

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 800 mg darunaviiri (etanolaadina) (*darunavirum*), 150 mg kobitsistaati (*cobicistatum*), 200 mg emtritsitabiini (*emtricitabinum*) ja 10 mg tenofoviiralafenamiidi (fumaraadina) (*tenofovirum alafenamidum*).

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 675 mg darunaviiri (etanolaadina) (*darunavirum*), 150 mg kobitsistaati (*cobicistatum*), 200 mg emtritsitabiini (*emtricitabinum*) ja 10 mg tenofoviiralafenamiidi (fumaraadina) (*tenofovirum alafenamidum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane kuni kollakaspruun kapslikujuline tablett mõõtudega 22 mm x 11 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „8121“ ja teisel küljel on „JG“.

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinakashall kuni hall ovaalse kujuga poolitusjoonega tablett mõõtudega 22 mm x 11 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „6121“ ja teisel küljel on „JG“.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Symtuza on näidustatud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja lastel vanuses 6 aastat või vanemad, kehakaaluga vähemalt 25 kg. Symtuza kasutamisel tuleb lähtuda genotüübi testide tulemustest (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-1 infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg

Eelnevalt retroviirusvastast ravi (RVR) mittesaanud patsiendid

Soovitav raviskeem on üks 800 mg darunaviiri / 150 mg kobitsistaadi / 200 mg emtritsitabiini / 10 mg tenofoviiralafenamiidi tablett üks kord ööpäevas koos toiduga.

Eelnevalt RVR saanud patsiendid

Patsientidel, kes eelnevalt on kokku puutunud retroviirusvastaste ravimitega, kuid kellel ei esine darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioone (DRV-RAM-d)* ja kelle plasma HIV-1 RNA tase on $< 100\,000$ koopiat/ml ning CD4+ rakkude arv ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$, võib kasutada raviskeemi üks 800 mg darunaviiri / 150 mg kobitsistaadi / 200 mg emtritsitabiini / 10 mg tenofoviiralafenamiidi tablett üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.1).

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

6-aastased ja vanemad lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg kuni vähem kui 40 kg

Eelnevalt RVR mittesaanud patsiendid

Soovitav raviskeem on üks 675 mg darunaviiri / 150 mg kobitsistaadi / 200 mg emtritsitabiini / 10 mg tenofoviiralafenamiidi tablett üks kord ööpäevas koos toiduga.

Eelnevalt RVR saanud patsiendid

Patsientidel, kes eelnevalt on kokku puutunud retroviirusvastaste ravimitega, kuid kellel ei esine DRV-RAM-e* ja kelle plasma HIV-1 RNA tase on $< 100\,000$ koopiat/ml ning CD4+ rakkude arv ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$, võib kasutada raviskeemi üks 675 mg darunaviiri / 150 mg kobitsistaadi / 200 mg emtritsitabiini / 10 mg tenofoviiralafenamiidi tablett üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.1).

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

Soovitud võtmata jäänud annuste korral

Patsiente tuleb juhendada, et kui Symtuza annus on jäänud võtmata ja möödunud on kuni 12 tundi tavalisest võtmise ajast, siis tuleb ettenähtud annus võtta koos toiduga nii kiiresti kui võimalik. Kui annus jäi võtmata ja seda märgatakse rohkem kui 12 tundi pärast tavalist võtmise aega, siis seda annust ei tohi võtta ning patsient peab jätkama tavalise annustamisskeemiga.

Juhul kui patsient oksendab 1 tunni jooksul pärast Symtuza võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta teine annus koos toiduga. Kui patsient oksendab rohkem kui 1 tund pärast annuse võtmist, siis ei ole tal vaja võtta teist annust enne kui järgmisel plaanipärasel ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada, kuid nendel patsientidel tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega, sest darunaviiri ja kobitsistaadi metabolism toimub maksasüsteemi kaudu (vt lõik 5.2).

Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi seda ravimit kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik patsientidel, kelle hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) on ≥ 30 ml/min.

Selle ravimiga ei tohi alustada ravi patsientidel, kelle eGFR on < 30 ml/min, sest andmed puuduvad (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Ravimi kasutamine tuleb lõpetada patsientidel, kelle eGFR langeb ravi ajal alla 30 ml/min (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Ravi darunaviir/kobitsistaadiga (Symtuza kaks koostisosa) põhjustab raseduse ajal darunaviiri süsteemse saadavuse vähenemist (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi Symtuza'ga ning naised, kes rasestuvad ravi ajal selle fikseeritud annusekombinatsiooniga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Lapsed

Darunaviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annusekombinatsiooni ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 3 kuni < 6 aastat või kehakaaluga < 25 kg ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Darunaviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annusekombinatsiooni ei tohi kasutada alla 3 aasta vanustel lastel seoses toksilisusega seotud ohutusprobleemidega ja juveniilsetel rottidel täheldatud suremusega pärast darunaviiri annustamist 23...26 päeva vanuses (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Manustamisviis

Symtuza't tuleb võtta suu kaudu üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.2). Tabletti ei tohi purustada.

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg

Patsientidele, kes ei ole võimelised neelama tervet 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletti, võib tableti jagada tabletilõikuri abil kaheks tükiks. Mõlemad tükid tuleb sisse võtta kohe pärast jagamist, et tagada kogu annuse manustamine.

6-aastased ja vanemad lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg kuni vähem kui 40 kg

Patsientidele, kes ei ole võimelised neelama tervet 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletti, võib poolitusjoonega tableti jagada käsitsi kaheks tükiks. Mõlemad tükid tuleb sisse võtta kohe pärast jagamist, et tagada kogu annuse manustamine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsiendid.

Samaaegne manustamine koos tugevate CYP3A indutseerijatega, nagu allpool loetletud ravimpreparaadid, sest võimalik on ravitoime kadu (vt lõik 4.5):

- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin
- rifampitsiin
- lopinaviir/ritonaviir
- naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*).

Samaaegne manustamine koos selliste ravimpreparaatidega, nagu loetletud allpool, sest võimalik on tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimete teke (vt lõik 4.5):

- alfososiin
- amiodaroon, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin
- kolhitsiini kasutamine neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.5)
- rifampitsiin
- tungaltera alkaloidid (nt dihidroergotamiin, ergometriin, ergotamiin, metüül-ergonoviin)
- dapoksetiin
- domperidoon
- nalokseguol
- pimosiid, kvetiapiin, sertindool, lurasidoon (vt lõik 4.5)
- elbasviir/grasopreviir
- triasolaam, suukaudselt manustatav midasolaam (ettevaatusabinõud parenteraalselt manustatava midasolaami kasutamisel vt lõik 4.5)
- sildenafil – kui seda kasutatakse kopsuarteri hüpertensiooni raviks, avanafiil
- simvastatiin, lovastatiin ja lomitapiid (vt lõik 4.5)
- tikagreloor.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

RVR varem saanud patsiendid

Symtuza't ei tohi kasutada varem ravi saanud patsientidel, kellel on üks või mitu darunaviiri resistentsusega kaasnevat mutatsiooni (DRV-RAM) (vt lõik 5.1) või HIV-1 RNA $\geq 100\ 000$ koopiat/ml või CD4+ rakkude hulk < 100 rakku $\times 10^6/l$.

Rasedus

On tõestatud, et ravi 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadiga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab darunaviiri süsteemse saadavuse vähenemist, kusjuures C_{min} tase langeb ligikaudu 90% (vt lõik 5.2). Kobitsistaadi tase langeb ning ei pruugi enam tagada piisavat võimendavat mõju. Darunaviiri süsteemse saadavuse oluline vähenemine võib põhjustada viroloogilist ebaõnnestumist ning suurendab riski HIV infektsiooni ülekandumiseks emalt lapsele. Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi Symtuza'ga ning naised, kes rasestuvad ravi ajal Symtuza'ga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.2 ja 4.6).

HIV ja samaaegse B- või C-viirushepatiidi infektsiooniga patsiendid

Retroviirusvastast ravi saanud kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksa kõrvaltoimete tekkeks.

Symtuza ohutus ja efektiivsus HIV-1 ja C-viirushepatiidi (HCV) koinfektsiooniga patsientidel ei ole tõestatud. Tenofoviiralafenamiid omab B-hepatiidi viiruse (HBV) vastast toimet.

Juhul kui patsient saab samaaegselt C-hepatiidi viirusvastast ravi, vaadake palun ka vastavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Symtuza-ravi lõpetamine võib samaaegse HIV ja HBV infektsiooniga patsientidel olla seotud hepatiidi raske ägenemisega. Samaaegse HIV ja HBV infektsiooniga patsientidel tuleb Symtuza-ravi katkestamisel hoolikalt jälgida nii kliinilisi kui ka laboratoorseid näitajaid vähemalt mõned kuud pärast ravi lõpetamist. Vajadusel võib olla õigustatud alustada B-hepatiidi ravi. Kaugelearenenud maksahaiguse või maksatsirroosiga patsientidel ei ole soovitatav ravi lõpetada, sest ravijärgne hepatiidi ägenemine võib viia maksa dekompensatsioonini.

Symtuza't ei tohi manustada samaaegselt tenofoviirdisoproksiili (nt fumaraat, fosfaat või suksinaat), lamivudiini või adefoviirdipivoksiili sisaldavate ravimitega, mida kasutatakse HBV infektsiooni raviks.

Mitokondriaalne düsfunktsioon

In vivo ja *in vitro* on näidatud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt. Peamiselt teatatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need muutused on sageli mööduvad. Kirjeldatud on ka mõningaid hilise tekkega närvisüsteemi häireid (hüpertoonus, krambid, käitumishäired). Hetkel ei ole teada, kas närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Kõikidele lastele, kes on puutunud kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* (iseги HIV-negatiivsed lapsed), tuleks teha kliinilised ja laboratoorsed uuringud ning vastavate nähtude või sümptomite ilmnemisel uurida neid igakülgset võimaliku mitokondriaalse düsfunktsiooni suhtes. Need leiud ei mõjuta kehtivaid retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Eakad

Kuna Symtuza kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid vähe, tuleb rakendada ettevaatust, sest eakatel esineb sagedamini maksafunktsiooni langust ning kaasuvaid haigusi või nad saavad sagedamini muud ravi (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksatoksilisus

Darunaviiri/ritonaviiri kasutamisel on teatatud hepatiidist (nt äge hepatiit, tsütolüütiline hepatiit). Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati hepatiidist 0,5% patsientidest, kes said retroviirusvastast ravi darunaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga. Olemasoleva maksafunktsiooni kahjustusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk maksafunktsiooni kõrvalekallete tekkeks, sh rasked ja potentsiaalselt surmaga lõppevad maksa kõrvaltoimed. Samaaegse B- või C-hepatiidi viirusvastase ravi korral lugege nende ravimpreparaatide kohta vastavast ravimiteabest.

Enne Symtuza'ga ravi alustamist tuleb teostada vastavad laboratoorsed uuringud ja patsiente tuleb ravi jooksul jälgida. Olemasoleva kroonilise hepatiidi, maksatsirroosi või ravieelse transaminaaside aktiivsuse tõusuga patsientidel tuleb sagedamini kontrollida ASAT/ALAT väärtusi, eriti Symtuza esimeste ravikuude jooksul.

Kui Symtuza'ga ravi saavatel patsientidel esineb tõendeid maksafunktsiooni uue kahjustuse või olemasoleva kahjustuse halvenemise kohta (sh kliiniliselt oluline maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja/või sümptomid nagu väsimus, isutus, iiveldus, ikterus, uriini värvumine tumedaks, maksapiirkonna hellus, hepatomegalia), tuleb viivitamatult kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist (vt lõik 5.3).

Neerutoksilisus

Turuletulekujärgselt on tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimite kasutamisel teatatud neerukahjustuse, sealhulgas ägeda neerupuudulikkuse ja neerude proksimaalse tubulopaatia juhtudest. Tenofoviiralafenamiidi manustamise tõttu ei saa välistada potentsiaalset nefrotoksilisuse riski, mis on tingitud pikaajalisest kokkupuutest tenofoviiri madalate kontsentratsioonidega (vt lõik 5.3). Enne Symtuza'ga ravi alustamist või ravi alustades on soovitatav hinnata kõikidel patsientidel neerufunktsiooni ning ka ravi jooksul seda kõikidel patsientidel kliiniliselt adekvaatselt jälgida. Patsientidel, kellel neerufunktsioon oluliselt väheneb või ilmnevad proksimaalse renaalse tubulopaatia sümptomid, tuleb kaaluda Symtuza'ga ravi katkestamist.

