu par aknu darbības traucējumu pazīmēm un simptomiem. Tie var ietvert ādas vai acu baltumu dzelti, tumšu (tējas krāsas) urīnu, gaišus izkārnījumus, sliktu dūšu, vemšanu, ēstgribas zudumu vai sāpes vai sāpes un nepatīkamas sajūtas labajā pusē zem ribām.

Vairāk kā 1 no 10 pacientiem, kuri lieto Symtuza, var būt ādas izsitumi. Lai gan lielākoties izsitumi ir viegli un, turpinot ārstēšanu, pēc neilga laika izzūd, dažkārt izsitumi var būt smagi vai, iespējams, dzīvībai bīstami. Ja rodas izsitumi, ir svarīgi aprunāties ar ārstu. Jūsu ārsts ieteiks, kā tikt galā ar simptomiem un vai jāpārtrauc lietot Symtuza.

Citas smagas blakusparādības, kas novērotas līdz 1 no 10 pacientiem, bija diabēts, paaugstināts taukvielu līmenis asinīs un infekcijas simptomi. Līdz 1 no 100 pacientiem novērots aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts).

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- caureja;
- izsitumi.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs eritrocītu skaits (anēmija);
- alerģiskas reakcijas, piemēram, nātrene, nieze, samazināta ēstgriba (anoreksija);
- neparasti sapņi;
- vemšana, sāpes vai vēdera pietūkums, gremošanas traucējumi, vēdera pūšanās (gāzes);
- normai neatbilstoši asinsanalīžu rezultāti, piemēram, dažu nieru darbības rādītāju izmaiņas. Ārsts Jums tās izskaidros;
- reibonis;
- locītavu sāpes;
- muskuļu sāpes, muskuļu krampji vai vājums;
- vājums;
- nogurums (nespēks)

- sliktā dūša.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- stiprs ādas un citu audu (visbiežāk lūpu vai acu) pietūkums;
- infekcijas vai autoimūnu traucējumu simptomi (imūnsistēmas reaktivācijas iekaisuma sindroms);
- krūšu palielināšanās;
- osteonekroze (kaula bojājums, ko izraisa kaula asinsapgādes zudums);
- asinsanalīžu rezultātu novirzes, kas liecina, piemēram, par aizkuņģa dziedzera darbības traucējumiem. To Jums izskaidros ārsts.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- reakcija, ko sauc par DRESS [smagi izsitumi, ko var pavadīt drudzis, nogurums, sejas vai limfmezglu pietūkums, palielināts eozinofilo leikocītu (leikocītu veids) skaits, ietekme uz aknām, nierēm vai plaušām];
- smagi izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (Stīvensa-Džonsona sindroms).

Blakusparādības ar nezināmu biežumu: izsitumi var kļūt smagi vai potenciāli dzīvībai bīstami:

- izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos uz lielas ķermeņa daļas;
- sarkani izsitumi ar maziem, strutām pildītiem pacēlumiem, kas var izplatīties pa visu ķermeni, dažreiz līdz ar drudzi.

Dažas blakusparādības ir raksturīgas zālēm pret HIV infekciju, kuras ir līdzīgas Symtuza. Tās ir šādas:

- paaugstināts cukura līmenis asinīs un diabēta gaitas pasliktināšanās;
- muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums. Retos gadījumos šie muskuļu darbības traucējumi ir bijuši nopietni;
- imūnsistēmas reaktivācijas iekaisuma sindroms. Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) un oportunistisku infekciju (neparastas infekcijas novājinātas imūnsistēmas dēļ) anamnēzē neilgi pēc pret-HIV terapijas, arī pēc Symtuza lietošanas, uzsākšanas var parādīties ar iepriekšējām infekcijām saistīta iekaisuma pazīmes un simptomi. Sākot lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, bez oportunistiskām infekcijām var rasties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kas rodas, kad imūnsistēma vēršas pret organisma veselajiem audiem). Autoimūnie traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Ja pamanāt jebkuru no šiem simptomiem, informējiet ārstu.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā iespējama ķermeņa masas palielināšanās un lipīdu un glikozes līmeņa asinīs paaugstināšanās. Daļēji tas saistīts ar veselības atjaunošanos un dzīvesveidu, bet dažkārt — attiecībā uz lipīdiem asinīs — ar HIV infekcijas ārstēšanā izmantotajām zālēm. Jūsu ārsts veiks pārbaudes, lai konstatētu šādas izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Symtuza

Uzglabāt zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc "Derīgs līdz"/"EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietot pēc tam, kad pagājušas 6 nedēļas kopš pudeles pirmās atvēršanas.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. **Glabāt pudelīti cieši aizvērtu.** Uzglabāšanas ilgums ārpus oriģinālā iepakojuma nedrīkst pārsniegt 7 dienas, un pēc tam šādas neizlietotās tabletes ir jāiznīcina. Ārpus oriģinālā iepakojuma uzglabātās tabletes nav atļauts likt atpakaļ oriģinālajā iepakojumā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Symtuza satur

Aktīvās vielas ir darunavīrs, kobicistats, emtricitabīns un tenofovīra alafenamīds. Katra apvalkotā tablete (tablete) satur 800 mg darunavīra (etanolāta veidā), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabīna un 10 mg tenofovīra alafenamīda (fumarāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols:

Tabletes kodols satur kroskarmelozes nātrija sāli, magnija stearātu, mikrokristālisko celulozi un koloidālu silīcija dioksīdu (skatīt 2. punktu "Symtuza satur nātriju").

Apvalks:

Apvalks satur polietilēnglikolu (makrogolu), polivinilspirtu (daļēji hidrolizētu), talku, titāna dioksīdu (E171) un dzelteni dzelzs oksīdu (E172).

Symtuza ārējais izskats un iepakojums

Dzeltena līdz dzeltenbrūna kapsulas formas apvalkotā tablete ar uzrakstu "8121" vienā pusē un "JG" otrā pusē.

Symtuza pieejams pudelēs pa 30 tabletēm (ar silikagela desikantu, kas jātur pudelē, lai palīdzētu aizsargāt tabletes). Silikagela desikants atrodas atsevišķā paciņā vai trauciņā, un to nedrīkst norīt. Symtuza tabletes ir pieejamas iepakojumos pa vienai vai trim pudelēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beļģiē/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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.