Neerukahjustus

Kobitsistaadi toimel on esinenud hinnangulise kreatiniini kliirensi vähenemist kreatiniini tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu. Selle mõjuga seerumi kreatiniinisaldusele, mis viib hinnangulise kreatiniini kliirensi vähenemiseni, tuleb arvestada Symtuza manustamisel patsientidele, kelle ravi juhtimisel lähtutakse hinnangulise kreatiniini kliirensi väärtustest, kaasa arvatud samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide annuste kohandamine. Täpsemalt lugege kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kaasuvate haigusseisunditega patsiendid

Maksakahjustus

Darunaviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annusekombinatsiooni või selle komponentide ohutus ja efektiivsus raske maksahaigusega patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu on Symtuza raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud. Seandumata darunaviiri plasmakontsentratsiooni tõusu tõttu peab Symtuza't kasutama ettevaatusega kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Hemofiiliaga patsiendid

HIV proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on teatatud veritsuste (sh spontaansed nahahematomid ja hemartroosid) sagenemisest. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati ravi HIV proteaasi inhibiitoritega või alustati katkestatud ravi uuesti. Kuigi toimemehhanism ei ole selge, arvatakse, et seos on põhjuslik. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada veritsusohu suurenemisest.

Rasked nahareaktsioonid

Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati 0,4% patsientidest rasketest nahareaktsioonidest, millega võis kaasneda palavik ja/või transaminaaside aktiivsuse tõus. Harva (< 0,1%) teatati DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, ravimlööve

koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega) ja Stevensi-Johnsoni sündroomist ning turuletulekujärgselt on teatatud toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist. Raskete nahareaktsioonide nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb Symtuza kasutamine otsekohe lõpetada. Need võivad olla (loetelu ei ole täielik) raske lööve või lööve koos palavikuga, üldine halb enesetunne, väsimus, lihase- või liigesevalud, villid, suuõõne kahjustused, konjunktiviit, hepatiit ja/või eosinofiilia.

Allergia sulfoonamiidide suhtes

Darunaviir sisaldab sulfoonamiidrühma. Patsientidel, kellel on teadaolev allergia sulfoonamiidi suhtes, tuleb Symtuza't kasutada ettevaatusega.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse mitmeteguriliseks (sealhulgas kortikosteroidide kasutamine, alkoholitarbimine, raske immunosupressioon, kõrge kehamassiindeks), on teatatud osteonekroosi juhtudest eeskätt kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi (PRVR) saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esinevad liigesevalud, -jäikus või liikumiskõrvalekalded.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni põletikuline sündroom (*Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS*)

PRVR saanud HIV-infektsiooniga patsientidel on teatatud IRIS-est. Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast PRVR alustamist. Vastavate näidete hulka kuuluvad tsütomegaloviirusretiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* (varasemalt *Pneumocystis carinii*) pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Kliinilistes uuringutes darunaviiri ja koos sellega manustatud väikese annuse ritonaviiriga on lisaks täheldatud *herpes simplex*'i ja *herpes zoster*'i reaktivatsiooni.

IRIS-e tingimustes on teatatud ka autoimmuunhäiretest (nagu Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), mille avaldumisaeg on aga varieeruv ning need sündmused võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Oportunistlikud infektsioonid

Symtuza't või mis tahes muud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-infektsiooniga seotud tüsistused ning seetõttu peavad nad jääma HIV-ga seotud haigusi põdevate patsientide ravis kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

Koostoimed ravimpreparaatidega

Samaaegne manustamine teiste ravimpreparaatidega

Symtuza on näidustatud kasutamiseks täieliku raviskeemina HIV-1 infektsiooni ravis ning seda ei tohi manustada koos teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 4.5). Symtuza't ei tohi manustada samaaegselt ravimpreparaatidega, mis vajavad farmakokineetilist võimendamist ritonaviiri või kobitsistaadiga. Symtuza't ei tohi manustada samaaegselt tenofoviirdisoproksiili (fumaraadi, fosfaadi või suksinaadina), lamivudiini või adefoviirdipivoksiili sisaldavate ravimpreparaatidega, mida kasutatakse HBV infektsiooni raviks.

Lapsed

Patsientidel vanuses 3 kuni < 12 aastat, kes said 48 nädala jooksul tenofoviiralafenamiidi sisaldavaid ravimpreparaate, on teatatud lülisamba ja TBLH (*total body less head*) luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemisest ($\geq 4\%$) (vt lõik 4.8). LMT muutuste pikaajaline mõju luude kasvamisele, sh luumurdude riskile ei ole selge. Raviaegse sobiva jälgimise kavandamisel on soovitatav kasutada multidistsiplinaarset lähenemist.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Symtuza'ga ei ole koostoimete uuringuid läbi viidud. Koostoimed, mis on tuvastatud Symtuza üksikkomponentidega, st darunaviiri (kombinatsioonis väikese annuse ritonaviiriga), kobitsistaadi, emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidiga läbi viidud uuringutes, määravad ära, milliseid koostoimeid võib esineda Symtuza kasutamisel.

Darunaviir ja kobitsistaat

Darunaviir on CYP3A inhibiitor, CYP2D6 nõrk inhibiitor ja P-gp inhibiitor. Kobitsistaat on mehhanismipõhine CYP3A inhibiitor ja nõrk CYP2D6 inhibiitor. Kobitsistaat inhibeerib transportvalke p-glükoproteiin (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 ja OATP1B3. Kobitsistaat ei inhibeeri eeldatavasti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 või CYP2C19. Kobitsistaat ei indutseeri eeldatavasti CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 või P-gp (MDR1).

Symtuza samaaegne manustamine koos peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeruvate või P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 ja OATP1B3 kaudu transporditavate ravimpreparaatidega võib põhjustada selliste ravimite süsteemse saadavuse suurenemist, mis võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid (vt lõik 4.3 või tabel allpool).

Symtuza't ei tohi kombineerida ravimpreparaatidega, mille kliirens sõltub tugevasti CYP3A-st ja mille suurenenud süsteemset saadavust seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike sündmustega (kitsas terapeutiline vahemik).

Symtuza samaaegne manustamine koos ravimitega, mille aktiivne metaboliit (aktiivsed metaboliidid) moodustuvad CYP3A kaudu, võib põhjustada selle aktiivse metaboliidi (nende aktiivsete metaboliitide) vähenenud kontsentratsiooni plasmas, mis võib viia ravitoime kadumiseni. Neid koostoimeid on kirjeldatud koostoimete tabelis allpool.

Darunaviiri ja kobitsistaadi metabolism toimub CYP3A kaudu. CYP3A aktiivsust indutseerivad ravimpreparaadid suurendavad eeldatavasti darunaviiri ja kobitsistaadi kliirensit, mille tagajärjeks on darunaviiri ja kobitsistaadi plasmakontsentratsioonide vähenemine (nt efavirens, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, rifampitsiin, rifapentiin, rifabutiin, naistepuna ürt) (vt lõik 4.3 ja koostoimete tabel allpool).

Symtuza samaaegne manustamine teiste ravimpreparaatidega, mis inhibeerivad CYP3A, võib vähendada darunaviiri ja kobitsistaadi kliirensit, mille tagajärjeks on darunaviiri ja kobitsistaadi plasmakontsentratsioonide suurenemine (nt asooli tüüpi seenevastased ained nagu klotrimasool). Neid koostoimeid on kirjeldatud koostoimete tabelis allpool.

Erinevalt ritonaviirist ei ole kobitsistaat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega UGT1A1 indutseerija. Minnes üle ritonaviirilt kui farmakoloogiliste omaduste võimendajalt kobitsistaadile, mis sisaldub selles raviskeemis, tuleb esimese kahe Symtuza ravinädala jooksul olla ettevaatlik, eriti juhul kui ükskõik millise samaaegselt manustatud ravimi annuseid on tiitritud või kohandatud ritonaviiri kasutamise ajal.

Emtritsitabiin

In vitro ja kliinilistes farmakokineetilistes koostoimete uuringutes on ilmnunud, et CYP kaudu vahendatud koostoimete tõenäosus emtritsitabiini ja muude ravimite vahel on väike.

Emtritsitabiin ei inhibeerinud mittespetsiifilise UGT substraadi glükuronisatsioonireaktsiooni *in vitro*. Emtritsitabiini samaaegne manustamine ravimpreparaatidega, mis erituvad aktiivse tubulaarse sekretsiooni teel võib suurendada emtritsitabiini ja/või samaaegselt manustatud ravimi kontsentratsioone. Neerufunktsiooni aeglustavad ravimpreparaadid võivad suurendada emtritsitabiini kontsentratsioone.

Tenofoviiralafenamiid

Tenofoviiralafenamiidi transportvalgud on P-glükoproteiin (P-gp) ja rinnavähi resistentne valk (BCRP, *breast cancer resistance protein*). Ravimid, mis mõjutavad tugevalt P-gp aktiivsust ja BCRP-d võivad põhjustada muutusi tenofoviiralafenamiidi imendumises. Eeldatakse, et P-gp aktiivsust indutseerivad ravimid (nt rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, fenobarbitaal) vähendavad tenofoviiralafenamiidi imendumist, mille tagajärjel väheneb tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioon, mis võib kaasa tuua tenofoviiralafenamiidi ravitoime kadumise ja resistentsuse väljakujunemise. Eeldatakse, et tenofoviiralafenamiidi samaaegne manustamine teiste P-gp-d inhibeervate ravimitega (nt kobitsistaat, ritonaviir, tsüklosporiin) suurendab tenofoviiralafenamiidi imendumist ja plasmakontsentratsiooni. Ei ole teada, kas tenofoviiralafenamiidi samaaegne manustamine ksantiinoksüdaasi inhibiitoritega (nt feboksostaat) suurendab tenofoviiri süsteemset saadavust.

Tenofoviiralafenamiid ei inhibeeri CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 *in vitro*. See ei ole CYP3A4 inhibiitor *in vivo*. Tenofoviiralafenamiid on OATP1B1 ja OATB1B3 substraat *in vitro*. OATP1B1 ja OATB1B3 toime võib mõjutada tenofoviiralafenamiidi jaotumist organismis.

Koostoimete tabel

Symtuza eeldatavad koostoimed võimalike samaaegselt kasutatavate ravimpreparaatidega on loetletud allpool tabelis 1. Need andmed põhinevad uuringutel, mis on läbi viidud Symtuza komponentidega kas monoravina või kombinatsioonis või võimalikel koostoimetel.

Koostoimete uuringud Symtuza komponentidega on läbi viidud üksnes täiskasvanutel.

Darunaviiri koostoimete profiil sõltub sellest, kas farmakokineetilise võimendajana on kasutatud ritonaviiri või kobitsistaati. Seetõttu võib olla erinevaid soovitusi darunaviiri kasutamiseks koos samaaegselt kasutatavate ravimitega. Täpsemalt lugege darunaviiri ravimiteabest.

Alljärgnev koostoimete näitlik loend ei ole täielik ja seepärast tuleb iga ravimpreparaadi puhul, mida manustatakse koos Symtuza'ga, hoolikalt tutvuda ravimiteabega, et saada teavet metabolismitee, koostoimete radade, võimalike riskide ja eritegevuste, mis on vajalikud ravimite samaaegse manustamise korral, kohta.

Tabel 1: Koostoimed Symtuza üksikkomponentide ja teiste ravimpreparaatide vahel		
KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMPREPARAATIDEGA		
Näiteid ravimitest ravivaldkonna järgi	Koostoime	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
ALFA-ADRENORETSEPTORI ANTAGONISTID		
Alfusiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab alfusiini kontsentratsioone (CYP3A4 inhibeering)	Symtuza samaaegne kasutamine alfusiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

ANESTEETIKUMID		
Alfentaniil	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab alfentaniili plasmakontsentratsioone.	Samaaegne kasutamine Symtuza'ga võib nõuda alfentaniili annuse vähendamist ja nõuab jälgimist prolongeeritud või hilise respiratoorse depressiooni riskide suhtes.
ANTATSIIDID		
Alumiinium/ magneesiumhüdroksiid Kaltsiumkarbonaat	Teoreetiliste kaalutluste alusel ei ole toimemehhanismiga seotud koostoimeid oodata.	Symtuza't võib kasutada samaaegselt antatsiididega ilma annuseid kohandamata.
STENOKARDIAVASTASED RAVIMID/ANTIARÜTMIKUMID		
Disopüramiid Flekainiid Meksiletiin Propafenoon Lidokaiin (süsteemne) Amiodaroon Dronedaroon Ivabradiin Kinidiin Ranolasiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab nende antiarütmikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Nende antiarütmikumide samaaegsel manustamisel Symtuza'ga on vajalik ettevaatus ja võimalusel on soovitatav kontsentratsioonide jälgimine. Symtuza samaaegne manustamine amiodarooni, dronedarooni, ivabradiini, kinidiini või ranolasiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Digoksiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab digoksiini plasmakontsentratsioone. (P-glükoproteiini inhibeerimine)	Symtuza-ravi saavatel patsientidel on soovitatav alustada digoksiini väikseima võimaliku annusega. Digoksiini annus tuleb hoolikalt tiitrida soovitud kliinilise toime saavutamiseni, jälgides samas patsiendi üldist kliinilist seisundit.
ANTIBIOOTIKUM		
Klaritromütsiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et klaritromütsiin suurendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine) Klaritromütsiini kontsentratsioonid võivad suureneda samaaegsel manustamisel darunaviiri/kobitsistaadiga. (CYP3A inhibeerimine)	Klaritromütsiini kombineerimisel Symtuza'ga tuleb rakendada ettevaatust. Neerukahjustusega patsientide soovitatava annuse kohta lugege klaritromütsiini ravimi omaduste kokkuvõttest.
ANTIKOAGULANT/TROMBOTSÜÜTIDE AGREGATSIOONI INHIBIITOR		
Apiksabaan Rivaroksabaan	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et Symtuza samaaegne manustamine nende antikoagulantidega võib suurendada antikoagulandi kontsentratsioone. (CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibeerimine)	Symtuza samaaegne manustamine koos otsese toimega suukaudse antikoagulandiga (<i>direct oral anticoagulant</i> , DOAC), mis metaboliseerub CYP3A4 kaudu ja mida transporditakse P-gp kaudu, ei ole soovitatav, sest võib põhjustada veritsusrisi suurenemist.

Dabigatraaneteksilaat Edoksabaan	dabigatraaneteksilaat (150 mg): <u>darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg</u> <u>ühekordne annus:</u> dabigatraan AUC ↑ 164% dabigatraan C _{max} ↑ 164% <u>darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg</u> <u>üks kord ööpäevas:</u> dabigatraan AUC ↑ 88% dabigatraan C _{max} ↑ 99%	Kliiniline jälgimine ja annuse vähendamine on vajalik, kui DOAC, mida transporditakse P-gp kaudu, kuid ei metaboliseerita CYP3A4 kaudu (sh dabigatraaneteksilaat ja edoksabaan), manustatakse koos Symtuzaiga.
Tikagreloor	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviiri/kobitsistaadi samaaegne manustamine koos tikagrelooriga võib suurendada tikagreloori kontsentratsioone. (CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibeerimine).	Symtuza manustamine koos tikagrelooriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Klopidogreel	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et Symtuza samaaegne manustamine klopidogreeliga vähendab klopidogreeli aktiivse metaboliidi sisaldust plasmas, mis võib vähendada klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastast toimet.	Symtuza samaaegne manustamine klopidogreeliga ei ole soovitatav. Soovitatav on kasutada teisi trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, mida CYP inhibeerimine või indutseerimine ei mõjuta (nt prasugreel) (vt lõik 4.3).
Varfariin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat võib muuta varfariini plasmakontsentratsioone.	Varfariini samaaegsel manustamisel Symtuza'ga on soovitatav jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (INR).
EPILEPSIARAVIMID		
Karbamasepiin Fenobarbitaal Fenütoiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et need epilepsiaravimid vähendavad darunaviiri ja/või kobitsistaadi ja/või tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või P-gp indutseerimine).	Symtuza samaaegne manustamine nende epilepsiaravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Okskarbazepiin		Symtuza samaaegne manustamine okskarbazepiiniga ei ole soovitatav. Tuleb kaaluda alternatiivsete epilepsiaavastaste ravimite kasutamist.
Klonasepaam	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et Symtuza suurendab klonasepaami kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Symtuza samaaegsel manustamisel klonasepaamiga on soovitatav kliiniline jälgimine.
ANTIDEPRESSANDID		
Taimsed toidulisandid Naistepuna ürt	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et naistepuna ürt vähendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi ja/või tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või P-gp indutseerimine)	Symtuza samaaegne manustamine naistepuna ürdiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Paroksetiin Sertraliin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab nende antidepressantide plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine) Varasemad andmed ritonaviir-võimendatud darunaviiriga on aga näidanud nende antidepressantide plasmakontsentratsioonide vähenemist (toimemehhanism teadmata); viimane toime võib olla ritonaviirile spetsiifiline.	Kui on vajalik neid antidepressante kasutada koos Symtuza'ga, on soovitatav kliiniline jälgimine ja võimalik, et tuleb kohandada antidepressandi annuseid.
Amitriptüliin Desipramiin Imipramiin Nortriptüliin Trasodoon	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab nende antidepressantide plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine)	
ANTIEMEETIKUMID		
Domperidoon	Ei ole uuritud.	Domperidooni samaaegne manustamine koos Symtuza'ga on vastunäidustatud.
DIABEEDIRAVIMID		
Metformiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab metformiini plasmakontsentratsioone. (MATE1 inhibeerimine)	Soovitatav on Symtuza't võtvate patsientide hoolikas kliiniline jälgimine ja metformiini annuse kohandamine.
SEENEVASTASED RAVIMID		
Klotrimasool Flukonasool Itrakonasool Isavukonasool Posakonasool Vorikonasool	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab nende seenevastaste ravimite plasmakontsentratsioone ning darunaviiri, kobitsistaadi ja/või tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioonid võivad nende seenevastaste ravimite mõjul suureneda. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine) Vorikonasooli kontsentratsioonid võivad suureneda või väheneda samaaegsel manustamisel darunaviiri/kobitsistaadiga.	Vajalik on ettevaatus ja soovitatav on kliiniline jälgimine. Kui samaaegne manustamine on vajalik, ei tohi itrakonasooli ööpäevane annus ületada 200 mg. Vorikonasooli ei tohi kombineerida Symtuza'ga, välja arvatud juhul kui kasu/riski suhte hindamisel leitakse, et vorikonasooli kasutamine on õigustatud.
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab kolhitsiini plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibeerimine)	Normaalse neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel, kes vajavad ravi Symtuza'ga, on soovitatav vähendada kolhitsiini annust või katkestada ravi kolhitsiiniga. Neeru- või maksakahjustusega patsientidele on kolhitsiini ja Symtuza kombinatsioon vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

MALAARIARAVIMID		
Artemeeter/lumefantriin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab lumefantriini plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Symtuza't võib kasutada koos artemeetri/lumefantriiniga ilma annuseid kohandamata, kuid lumefantriini süsteemse saadavuse suurenemise tõttu tuleb kombinatsiooni kasutada ettevaatusega.
MÜKOBAKTERITE VASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et rifampitsiin vähendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi ja/või tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või P-gp indutseerimine)	Rifampitsiini ja Symtuza kombinatsioon on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rifabutiin Rifapentiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et need mükobakterite vastased ravimid vähendavad darunaviiri ja/või kobitsistaadi ja/või tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või P-gp indutseerimine)	Symtuza samaaegne manustamine rifabutiini ja rifapentiiniga ei ole soovitatav. Kui kombinatsiooni kasutamine on vajalik, siis on rifabutiini soovitatav annus 150 mg 3 korda nädalas kindlatel päevadel (näiteks esmaspäev-kolmapäev-reede). Eeldatavasti suureneb rifabutiini süsteemne saadavus, seetõttu on vajalik hoolikam jälgimine rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, sealhulgas neutropeenia ja uveiidi suhtes. Rifabutiini annuse veelgi suuremat vähendamist ei ole uuritud. Tuleb meeles pidada, et 150 mg annus kaks korda nädalas ei pruugi tagada optimaalset rifabutiini süsteemset saadavust, mis toob kaasa riski resistentsuse kujunemiseks rifamütsiini suhtes ja ravi ebaõnnestumiseks. Tuleb arvestada tuberkuloosiravi ametlike juhistega HIV-infektsiooniga patsientidel. See soovitus on erinev ritonaviiriga võimendatud darunaviiri puhul. Täpsemalt lugege darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.

KASVAJAVASTASED RAVIMID		
Dasatiniib Nilotiniib Vinblastiin Vinkristiin Everoliimus Irinotekaani	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab nende kasvajakavastaste ravimite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Samaaegsel manustamisel Symtuza'ga võivad nende ravimite kontsentratsioonid suureneda, mis põhjustab tavaliselt nende ravimitega seostatavate võimalike kõrvaltoimete sagenemist. Kombineerides ühte neist kasvajakavastastest ravimitega Symtuza'ga, tuleb rakendada ettevaatust. Everoliimuse või irinotekaani ja Symtuza samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
ANTIPSÜHHOOTIKUMID/NEUROLEPTIKUMID		
Perfenasiin Risperidoon Tioridasiin Lurasidoon Pimosiid Kvetiapiin Sertindool	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab nende neuroleptikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A, CYP2D6 ja/või P-gp inhibeerimine)	Symtuza samaaegsel manustamisel perfenasiini, risperidooni või tioridasiiniga on soovitatav kliiniline jälgimine. Nende neuroleptikumide puhul tuleb kaaluda neuroleptikumi annuse vähendamist samaaegsel manustamisel Symtuza'ga. Lurasidooni, pimosiidi, kvetiapiini või sertindooli kombinatsioon Symtuza'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
BEETABLOKAATORID		
Karvedilool Metoprolool Timolool	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab nende beetablokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 inhibeerimine)	Symtuza samaaegsel manustamisel beetablokaatoritega on soovitatav kliiniline jälgimine ja tuleb kaaluda beetablokaatori väiksema annuse kasutamist.
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
Amlodipiin Diltiaseem Felodipiin Nikardipiin Nifedipiin Verapamiil	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab nende kaltsiumikanali blokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Nende ravimpreparaatide samaaegsel manustamisel Symtuza'ga on soovitatav kliiniline jälgimine.

KORTIKOSTEROIDID		
Peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeritavad kortikosteroidid (sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon)	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab nende kortikosteroidide plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Symtuza ja CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroidide (kõik manustamisteed) samaaegne kasutamine võib suurendada riski kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete tekkeks, sealhulgas Cushingi sündroom ja neerupealiste supressioon. Samaaegne manustamine koos CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasu patsiendile ületab riske. Sellisel juhul tuleb patsiente jälgida süsteemsete kortikosteroidide toimete suhtes. Eriti pikaajalise kasutamise korral tuleb kaaluda teiste, vähem CYP3A metabolismist sõltuvate kortikosteroidide, näiteks beklometasooni manustamist.
Deksametasoon (süsteemne)	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et (süsteemne) deksametasoon vähendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A indutseerimine)	Süsteemset deksametasooni tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda kombineeritakse Symtuza'ga.
ENDOTELIINI RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Bosentaan	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et bosentaan vähendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A indutseerimine) Symtuza eeldatavasti suurendab bosentaani plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Symtuza samaaegne manustamine bosentaaniga ei ole soovitatav.
TUNGALTERA ALKALOIDID		
näiteks Dihüdroergotamiin Ergometriin Ergotamiin Metüülergonoviin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat võib suurendada tungaltera alkaloidide süsteemset saadavust.	Symtuza samaaegne manustamine tungaltera alkaloididega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
C-VIIRUSHEPATIDI (HCV) OTSESE TOIMEGA VIIRUSVASTASED RAVIMID		
NS3-4A inhibiitorid		
Elbasviir/grasopreviir	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib Symtuza suurendada grasopreviiri süsteemset saadavust (OATP1B ja CYP3A inhibeerimine)	Symtuza ja elbasviiri/grasopreviiri samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Glekapreviir/pibrentasviir	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib darunaviir/kobitsistaat suurendada glekapreviiri ja pibrentasviiri süsteemset saadavust. (P-gp, BCRP ja/või OATP1B/3 inhibeerimine)	Symtuza ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.

Daklatasviir Ledipasviir Sofosbuvir	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et kliiniliselt olulisi koostoimeid ei esine.	Symtuza't võib kasutada samaaegselt sofosbuviriiga, sofosbuviri/ledipasviiriga või daklatasviiriga ilma annuseid kohandamata
Taimsed ravimid		
Naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et naistepuna ürt vähendab oluliselt darunaviiri/kobitsistaadi (CYP3A4 indutseerimine) ja tenofoviiralafenamiidi süsteemseid saadavusi. (P-gp indutseerimine)	Symtuza samaaegne kasutamine nende ravimpreparaatidega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Atorvastatiin Fluvastatiin Pitavastatiin Pravastatiin Rosuvastatiin Lovastatiin Simvastatiin	Atorvastatiin (10 mg üks kord ööpäevas): atorvastatiini AUC ↑ 290% atorvastatiini C _{max} ↑ 319% atorvastatiini C _{min} ND Rosuvastatiin (10 mg üks kord ööpäevas): rosuvastatiini AUC ↑ 93% rosuvastatiini C _{max} ↑ 277% rosuvastatiini C _{min} ND Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab fluvastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, lovastatiini ja simvastatiini plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine ja/või transport)	HMG Co-A reduktaasi inhibiitori ja Symtuza samaaegne kasutamine võib suurendada lipiidide taset alandava ravimi plasmakontsentratsioone, mis võib viia kõrvaltoimete tekkeni nagu müopaatia. Kui soovitakse manustada HMG Co-A reduktaasi inhibiitorit koos Symtuza'ga, siis on soovitatav alustada väikseima annusega ning tiitrida annust soovitud kliinilise toime saavutamiseni, samal ajal patsienti ohutuse seisukohast jälgides. Symtuza samaaegne kasutamine lovastatiini ja simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
TEISED LIPIIDE MODIFITSEERIVAD AINED		
Lomitapiid	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et Symtuza samaaegne manustamine suurendab lomitapiidi kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
H₂-RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Tsimetidiin Famotidiin Nisatidiin Ranitidiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel ei ole toimemehhanismiga seotud koostoimeid oodata.	Symtuza't võib manustada samaaegselt H ₂ -retseptori antagonistidega ilma annuseid kohandamata.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin Siroliimus Takroliimus Everoliimus	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab nende immunosupressantide plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine) Samaaegne tsüklosporiini manustamine suurendab eeldatavasti tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone. (P-gp inhibeerimine)	Samaaegsel manustamisel Symtuza'ga peab jälgima immunosupressandi kontsentratsioone. Everoliimuse ja Symtuza samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID		
Salmeterool	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab salmeterooli plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Salmeterooli ja Symtuza samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Kombinatsioon võib põhjustada riski suurenemist salmeterooli kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sealhulgas QT-intervalli pikenemine, palpitatsioonid ja siinustahhükardia.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID/OPIOIDSÕLTUVUSE RAVI		
Buprenorfiin/naloksoon	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat võib suurendada buprenorfiini ja/või norbuprenorfiini plasmakontsentratsioone.	Samaaegsel manustamisel Symtuza'ga ei pruugi buprenorfiini annuse kohandamine olla vajalik, kuid soovitatav on hoolikas kliiniline jälgimine opiaadi toksilisuse nähtude suhtes.
Metadoon	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat võib suurendada metadooni plasmakontsentratsioone. Ritonaviir-võimendatud darunaviiri kasutamisel täheldati metadooni plasmakontsentratsioonide kerget vähenemist. Täpsemalt lugege darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.	Alustades samaaegset manustamist Symtuza'ga, ei pea eeldatavasti kohandama metadooni annust. Soovitatav on kliiniline jälgimine, sest mõnedel patsientidel võib olla vajalik kohandada säilitusravi annuseid.
Fentanüül Oksükodoon Tramadool	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat võib suurendada nende valuvaigistite plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine)	Symtuza samaaegsel manustamisel nende valuvaigistitega on soovitatav kliiniline jälgimine.
ÖSTROGEENIPÕHISED RASESTUMISVASTASED VAHENDID		
Drospirenoon/ etünnüülöstradiool (3 mg/0,02 mg üks kord ööpäevas)	drospirenooni AUC ↑ 58% drospirenooni C _{max} ↑ 15% drospirenooni C _{min} ND	Östrogeenipõhiste rasedustumisvastaste vahendite kasutamisel samaaegselt Symtuza'ga on soovitatav kasutada teisi või täiendavaid kontratseptsioonimeetodeid. Patsiente, kes kasutavad östrogeenasendusravi, tuleb kliiniliselt jälgida östrogeenidefitsiidi nähtude suhtes. Symtuza samaaegsel manustamisel drospirenooni sisaldava preparaadiga on soovitatav kliiniline jälgimine hüperkaleemia võimaluse tõttu.
Etünnüülöstradiool	etünnüülöstradioli AUC ↓ 30% etünnüülöstradioli C _{max} ↓ 14% etünnüülöstradioli C _{min} ND	
Noretindroon	Teoreetiliste kaalutluste alusel võib darunaviir/kobitsistaat muuta noretindrooni plasmakontsentratsioone.	
OPIOIDIDE ANTAGONIST		
Naloksegool	Ei ole uuritud.	Symtuza samaaegne manustamine koos naloksegooliga on vastunäidustatud.

FOSFODIESTERAAS-5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Erektsioonihäire raviks Sildenafil Tadalafil Vardenafiil Avanafiil	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab nende PDE-5 inhibiitorite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	PDE-5 inhibiitorite kasutamisel erektsioonihäirete raviks samaaegselt Symtuza'ga tuleb rakendada ettevaatust. Kui Symtuza samaaegne kasutamine sildenafili, vardenafiili või tadalafiliga on näidustatud, on soovitatav kasutada sildenafili üksikannust, mis ei ületa 25 mg 48 tunni jooksul, vardenafiili üksikannust, mis ei ületa 2,5 mg 72 tunni jooksul või tadalafili üksikannust, mis ei ületa 10 mg 72 tunni jooksul. Avanafiili ja Symtuza kombinatsioon on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Kopsuarteri hüpertensiooni raviks Sildenafil Tadalafil	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et darunaviir/kobitsistaat suurendab nende PDE-5 inhibiitorite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Sildenafili puhul ei ole kindlaks tehtud ohutut ja efektiivset annust kopsuarteri hüpertensiooni raviks, mis manustatakse samaaegselt Symtuza'ga. Esineb suurenenud võimalus sildenafiliga seotud kõrvaltoimete tekkeks (sealhulgas nägemishäired, hüpotensioon, prolongeeritud erektsioon ja sünnikoop). Seetõttu on vastunäidustatud Symtuza ja sildenafili samaaegne manustamine, kui sildenafili kasutatakse kopsuarteri hüpertensiooni raviks (vt lõik 4.3). Tadalafili samaaegne manustamine Symtuza'ga kopsuarteri hüpertensiooni raviks ei ole soovitatav.
PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Dekslansoprasool Esomeprasool Lansoprasool Omeprasool Pantoprasool Rabeprasool	Teoreetiliste kaalutluste alusel ei ole toimemehhanismiga seotud koostoimeid oodata.	Symtuza't saab manustada samaaegselt prootonpumba inhibiitoritega ilma annuseid kohandamata.

alustada ravi Symtuza'ga ning naised, kes rasestuvad ravi ajal selle fikseeritud annusekombinatsiooniga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

Emtritsitabiin eritub rinnapiima. Avaldatud andmete põhjal eritub tenofoviiralafenamiid rinnapiima väikestes kogustes. Suhteline lapseni jõudev annus (*relative infant dose*, RID) moodustab hinnanguliselt alla 0,1% ema kehakaalule kohandatud annusest. Ei ole teada, kas darunaviir või kobitsistaat erituvad rinnapiima. Loomkatsetes on tõestatud, et darunaviir ja kobitsistaat erituvad piima. Rottidega läbi viidud uuringud näitasid darunaviiri eritumist loomade piima ning suurtes kontsentratsioonides (1000 mg/kg/ööpäevas) ka toksilisust järglastele.

Naisi tuleb teavitada, et nad ei tohi Symtuza kasutamise ajal last rinnapiimaga toita, sest esineb võimalus ravimi kõrvaltoimete tekkeks rinnapiimaga toidetaval lapsel.

Vältimaks HIV ülekandumist lapsele, soovitatakse, et HIV-ga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

Puuduvad andmed darunaviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi toime kohta inimese fertiilsusele. Puudus mõju loomade paaritumisele või viljakusele (vt lõik 5.3). Loomkatsete põhjal ei oma Symtuza eeldatavasti mingit mõju reproduktiivsusele ega fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Symtuza mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal Symtuza'ga võib esineda peeringlust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Symtuza üldine ohutusprofiil põhineb randomiseeritud topeltpimedast II faasi võrdlusuuringust GS-US-299-0102 (N = 103 darunaviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid [D/C/F/TAF] rühmas) ning kahest III faasi uuringust, TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362 D/C/F/TAF rühmas) ja TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 D/C/F/TAF rühmas), saadud andmetel ning kõigil ravimi komponentidega teostatud avaldatud kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgsetel andmetel. Kuna Symtuza sisaldab darunaviiri, kobitsistaati, emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi, siis võib eeldada iga üksikkomponendiga seotud kõrvaltoimeid.

Kõige sagedamad (> 5%) kõrvaltoimed, millest teatati varem ravi mittesaanud patsientidel II faasi (GS-US-299-0102) ja III faasi uuringutes (AMBER, TMC114FD2HTX3001, 96. nädala analüüs), olid kõhulahtisus (22,6%), peavalu (13,1%), lööve (12,7%), iiveldus (9,7%), väsimus (8,0%) ja kõhuvalu (5,8%).

Kõige sagedamad (> 5%) kõrvaltoimed, millest teatati eelnevalt ravitud, supressiooniga patsientidel (EMERALD uuring TMC114IFD3013, 96. nädala analüüs), olid kõhulahtisus (10,5%), peavalu (10,4%), liigesevalu (7,7%), kõhuvalu (7,5%), väsimus (5,9%) ja lööve (5,1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduste kategooria järgi tabelis 2. Esinemissageduste kategooriad on defineeritud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2	
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Esinemissageduste kategooria	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
sage	anemia

<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
sage	(ravimi) ülitundlikkus
aeg-ajalt	immuunsüsteemi reaktivatsiooni põletikuline sündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
sage	suhkurtõbi, isutus, hüperkolesteroleemia, madala tihedusega lipoproteiini sisalduse suurenemine, hüpertriglütserideemia, hüperlipideemia, düslipideemia
aeg-ajalt	hüperglükeemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
sage	ebatavalised unenäod
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
väga sage	peavalu
sage	pearinglus
<i>Seedetrakti häired</i>	
väga sage	kõhulahtisus
sage	oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, kõhupuhitus, düspepsia, kõhugaasid
aeg-ajalt	äge pankreatiit, pankrease ensüümide aktiivsuse tõus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
sage	maksaensüümide aktiivsuse tõus
aeg-ajalt	äge hepatiit ^a , tsütolüütiline hepatiit ^a
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
väga sage	lööve (sealhulgas makuloosne, makulopapuloosne, papuloosne, erütematoosne, kihelev lööve, generaliseerunud lööve ja allergiline dermatiit)
sage	kihelus, urtikaaria
aeg-ajalt	angioödeem
harv	ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ^a , Stevensi-Johnsoni sündroom ^a
teadmata	toksiline epidermaalne nekrolüüs ^a , äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos ^a
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
sage	artralgia, müalgia
aeg-ajalt	osteonekroos
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
harv	kristallnefroopia ^{a§}
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
aeg-ajalt	günekomastia ^a
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
sage	asteenia, kurnatus

<i>Uuringud</i>	
sage	kreatiniinisalduse tõus veres

^a Täiendavad kõrvaltoimed, mida on täheldatud üksnes darunaviiri/ritonaviiriga teistes uuringutes või turuletulekujärgselt

[§] Kõrvaltoime on tuvastatud turuletulekujärgsel perioodil. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhendile (versioon 2, september 2009) on selle kõrvaltoime esinemissagedus turuletulekujärgsetes tingimustes määratud „3 reegli“ alusel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve

Lööve on sageli esinev kõrvaltoime darunaviiriga ravitud patsientidel. Lööve oli enamasti kerge kuni mõõdukas, esinedes tihti esimesel neljal ravinädalal ning taandudes ravi jätkamisel (vt lõik 4.4). II/III faasi uuringutes varem ravi mittesaanud patsientidel esines löövet (enamasti 1. raskusaste) 12,7% (59/465) Symtuza'ga ravitud patsientidest; lööbe tõttu katkestas ravi 1,5% (7/465) patsientidest, neist üks lööbe ja ülitundlikkuse tõttu. III faasi uuringus varem ravi saanud, supressiooniga patsientidel (EMERALD uuring TMC114IFD3013) esines löövet (enamasti 1. raskusaste) 5,1% (39/763) Symtuza'ga ravitud patsientidest; lööbe tõttu ei katkestanud ravi ükski patsient.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võivad suureneda kehakaal ja lipiidide ning glükoosi tasemed veres (vt lõik 4.4).

Symtuza III faasi kliinilises uuringus ravi varem mittesaanud patsientidega täheldati 48. ja 96. nädalal tühja kõhu lipiidiparameetrite üldkolesterooli, direktse madala tihedusega lipoproteiinide (*low density lipoprotein*, LDL) ja kõrge tihedusega lipoproteiinide (*high density lipoprotein*, HDL) kolesterooli ning triglütseriidide tõusu ravieelsega võrreldes (vt tabel 3). Nende parameetrite tõusude mediaanid võrreldes ravieelse näitajatega olid 48. nädalal D/C/F/TAF rühmas suuremad kui DRV/kobitsistaadi (COBI)+F/ tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (TDF) rühmas.

Tabel 3				
Lipiidiparameeter	Ravieelne mediaan	Tõusu mediaan võrreldes ravieelsega		
		48. nädalal D/C/F/TAF	48. nädalal D/C + F/TDF	96. nädalal* D/C/F/TAF
Üldkolesterool (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL kolesterool (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL kolesterool (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Triglütseriidid (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 kõigi 4 lipiidiparameetri puhul D/C/F/TAF ja D/C + F/TDF võrdlemisel 48. nädalal

* Pärast 48. nädalat puuduvad võrdlusravimi andmed

Lihaste ja luustiku häired

HIV proteaasi inhibiitorite kasutamisel on teatatud suurenenud kreatiinfosfokinaasi tasemest (CPK), müalgia, müosiidist ja harva rabdomüolüüsist, eriti kombinatsioonis NRTI-dega.

Osteonekroos

On teatatud osteonekroosi juhtudest, eeskätt patsientidel, kellel esineb üldiselt tunnustatud riskitegureid, kaugelearenenud HIV haigus või kes on saanud pikaajalist retroviirusvastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele. Samuti on teatatud autoimmuunhäiretest (nagu Graves'i tõbi ja autoimmuunhepatiit), mille avaldumisaeg on aga varieeruvam ning need sündmused võivad ilmned mitmeid kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Veritsus hemofiiliaga patsientidel

On teatatud saagenud spontaansest veritsusest hemofiiliaga patsientidel, kes saavad ravi retroviirusvastaste proteaasi inhibiitoritega (vt lõik 4.4).

Hinnangulise kreatiniini kliirensi vähenemine

Kobitsistaat suurendab seerumi kreatiniinisaldust tulenevalt kreatiniini tubulaarse sekretsiooni pärssimisest, mõjutamata neerude glomerulaarset funktsiooni, mida on hinnatud näiteks filtratsioonimarkerina tsüstatiin C-d (Cyst C) kasutades.

Symtuza III faasi uuringus varem ravi mittesaanud patsientidel esines seerumi kreatiniini väärtuse tõus ja $eGFR_{CG}$ langus esimesel ravieelsel hindamisel (2. nädalal), mis jäid stabiilselt püsima kuni 96. nädalani. 48. nädalal oli muutus võrreldes ravieelsega väiksem D/C/F/TAF rühmas võrreldes D/C+F/TDF rühmaga. $eGFR_{CG}$ muutuse mediaan oli -5,5 ml/min D/C/F/TAF rühmas ja -12,0 ml/min D/C+F/TDF rühmas ($p < 0,001$). Kasutades Cyst C-d filtratsioonimarkerina, olid hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse muutuste mediaanid CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI\ CystC}$) valemil alusel vastavalt 4,0 ml/min/1,73 m² ja 1,6 ml/min/1,73 m² ($p < 0,001$). 96. nädalal oli $eGFR_{CG}$ muutuse mediaan -5,2 ml/min D/C/F/TAF rühmas. Kasutades Cyst C-d filtratsioonimarkerina, oli hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse muutuse mediaan CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI\ CystC}$) valemil alusel ($N = 22$) D/C/F/TAF rühmas +4,4 ml/min/1,73 m².

Lapsed

Symtuza (fikseeritud annusekombinatsiooni ravimvormina) ohutust ei ole uuritud lastel. Selle komponentide ohutust on aga hinnatud noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg kliinilises uuringus TMC114-C230 ($N = 12$) (darunaviir koos ritonaviiriga) ja kliinilises uuringus GS-US-292-0106 ($N = 50$) (elvitegraviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annusekombinatsioon).

Symtuza komponentide ohutust on hinnatud ka piiratud arvul lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat kehakaaluga vähemalt 25 kg kuni < 40 kg kliinilises uuringus GS-US-216-0128 ($N = 9$, 24-nädalase jälgimisperioodiga) (kobitsistaadiga võimendatud darunaviir (DRV/COBI) koos emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidiga (F/TAF)). Nendest uuringutest saadud andmed näitasid, et Symtuza komponentide üldine ohutusprofiil lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni < 18 aastat kehakaaluga vähemalt 25 kg oli kooskõlas täiskasvanutel täheldatuga (vt lõik 5.1).

Lastel, kes said 48 nädala jooksul tenofoviiralafenamiidi sisaldavaid ravimpreparaate, on teatatud lülisamba ja TBLH LMT vähenemisest $\geq 4\%$ (vt lõik 4.4).

Muud patsiendirühmad

Samaaegse B- ja/või C-viirushepatiidi infektsiooniga patsiendid

Symtuza komponentide kasutamise kohta samaaegse B- ja/või C-viirushepatiidi infektsiooniga patsientidel on vähe teavet.

Kokku 1968-st varem ravi saanud patsiendist, kellele manustati darunaviiri koos ritonaviiriga 600/100 mg kaks korda ööpäevas, oli 236-l patsiendil samaaegne B- või C-viirushepatiidi infektsioon. Kaasneva infektsiooniga patsientidel oli suurem tõenäosus ravieelsete või ravi ajal tekkinud maksa transaminaaside aktiivsuse tõusudeks võrreldes patsientidega, kellel kroonilist viirushepatiiti ei olnud. Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust kombinatsioonis elvitegraviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annusekombinatsioonis tabletina hinnati ühes avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-1249) ligikaudu 70-l HIV/HBV samaaegse infektsiooniga patsiendil, kes said samal ajal HIV-vastast ravi. Selle piiratud kogemuse alusel oli emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi ohutusprofiil HIV/HBV samaaegse infektsiooniga patsientidel ilmselt sarnane HIV-1 monoinfektsiooniga patsientidel täheldatuga (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Symtuza ägeda üleannustamise kogemus inimestel on vähene.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksiliste toimete suhtes (vt lõik 4.8).

Symtuza üleannustamisel puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi seisneb üldiste toetavate meetmete rakendamises, sealhulgas eluliste näitajate ning patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

Kuna darunaviir ja kobitsistaat seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, on ebatõenäoline, et neid saaks olulisel määral organismist eemaldada hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel. Emtritsitabiini saab eemaldada hemodialüüsiga, mis viib organismist välja ligikaudu 30% emtritsitabiini annusest, kui 3-tunnist dialüüsi alustatakse 1,5 tunni jooksul alates emtritsitabiini annustamisest. Tenofoviir on tõhusalt eemaldatav hemodialüüsiga, ekstraktsioonikoefitsient on ligikaudu 54%. Ei ole teada, kas emtritsitabiini või tenofoviiri on võimalik eemaldada peritoneaaldialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, ATC kood: J05AR22

Toimemehhanism

Darunaviir on HIV-1 proteaasi dimerisatsiooni ja katalüütilise aktiivsuse inhibiitor (K_D 4,5 x 10⁻¹²M). See inhibeerib selektiivselt HIV poolt kodeeritud Gag-Pol polüproteiinide lõhustumist viirusega infitseeritud rakkudes, hoides seeläbi ära küpsete infektsioossete viiruspartiklite moodustumise.

Kobitsistaat on mehhanismipõhine tsütokroom P450 CYP3A alatüübi inhibiitor. CYP3A kaudu vahendatud metabolismi inhibeerimine kobitsistaadi poolt suurendab CYP3A substraatide nagu darunaviiri süsteemset saadavust, kui biosaadavus on piiratud ja poolväärtusaeg lühenenud CYP3A-sõltuva metabolismi tõttu.

Emtritsitabiin on nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitor (NRTI) ja 2'-deoksütsütidüüni nukleosiidanaloog. Emtritsitabiin fosforüülitakse tsellulaarsete ensüümide poolt emtritsitabiintrifosfaadiks. Emtritsitabiintrifosfaat inhibeerib HIV replikatsiooni, inkorporeerudes HIV-pöördraskriptaasi (RT) vahendusel viiruslikku DNA-sse, mille tulemuseks on DNA ahela katkemine.

Tenofoviiralafenamiid on nukleotiid-pöördraskriptaasi inhibiitor (NtRTI) ja tenofoviiri fosfonoamidaadi eelravim (2'-deoksüadenosiinmonofosfaadi analoog). Tenofoviiralafenamiid läbib rakke ning on plasma suurenenud stabiilsuse ja katepsiin A hüdrolyüsi poolt vahendatud rakkudevahelise aktiveerumise tõttu tenofoviiri kontsentreerimisel perifeerse vere mononukleaarsetesse rakkudes (PBMC-d) (sealhulgas lümfotsüüdid ja teised HIV sihtrakud) ja makrofaagidesse tõhusam kui tenofoviirdisoproksiil. Rakusisene tenofoviir fosforüülitakse seejärel farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks – tenofoviirdifosfaadiks. Tenofoviirdifosfaat inhibeerib HIV-replikatsiooni, inkorporeerudes HIV-RT vahendusel viiruslikku DNA-sse, mille tulemuseks on DNA-ahela katkemine.

Viirusvastane toime *in vitro*

Darunaviiri, emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi puhul on tõestatud aditiivne toime lisaks sünergistlikule viirusvastasele toimele, mis esines kahe ravimi kombinatsiooni uuringutes rakukultuuris.

Darunaviiril on aktiivsus HIV-1 laboratoorsete ja kliiniliselt isoleeritud tüvede ning HIV-2 laboratoorsete tüvede vastu akuutselt infitseeritud T-rakuliinides, inimese perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes (PBMC) ja inimese monotsüütides/makrofaagides; EC₅₀ väärtuste mediaanid jäävad vahemikku 1,2 kuni 8,5 nM (0,7 kuni 5,0 ng/ml). Darunaviiril on *in vitro* viirusvastane toime paljude HIV-1 grupi M (A, B, C, D, E, F, G) ja grupi O primaarsete isolaatide vastu; EC₅₀ väärtused jäävad vahemikku < 0,1 kuni 4,3 nM. Need EC₅₀ väärtused on tunduvalt väiksemad 50% tsellulaarse toksilisuse kontsentratsioonist vahemikus 87 µM kuni > 100 µM.

Kobitsistaadil ei ole märgatavat viirusvastast toimet HIV-1 suhtes, kuid see ei antagoniseeri darunaviiri, emtritsitabiini või tenofoviiri viirusvastast toimet.

Emtritsitabiini viirusvastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, MAGI CCR5 rakuliinis ja PBMC-des. Emtritsitabiini EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,0013...0,64 µM. Emtritsitabiin näitas rakukultuuris viirusvastast toimet HIV-1 alatüüpide A, B, C, D, E, F ja G (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,007...0,075 µM) ning tüvespetsiifilist toimet HIV-2 (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,007...1,5 µM) suhtes.

Tenofoviiralafenamiidi viirusvastast toimet HIV-1 B alatüübi laboratoorsete ja kliiniliste isolaatide suhtes hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, PBMC-des, primaarsetes monotsüütides/makrofaagides ja CD4⁺-T lümfotsüütides. Tenofoviiralafenamiidi EC₅₀ väärtused olid vahemikus 2,0...14,7 nM. Tenofoviiralafenamiid näitas rakukultuuris viirusvastast toimet kõigi HIV-1 rühmade suhtes (M, N ja O), sh alatüübid A, B, C, D, E, F ja G (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,10...12,0 nM) ning tüvespetsiifilist toimet HIV-2 suhtes (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,91...2,63 nM).

Resistentsus

Darunaviirresistentse viiruse *in vitro* selektsioon metsikut tüüpi (*wild type*) HIV-1-st oli pikaajaline (> 3 aastat). Selekteerunud viirused ei olnud võimelised paljunema darunaviiri kontsentratsioonide juures, mis ületasid 400 nM. Nendes tingimustes selekteerunud ja darunaviiri suhtes vähenenud tundlikkusega (vahemik: 23...50 korda) viiruste puhul esines proteaasi geenis 2 kuni 4 aminohappe asendust. Valikuuringus ei saanud tekkivate viiruste vähenenud tundlikkust darunaviiri suhtes selgitada nende proteaasimutatsioonide tekkimisega.

In vivo darunaviir-resistentsusega seotud HIV-1 proteaasi mutatsioonid (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L või M, T74P, L76V, I84V ja L89V) on saanud varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel, kellest kõik olid saanud ravi proteaasi inhibiitoriga, läbi viidud kliiniliste uuringute andmetest.

Vähenenud tundlikkust emtritsitabiinile seostatakse M184V/I mutatsioonidega HIV-1 RT-s.

Tenofoviiralafenamiidile vähenenud tundlikkusega HIV-1 isolaadid ekspresseerivad HIV-1 RT-s K65R mutatsiooni; lisaks sellele on HIV-1 RT-s ajutiselt täheldatud K70E mutatsiooni. K65R mutatsiooniga HIV-1 isolaatidel on madalal tasemel vähenenud tundlikkus abakaviiri, emtritsitabiini, tenofoviiri ja lamivudiini suhtes.

Resistentsuse teke HIV-1 infektsiooniga, varem ravi mitte saanud ja viroloogilise supressiooniga patsientidel

III faasi uuringutes TMC114FD2HTX3001 (AMBER) eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel ja TMC114FD3013 (EMERALD) eelnevalt ravitud, viroloogilise supressiooniga patsientidel viidi 96 ravinädala jooksul läbi resistentsuse uuringud analüüsimaterjalidel, mis koguti patsientidelt, kellel esines protokolliga defineeritud viroloogiline ebaõnnestumine (*protocol-defined virologic failure*, PDVF) ja kellel ebaõnnestumise hetkel või hilisematel ajahetkedel oli HIV-1 RNA ≥ 400 koopiat/ml.

Resistentsuse teket Symtuza rühmades on kujutatud tabelis 4. Ühtki DRV, esmase PI või TDF/TAF resistentsusega seotud mutatsiooni ei täheldatud.

Tabel 4: Resistentsuse teke uuringutes AMBER ja EMERALD (96. nädal)

Uuring	Ravirühm	Isikute arv, n	PDVF-ga isikute arv, n (%)	Resistentsuse suhtes hinnatud PDVF-ga isikute arv, n (%)	≥ 1 tekkinud RAM-ga isikute arv, n (%)		
				Proteaas Esmane PI/DRV	Pöördtranskriptaas 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
III faas kokku	Symtuza	1125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a 36. nädalal esines M184M/I/V, mis näitab resistentsust FTC suhtes. See isik oli K103N mutatsiooni kandja sõeluuringu ajal, mis viitab ülekantud NNRTI resistentsusele.

DRV = darunaviir; FTC = emtritsitabiin; PDVF = protokolliga defineeritud viroloogiline ebaõnnestumine; PI = proteaasi inhibiitor; RAM = resistentsusega seotud mutatsioon; TDF = tenofoviirdisoproksiilfumaraat; TAF = tenofoviiralafenamiid

Ristuv resistentsus HIV-1 infektsiooniga, varem ravi mitte saanud ja viroloogilise supressiooniga patsientidel

Emtritsitabiinresistentne M184M/I/V mutatsiooniga viirus oli ristresistentne lamivudiini suhtes, kuid säilis tundlikkus abakaviiri, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiini suhtes.

Kliinilised andmed

Varem HIV-1 ravi mittesaanud patsiendid

III faasi topeltpimedas uuringus TMC114FD2HTX3001 (AMBER) randomiseeriti varem ravi mittesaanud patsiendid saama kas Symtuza't (N = 362) või kombinatsiooni darunaviiri ja kobitsistaadi fikseeritud annusekombinatsioonist ning emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi fikseeritud annusekombinatsioonist (F/TDF) (N = 363) üks kord ööpäevas. Viroloogilise vastusena defineeriti < 50 koopiat/ml läbilõikeliselt (vt tabel 5).

Kokku 725 patsiendi mediaanvanus oli 34 aastat (vahemik 18...71), 88,3% olid meessoost, 83,2% olid valgenahalised, 11,1% mustanahalised ja 1,5% asiaadid. Keskmise algtaseme plasma HIV-1 RNA oli 4,48 log₁₀ koopiat/ml (SD = 0,61) ja algtaseme CD4+ rakkude arvu mediaan oli 453 x 10⁶ rakku/l (vahemik 38...1456 x 10⁶ rakku/l).

Tabel 5: Viroloogilised tulemusnäitajad uuringus AMBER 48. ja 96. nädalal (FDA läbilõige)			
	48. nädal		96. nädal*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI+F/T DF N = 363	Symtuza N = 362
Viroloogiline ravivastus, %			
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	91,4%	88,4%	85,1%
Ravirühmade erinevus ^a	2,7 (95% CI: -1,6; 7,1)		-
Viroloogiline ebaõnnestumine^b	4,4%	3,3%	5,5%
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml	2,5%	2,5%	1,7%
Viroloogiline ebaõnnestumine, mis viis ravi katkestamiseni	0,3%	0	1,4% ^d
Katkestas uuringuravimi võtmise muudel põhjustel ja viimane määratud HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml	1,7%	0,8%	2,5%
Viroloogilisi andmeid ei ole^c	4,1%	8,3%	9,4%
Põhjused			
Lahkus uuringust kõrvaltoime või surma tõttu	2,2%	4,4%	2,2%
Katkestas uuringuravimi võtmise muudel põhjustel ja viimane määratud HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	1,1%	2,5%	5,8%

Ajavahemiku kohta puuduvad andmed, kuid jätkab uuringus	0,8%	1,4%	1,4%
Viroloogiline ravivastus (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml; läbilõikeanalüüs) alarühmade järgi, n/N (%)			
Vanus			
< 50 aastat	299/326 (91,7%)	293/331 (88,5%)	276/326 (84,7%)
≥ 50 aastat	32/36 (88,9%)	28/32 (87,5%)	32/36 (88,9%)
Sugu			
Mehed	292/318 (91,8%)	289/322 (89,8%)	270/318 (84,9%)
Naised	39/44 (88,6%)	32/41 (78,0%)	38/44 (86,4%)
Rass			
Mustanahalised	34/40 (85,0%)	34/40 (85,0%)	28/40 (70,0%)
Mitte-mustanahalised	281/305 (92,1%)	275/309 (89,0%)	266/305 (87,2%)
Algtaseme viiruskoormus			
≤ 100 000 koopiat/ml	278/303 (91,7%)	265/293 (90,4%)	260/303 (85,8%)
> 100 000 koopiat/ml	53/59 (89,8%)	56/70 (80,0%)	48/59 (81,4%)
Algtaseme CD4+ rakkude arv			
< 200 rakku/mm ³	16/22 (72,7%)	25/29 (86,2%)	16/22 (72,7%)
≥ 200 rakku/mm ³	315/340 (92,6%)	296/334 (88,6%)	292/340 (85,9%)
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algtasemest	188,7	173,8	228,8

- ^a Põhineb kihiga korrigeeritud MH testil, kus stratifikatsiooniteguriteks olid HIV-1 RNA tase (≤ 100 000 või > 100 000 koopiat/ml) ja CD4+ rakkude arv (< 200 või ≥ 200 rakku/μl).
- ^b Hõlmas isikuid, kellel 48./96. nädala aknas oli HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml; isikuid, kes katkestasid varakult efektiivsuse puudumise või kadumise tõttu uurija hinnangul; isikuid, kes katkestasid muudel põhjustel kui kõrvaltoime, surm või efektiivsuse puudumine/kadumine ning katkestamise hetkel oli HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml.
- ^c 48. nädala aknas: 295. päev kuni 378. päev; 96. nädala aknas: 631. päev kuni 714. päev.
- ^d Viis isikut lahkusid uuringust efektiivsusega seotud põhjustel uurija hinnangu alusel (arsti otsusel), neist 3-l oli viimane raviaegne HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml.
- * Pärast 48. nädalat puuduvad võrdlusravimi andmed.

Muutused luu mineraalse tiheduse mõõtmistulemustes

III faasi uuringus TMC114FD2HTX3001 varem ravi mittesaanud isikutel seostati Symtuza't luu mineraalse tiheduse (LMT) väiksemate muutustega või muutuste puudumisega võrreldes DRV/COBI+F/TDF raviskeemiga, mõõdetuna DXA analüüsiga puusaluus (LS keskmiste protsentuaalsed muutused: 0,17% vs. -2,69%, $p < 0,001$) ja lülisamba lumbaalosas (LS keskmiste protsentuaalsed muutused: -0,68% vs. -2,38%, $p = 0,004$) pärast 48-nädalast ravi. Pärast 96-nädalast ravi Symtuza'ga olid LMT (95% CI) protsentuaalsed muutused puusaluu ja lülisamba piirkonnas võrreldes ravieelsega vastavalt järgmised: -0,26 (-0,96; 0,45)% ja -0,93 (-1,82; -0,05)%.

Muutused neerufunktsiooni mõõtmistulemustes

Uuringutes varem ravi mittesaanud patsientidel seostati Symtuza't väiksema mõjuga Cockcrofti-Gaulti meetodil arvutatud hinnangulisele glomerulaarfiltratsioon kiirusele võrreldes kontrollrühmaga (DRV/COBI+F/TDF).

Varem HIV-1 ravi saanud patsiendid

III faasi uuringus TMC114IFD3013 (EMERALD) hinnati Symtuza efektiivsust viroloogilise supressiooniga (HIV-1 RNA vähem kui 50 koopiat/ml) HIV-1 infektsiooniga patsientidel. Patsientide viroloogilise supressiooni kestus oli vähemalt 2 kuud ning uuringusse kaasamisele eelnenud aastal ei olnud viiruskoormus tõusnud üle 50 HIV-1 RNA koopia/ml rohkem kui ühel korral. Patsientidel oli lubatud uuringus osaleda, kui neil oli esinenud eelnev ebaõnnestumine mis tahes darunaviiri mittesisaldava RVR raviskeemiga. Patsientidel puudus varasem viroloogiline ebaõnnestumine darunaviiripõhiste raviskeemide kasutamisel ning juhul kui varasemad genotüübid olid saadaval, puudusid ka darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid. Patsiendid said stabiilset ravi RVR raviskeemi järgi (vähemalt 6 kuud), mis seisnes ravis võimendatud proteaasi inhibiitori [kas darunaviir üks kord ööpäevas või atasanaviir (mõlemad võimendatud ritonaviiri või kobitsistaadiga) või lopinaviir koos ritonaviiriga] ja emtritsitabiini ning TDF kombinatsiooniga. Patsiendid kas viidi üle Symtuza'le ($N = 763$) või jätkasid oma raviskeeme ($N = 378$) (randomiseeriti 2 : 1).

Patsientide mediaanvanus oli 46 aastat (vahemik 19...78), 82% olid meessoost, 75,5% olid valgenahalised, 20,9% mustanahalised ja 2,3% asiaadid. Algtaseme CD4+ rakkude arvu mediaan oli 628×10^6 rakku/mm³ (vahemik $111...1921 \times 10^6$ rakku/mm³). Uuringu EMERALD 48. ja 96. nädala viroloogilised tulemused on esitatud tabelis 6.

Tabel 6: 48. ja 96. nädala viroloogilised tulemusnäitajad uuringus EMERALD			
	48. nädal		96. nädal*
	Symtuza N = 763	bPI+F/TDF N = 378	Symtuza N = 763
Kumulatiivne protokolliga defineeritud viroloogiline tagasilöök ^a , %			
Protokolliga defineeritud tagasilöögi määr	2,5%	2,1%	3,1%
(95% CI) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Proportsioonide erinevus	0,4 (95% CI: -1,5; 2,2)		-
FDA läbilõike tulemusnäitajad			
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	94,9%	93,7%	90,7%
Viroloogiline ebaõnnestumine ^c	0,8%	0,5%	1,2%
Ravirühmade erinevus ^d	0,3 (95% CI: -0,7; 1,2)		-
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml	0,5%	0,5%	0,7% ^f
Viroloogiline ebaõnnestumine – viis ravi katkestamiseni	0	0	0
Viroloogiline ebaõnnestumine – katkestas muudel põhjustel ja viimane määratud HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml	0,3%	0	0,5%
Viroloogilisi andmeid ei ole ^e	4,3%	5,8%	8,1%
Põhjused			
Lahkus uuringust kõrvaltoime või surma tõttu	1,4%	1,1%	2,4%
Lahkus uuringust muudel põhjustel	2,5%	4,2%	5,0%
Aknas puuduvad andmed, kuid jätkab uuringus	0,4%	0,5%	0,8%
Kumulatiivne protokolliga defineeritud viroloogiline tagasilöök alarühmade järgi, %			
Vanus			
< 50 aastat	13/507 (2,6%)	7/252 (2,8%)	18/507 (3,6%)
≥ 50 aastat	6/256 (2,3%)	1/126 (0,8%)	6/256 (2,3%)
Sugu			
Mehed	14/623 (2,2%)	7/313 (2,2%)	20/623 (3,2%)
Naised	5/140 (3,6%)	1/65 (1,5%)	4/140 (2,9%)
Rass			
Mustanahalised	6/155 (3,9%)	1/82 (1,2%)	7/155 (4,5%)
Mitte-mustanahalised	13/597 (2,2%)	7/293 (2,4%)	17/597 (2,8%)
Varasem RVR ebaõnnestumine			
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 Kaks järjestikust HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml või uuringu katkestamisel või kui 48./96. nädalal esines mis tahes põhjusel (ühikordne) HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml nagu algtasemel (kaasa arvatud).

^b Kahepoolne täpne Clopper-Pearson 95% CI.

^c Hõlmab isikuid, kellel oli 48./96. nädala aknas ≥ 50 koopiat/ml; isikuid, kes katkestasid varakult efektiivsuse puudumise või kadumise tõttu uurija hinnangul; isikuid, kes katkestasid muudel põhjustel kui kõrvaltoime, surm või efektiivsuse puudumine või kadumine ja katkestamise hetkel oli viirusväärtus ≥ 50 koopiat/ml.

^d Põhineb sõeluuringu bPI järgi korrigeeritud MH testil (ATV pluss rtv või COBI, DRV pluss rtv või COBI, LPV pluss rtv).

^e 48. nädala aken: 295. päev kuni 378. päev; 96. nädala aken: 631. päev kuni 714. päev.

^f Nendel isikutel olid 96. nädalal täheldatud viiruskoormuse väärtused järgmised: 54 koopiat/ml, 78 koopiat/ml, 111 koopiat/ml, 152 koopiat/ml ja 210 koopiat/ml.

* Pärast 48. nädalat puuduvad võrdlusravimi andmed.

Lapsed

Patsiendid vanuses 12 kuni < 18 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg

Symtuza kasutamist varem retroviirusvastast ravi mittesaanud noorukitel vanuses 12 aastat kuni < 18 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg toetavad kahe uuringu andmed, mis viidi läbi HIV-1

infektsiooniga lastel (TMC114-C230 ja GS-US-292-0106). Täpsema teabe saamiseks lugege darunaviiri ja emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi ravimiteavet.

Darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiri farmakokineetika, ohutuse, talutavuse ja efektiivsuse hindamiseks viidi läbi II faasi avatud uuring (TMC114-C230) 12 retroviirusvastast ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg. Need patsiendid said darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainete. Viroloogilise ravivastusena defineeriti HIV-1 RNA plasma viiruskoormuse vähenemine vähemalt 1,0 log₁₀ võrra võrreldes ravieelsega (vt tabel 7).

Tabel 7. Varem retroviirusvastast ravi mittesaanud noorukite viroloogilised tulemusnäitajad 48. nädalal (TLOVR algoritm)	
TMC114-C230	
48. nädala tulemused	Darunaviir/ritonaviir (N = 12)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ protsendi mediaanmuutus võrreldes ravieelsega	14
CD4+ rakkude arvu mediaanmuutus võrreldes ravieelsega ^b	221
plasma viiruskoormuse $\geq 1,0 \log_{10}$ vähenemine võrreldes ravieelsega	100%

^a Imputatsioonid on tehtud vastavalt TLOVR algoritmile.

^b Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebaõnnestumisega: enneaegselt ravi lõpetanud patsiendid võrdsustati 0-muutusega.

Uuringus GS-US-292-0106 hinnati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat avatud uuringus, milles 50 varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga noorukit said raviks emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi (10 mg), mis manustati koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annusekombinatsiooniga tabletina. Patsientide mediaanvanus oli 15 aastat (vahemikus 12...17 aastat), 56% olid naissoost, 12% olid asiaadid ja 88% olid mustanahalised. Ravieelne HIV-1 RNA plasmataseme mediaan oli 4,7 log₁₀ koopiat/ml, CD4+ rakkude mediaanarv oli 456 rakku/mm³ (vahemikus 95...1110) ja CD4+ % mediaan oli 23% (vahemikus 7...45%). Kokku oli 22%-l ravieelne HIV-1 RNA plasmataase > 100 000 koopiat/ml. 48. nädalal saavutas 92% (46/50) patsientidest HIV-1 RNA taseme < 50 koopiat/ml, mis sarnaneb ravivastustega uuringutes varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel. Keskmiselt oli CD4+ rakkude arv 48. nädalal ravieelsest suurem 224 rakku/mm³. Resistentseuse kujunemist E/C/F/TAF (elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid) suhtes ei täheldatud kuni 48. nädalani.

Patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat kehakaaluga vähemalt 25 kg kuni < 40 kg

Symtuza kasutamist lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat kehakaaluga vähemalt 25 kg kuni < 40 kg toetab avatud uuring GS-US-216-0128, milles hinnati darunaviiri ja kobitsistaadi (manustatud eraldi toimeainetena) ning emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi kombinatsiooni farmakokineetikat, ohutust ja viirusvastast aktiivsust 9-l varem ravi saanud, viroloogilise supressiooniga HIV-1 infektsiooniga lapsel (2. kohort, DRV/COBI+F/TAF fikseeritud annusekombinatsiooni alamrühm). Kõigil patsientidel oli ravieelselt HIV-1 RNA tase < 50 koopiat/ml ja ravieelse CD4+ rakkude arvu mediaan oli 929 rakku/mm³ (vahemik: 584...1232 rakku/mm³). Tabelis 8 on esitatud 2. kohordi lastel täheldatud viroloogilised tulemusnäitajad.

Tabel 8. Varem retroviirusvastast ravi saanud viroloogiliselt supresseeritud laste (2. kohort, DRV/COBI+F/TAF fikseeritud annusekombinatsiooni^a alamrühm) viroloogilised tulemusnäitajad 24. nädalal (FDA läbilõige)	
GS-US-216-0128	
24. nädala tulemused	2. kohort, DRV/COBI+F/TAF fikseeritud annusekombinatsiooni ^a alamrühm (N = 9)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	100% (9)
CD4+ protsendi mediaanmuutus võrreldes ravieelsega	0,60%
CD4+ rakkude arvu mediaanmuutus võrreldes ravieelsega	72 rakku/mm ³

^a DRV (annus 600 mg tablett või 600 mg+75 mg tabletid kehakaalu alusel), COBI (150 mg), F/TAF fikseeritud annusekombinatsioon (200/25 mg).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast ühekordse annuse manustamist täis kõhuga tervetele osalejatele (N = 96) tõestati kõigi Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg komponentide bioekvivalentsus võrreldes 800 mg darunaviiri, 150 mg kobitsistaadi ning 200/10 mg emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidiga, mis manustati samaaegselt, kuid erinevate ravimvormidena. Bioekvivalentsust täheldati ka Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg fikseeritud annusekombinatsiooni ning 675 mg darunaviiri, 150 mg kobitsistaadi ja 200 mg/10 mg emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidi samaaegsel manustamisel eraldi ravimvormidena täis kõhuga tervetele osalejatele (N = 32).

Imendumine

Eraldi manustatud darunaviiri ühekordse 600 mg annuse absoluutne biosaadavus oli ligikaudu 37% ning see suurenes ligikaudu 82%-ni, kui samaaegselt manustati 100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas. Emtritsitabiini 200 mg kapsli absoluutne biosaadavus oli 93%.

Kõik komponendid imendusid kiiresti pärast Symtuza suukaudset manustamist tervetele osalejatele. Darunaviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saabusid vastavalt 4,00 tundi, 4,00 tundi, 2,00 tundi ja 1,50 tundi pärast annustamist. Symtuza komponentide biosaadavus ei muutunud, kui ravimit manustati suukaudselt poolitatud tabletina, võrreldes tableti tervelt neelamisega.

Symtuza koosseisus manustatud darunaviiri ja kobitsistaadi süsteemsed saadavused olid tühja kõhuga manustamisel vastavalt 30...45% madalamad ja 16...29% madalamad võrreldes täiskõhuga manustamisega. Emtritsitabiini C_{max} oli tühja kõhuga manustamisel 1,26 korda suurem, samas kui kontsentratsioonikõvera aluse pindala (*area under the curve*, AUC) väärtused olid täis kõhuga ja tühja kõhuga manustamisel võrreldavad. Tenofoviiralafenamiidi C_{max} oli tühja kõhuga manustamisel 1,82 korda suurem, samas kui AUC oli tühja kõhuga manustamisel 20% väiksem võrreldes täis kõhuga manustamisega. Symtuza tablette tuleb võtta koos toiduga. Toidu liik ei mõjuta Symtuza süsteemset saadavust.

Jaotumine

Darunaviir

Darunaviiri seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Darunaviir seondub põhiliselt plasma α_1 -happelise glükoproteiiniga.

Ainult darunaviiri intravenoosse manustamise korral oli selle jaotusruumala $88,1 \pm 59,0$ l (keskmine $\pm$ SD), mis suurenes väärtuseni $131 \pm 49,9$ l (keskmine $\pm$ SD) samaaegsel 100 mg ritonaviiri manustamisel kaks korda ööpäevas.

Kobitsistaat

Kobitsistaat seondub inimese plasmavalkudega 97...98% ulatuses ja keskmine ravimi kontsentratsioonide suhe plasmas/veres oli ligikaudu 2.

Emtritsitabiin

In vitro seondus emtritsitabiin inimese plasmavalkudega < 4% ja see ei sõltu kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200 mikrogrammi/ml. Maksimaalse plasmakontsentratsiooni juures oli keskmine plasma/vere kontsentratsioonide suhe ligikaudu 1,0 ja keskmine seemnevedeliku/plasma kontsentratsioonide suhe ligikaudu 4,0.

Tenofoviiralafenamiid

Tenofoviiri *in vitro* seonduvus inimese plasmavalkudega on < 0,7% ja see ei sõltu kontsentratsioonist vahemikus 0,01...25 mikrogrammi/ml. Tenofoviiralafenamiidi *ex vivo* seonduvus inimese plasmavalkudega kliiniliste uuringute jooksul kogutud analüüsimaterjalis oli ligikaudu 80%.

Biotransformatsioon

Darunaviir

In vitro katsed inimese maksa mikrosoomidega (HLM-d) näitavad, et darunaviir läbib põhiliselt oksüdatiivse metabolismi. Darunaviir metaboliseerub ulatuslikult maksa CYP süsteemi kaudu ja peaaegu ainult isoensüümi CYP3A4 kaudu. Uuring [¹⁴C]-märgistatud darunaviiriga tervetel osalejatel näitas, et pärast ühekordse 400/100 mg darunaviiri/ritonaviiri annuse manustamist andis suurema osa radioaktiivsusest vereplasmas muutumatul kujul toimeaine. Inimestel on kindlaks tehtud vähemalt kolm darunaviiri oksüdatiivset metaboliiti; kõigi aktiivsus oli vähemalt 10 korda väiksem darunaviiri aktiivsusest metsikut tüüpi (*wild type*) HIV vastu.

Kobitsistaat

Kobitsistaat metaboliseerub CYP3A (peamine) ja CYP2D6 (teisene) kaudu vahendatud oksüdatsiooni teel ega läbi glükuronisatsiooni. Pärast [¹⁴C]-kobitsistaadi suukaudset manustamist moodustas muutumatu kobitsistaat 99% vereplasmas ringlevast radioaktiivsusest. Metaboliitide sisaldus uriinis ja roojas on väike ning need ei osale kobitsistaadi CYP3A inhibeerivas toimes.

Emtritsitabiin

In vitro uuringud on näidanud, et emtritsitabiin ei inhibeeri inimese CYP ensüüme. Pärast [¹⁴C]-emtritsitabiini manustamist väljus kogu emtritsitabiini annus uriiniga (ligikaudu 86%) ja roojaga (ligikaudu 14%). Kolmteist protsenti annusest väljus uriiniga kolme oletatava metaboliidina. Emtritsitabiini biotransformatsioon hõlmab tiolrühma oksüdatsiooni, mille käigus moodustuvad 3'-sulfoksiid-diastereomeerid (ligikaudu 9% annusest) ja konjugatsiooni glükuroonhappega, mille käigus moodustub 2'-O-glükuroonid (ligikaudu 4% annusest). Teisi metaboliite ei tuvastatud.

Tenofoviiralafenamiid

Inimestel on tenofoviiralafenamiidi peamine eritumistee metabolism; selle vahendusel eritub > 80% suukaudsest annusest. *In vitro* uuringutes on selgunud, et tenofoviiralafenamiid metaboliseerub PBMC-des (sh lümfotsüüdid ja muud HIV sihtrakud) ja makrofaagides katepsiin A vahendusel ning hepatotsüütides karboksüülesteras-1 vahendusel tenofoviiriks (peamine metaboliit). *In vivo* lüüsitakse tenofoviiralafenamiid rakkudesiseselt tenofoviiriks (peamine metaboliit), mis fosforüülitakse seejärel aktiivseks metaboliidiks – tenofoviirdifosfaadiks.

Tenofoviiralafenamiid ei metaboliseeru *in vitro* CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 kaudu. Tenofoviiralafenamiid metaboliseerub minimaalselt CYP3A4 kaudu. Manustamine koos CYP3A mõõduka proovindutseerija efavirensiga ei mõjutanud oluliselt tenofoviiralafenamiidi süsteemset saadavust. Pärast tenofoviiralafenamiidi manustamist ilmnes plasma [¹⁴C]-radioaktiivsuse ajast sõltuv profiil tenofoviiralafenamiidi kui kõige arvukama liigiga esimese mõne tunni jooksul ja kusihappega kogu ülejäänud ajal.

Eritumine

Darunaviir

Pärast 400/100 mg [¹⁴C]-märgistatud darunaviiri/ritonaviiri annuse manustamist leiti ligikaudu 79,5% ja 13,9% [¹⁴C]-darunaviiri manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Muutumatul kujul darunaviir moodustas ligikaudu 41,2% ja 7,7% manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis.

Ainult darunaviiri (150 mg) intravenoosne kliirens oli 32,8 l/h ja koos väikse annuse ritonaviiriga manustamisel 5,9 l/h. Darunaviiri terminaalne eliminatsioon poolväärtusaeg pärast Symtuza manustamist on 5,5 tundi.

Kobitsistaat

Pärast [¹⁴C]-kobitsistaadi suukaudset manustamist oli 86% ja 8,2% annusest määratav vastavalt roojas ja uriinis. Symtuza manustamise järgne kobitsistaadi terminaalne plasma poolväärtusaja mediaan on 3,6 tundi.

Emtritsitabiin

Emtritsitabiin eritub peamiselt neerude kaudu, kusjuures kogu annus eritub uriiniga (ligikaudu 86%) ja roojaga (ligikaudu 14%). Kolmteist protsenti emtritsitabiini annusest tuvastati uriinis kolme metaboliidina. Emtritsitabiini süsteemne kliirens oli keskmiselt 307 ml/min. Pärast Symtuza suukaudset manustamist on emtritsitabiini terminaalne poolväärtusaja mediaan 17,2 tundi.

Tenofoviiralafenamiid

Tenofoviiralafenamiid eritub peamiselt pärast metaboliseerumist tenofoviiriks. Tenofoviiralafenamiidi terminaalne poolväärtusaja mediaan oli 0,3 tundi pärast manustamist Symtuza'na. Tenofoviir eritub organismist neerude kaudu nii glomerulaarfiltratsiooni kui ka aktiivse tubulaarse sekretsiooni vahendusel. Tenofoviiri plasma poolväärtusaja mediaan on ligikaudu 32 tundi. Intaktse tenofoviiralafenamiidi eritumine neerude kaudu on vähemtähtis metaboolne rada – vähem kui 1% annusest eritub uriiniga. Farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi tenofoviirdifosfaadi poolväärtusaeg perifeerse vere mononukleaarakkudes on 150...180 tundi.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Symtuza erinevate komponentide kohta olemasolevad farmakokineetika andmed näitavad, et täiskasvanutel ning 6-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga vähemalt 25 kg olid ravimi ekspositsioonid võrreldavad.

Eakad

Symtuza ja selle üksikkomponentide farmakokineetika kohta eakatel (vanuses ≥ 65 aastat) on vähe teavet.

Populatsiooni farmakokineetika analüüs HIV-infektsiooniga patsientidel näitas, et darunaviiri farmakokineetika ei ole märkimisväärselt erinev HIV-infektsiooniga patsientidel ($n = 12$, vanus ≥ 65 aastat) uuritud vanusevahemikus (18 kuni 75 aastat) (vt lõik 4.4).

Kobitsistaadi, emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi puhul ei ole tuvastatud kliiniliselt olulisi vanusest sõltuvaid farmakokineetilisi erinevusi ≥ 65 -aastaste vanuserühmas.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas darunaviiri veidi suurenenud süsteemset saadavust (16,8%) HIV-1 infektsiooniga naistel võrreldes meestega. See erinevus ei ole kliiniliselt oluline.

Kobitsistaadi, emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi puhul ei ole tuvastatud kliiniliselt olulisi sugudevahelisi farmakokineetilisi erinevusi.

Neerukahjustus

Symtuza't ei ole uuritud neerukahjustusega patsientidel. Farmakokineetilised andmed on olemas Symtuza (üksik)komponentide kohta.

Darunaviir

[¹⁴C]-märgistatud darunaviiri ja ritonaviiriga läbi viidud massitasakaalu uuringu tulemused näitasid, et ligikaudu 7,7% darunaviiri manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul.

Kuigi neerukahjustusega patsientidel ei ole darunaviiri kasutamist uuritud, on populatsiooni farmakokineetika analüüs näidanud, et mõõduka neerukahjustusega (eGFR_{CG} vahemikus 30...60 ml/min, N = 20) HIV-infektsiooniga patsientidel ei muutunud darunaviiri farmakokineetika olulisel määral (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kobitsistaat

Kobitsistaadi farmakokineetika uuring viidi läbi raske neerukahjustusega (eGFR_{CG} alla 30 ml/min) HIV-1 infektsioonita isikutel. Kooskõlas kobitsistaadi vähese renaalse kliirensiga ei esinenud raske neerukahjustusega ja tervete uuritavate võrdluses kobitsistaadi farmakokineetikas märkimisväärsed erinevusi.

Emtritsitabiin

Emtritsitabiini keskmine süsteemne saadavus oli kõrgem raske neerukahjustusega patsientidel (eGFR_{CG} < 30 ml/min) (33,7 mikrogrammi•h/ml) võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (11,8 mikrogrammi•h/ml).

Tenofoviiralafenamiid

Tervete patsientide ja raske neerufunktsiooni kahjustusega (eGFR_{CG} > 15, kuid < 30 ml/min) patsientide võrdlusel tenofoviiralafenamiidi uuringutes ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi ei tenofoviiralafenamiidi ega tenofoviiri farmakokineetikas. Puuduvad farmakokineetilised andmed tenofoviiralafenamiidi kohta patsientidel, kelle eGFR_{CG} < 15 ml/min.

Maksakahjustus

Symtuza't ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel. Farmakokineetilised andmed on olemas Symtuza (üksik)komponentide kohta.

Darunaviir

Darunaviir metaboliseerub ja elimineeritakse põhiliselt maksa kaudu. Mitmekordse annustamise uuringus darunaviiri manustamisel koos ritonaviiriga annuses 600/100 mg kaks korda ööpäevas kerge (Childi-Pugh' klass A, N = 8) ja mõõduka (Childi-Pugh' klass B, N = 8) maksakahjustusega uuritavatel ilmnes, et darunaviiri plasmakontsentratsioonid olid sarnased tervete uuritavate vastavate näitajatega. Kuid seundumata darunaviiri kontsentratsioon oli vastavalt 55% (Childi-Pugh' klass A) ja 100% (Childi-Pugh' klass B) kõrgem. Selle tõusu kliiniline tähtsus on teadmata. Raske maksakahjustuse mõju darunaviiri farmakokineetikale ei ole uuritud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Kobitsistaat

Kobitsistaat metaboliseerub ja elimineeritakse peamiselt maksa kaudu. Kobitsistaadi farmakokineetika uuring viidi läbi HIV-1 infektsioonita mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) isikutel. Mõõduka maksakahjustusega ja tervete uuritavate võrdluses ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi kobitsistaadi farmakokineetikas. Raske maksakahjustuse (Childi-Pugh' klass C) mõju kobitsistaadi farmakokineetikale ei ole uuritud.

Emtritsitabiin

Emtritsitabiini farmakokineetikat ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel; samas kuna emtritsitabiin ei metaboliseeru märkimisväärselt maksaensüümide vahendusel, peaks maksakahjustuse mõju olema vähene.

Tenofoviiralafenamiid

Maksakahjustusega patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi tenofoviiri farmakokineetika muutusi kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral. Raske maksakahjustuse (Childi-Pugh' klass C) mõju tenofoviiralafenamiidi farmakokineetikale ei ole uuritud.

Samaaegne B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse infektsioon

Kliiniliste uuringute farmakokineetilistest andmetest ei piisa, et selgitada välja B- ja/või C-hepatiidi viirusinfektsiooni mõju darunaviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi farmakokineetikale (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Ravi 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadiga üks kord ööpäevas põhjustab raseduse ajal darunaviiri väiksemat süsteemset saadavust (vt tabel 9). Naistel, kes said raseduse teisel trimestril darunaviir/kobitsistaati, olid keskmised individuaalsed totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 49%, 56% ja 92% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega; raseduse kolmandal trimestril olid totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 37%, 50% ja 89% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega. Ka ravimi seondumata fraktsioon vähenes oluliselt, kaasa arvatud C_{min} tasemete ligikaudu 90% vähenemine. Vähenenud süsteemse saadavuse põhiliseks põhjuseks on kobitsistaadi süsteemse saadavuse oluline vähenemine rasedusega seotud ensüümide induktsiooni tagajärjel (vt allpool).

Tabel 9			
Kogu darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadi manustamist üks kord ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis raseduse teise trimestri, raseduse kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Kogu darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± standardhälve)	Raseduse teine trimester (n=7)	Raseduse kolmas trimester (n=6)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Kobitsistaadi süsteemne saadavus oli raseduse ajal väiksem, mis viib potentsiaalselt suboptimaalse darunaviiri võimendava toimeni. Raseduse teisel trimestril olid kobitsistaadi C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} vastavalt 50%, 63% ja 83% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega. Raseduse kolmandal trimestril olid kobitsistaadi C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} vastavalt 27%, 49% ja 83% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega.

Puuduvad andmed emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi farmakokineetika kohta raseduse ajal.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Darunaviir

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud darunaviiriga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Darunaviir ei mõjutanud fertiilsust ega varajast embrüoloogilist arengut ning sellel puudus teratogeenne potentsiaal süsteemsete saadavuste juures, mis olid väiksemad kui inimesel pärast soovitatavate kliiniliste annuste kasutamist.

Juveniilsetel rottidel, kellele manustati darunaviiri kuni 23...26. elupäevani (inimese puhul võrdne alla 2 aasta vanusega), täheldati suurenenud suremust koos mõnedel loomadel esinenud krampidega. Nende leidude põhjuseks peeti maksaensüümide ja hematoentsefaalbarjääri ebaküpsust. Kuna hematoentsefaalbarjääri ja maksaensüümide arengukiirust inimesel täpselt ei teata, ei tohi Symtuza't alla 3 aasta vanustel patsientidel kasutada.

Kobitsistaat

Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottide ja küülikutega läbi viidud arengutoksilisuse uuringutes ei täheldatud teratogeenseid toimeid. Rottidel kutsus emasloomale märkimisväärselt toksiline annus esile luustumise muutused loote lülisambas ja sternumi embrüonaalsetes segmentides.

Ex vivo uuringud küülikutel ja *in vivo* uuringud koertel näitavad, et kobitsistaadil on madal QT-intervalli pikendamist põhjustav potentsiaal ning see võib vähesel määral pikendada PR-intervalli ja vähendada vasaku vatsakese funktsiooni keskmiste süsteemsete saadavuste juures, mis on vähemalt 10 korda suuremad inimesel soovitatava 150 mg ööpäevase annuse kasutamisel saavutatavast plasmakontsentratsioonist.

Kobitsistaadi pikaajalises kartsinogeensuse uuringus rottidel ilmnis sellele liigile spetsiifiline tumorigeenne potentsiaal, mis ei oma inimeste puhul tähtsust. Pikaajalises kartsinogeensuse uuringus hiirtel kartsinogeenset potentsiaali ei ilmnunud.

Emtritsitabiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud emtritsitabiiniga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Emtritsitabiini kartsinogeenne potentsiaal hiirtel ja rottidel oli väike.

Tenofoviiralafenamiid

Tenofoviiralafenamiidi mittekliinilistes uuringutes rottide ja koertega selgus, et toksilisuse peamised märklaudorganid olid luud ja neerud. Luutoksisust täheldati luu mineraalse tiheduse vähenemisena rottidel ja koertel tenofoviiri süsteemsete saadavuste juures, mis on vähemalt neli korda suuremad kui eeldatavad Symtuza manustamisjärgsed kontsentratsioonid. Koertel ilmnis silmas minimaalne histiotsüütide infiltratsioon tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri süsteemsete saadavuste juures, mis on vastavalt ligikaudu 15 ja 40 korda suuremad kui eeldatavad Symtuza manustamisjärgsed kontsentratsioonid.

Konventsionaalsetes genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud tenofoviiralafenamiidi mutageensust ega klastogeensust.

Kuna rottidel ja hiirtel on tenofoviiri süsteemne saadavus pärast tenofoviiralafenamiidi kasutamist väiksem kui tenofoviirdisoproksiili kasutamisel, viidi kartsinogeensuse uuringud ja peri-postnataalse toksilisuse uuring läbi ainult tenofoviirdisoproksiiliga. Kartsinogeensuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse konventsionaalsed uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, viljakusele, tiinusele ega loote parameetritele. Siiski vähendas peri-postnataalse toksilisuse uuringus tenofoviirdisoproksiil emale toksilisust põhjustavates annustes järglaste elulemusindeksit ja kaalu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletid

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E460(i))

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Magneesiumstearaat (E572)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Tableti kate

Makrogool 4000

Polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud)

Talk (E553b)

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletid

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E460(i))

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Magneesiumstearaat (E572)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Tableti kate

Makrogool 3350 (polüetüleenglükool)
Polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

3 aastat

Pärast esmast avamist: 6 nädalat

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

3 aastat

Pärast esmast avamist: 6 nädalat

6.4 Säilitamise eritingimused

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis koos pudelisse lisatud desikandiga, et kaitsta tablette niiskuse eest. Hoida pudel tihedalt suletuna.

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Pärast pudeli esmast avamist: hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis koos pudelisse lisatud desikandiga, et kaitsta tablette niiskuse eest. Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel silikageeldesikandiga (eraldi kotikeses või mahutis), millel on polüpropüleenist (PP) lastekindel isoleerkihiga kork.

Üks pudel sisaldab 30 tabletti.

Pakendi suurus: üks pudel või kolm pudelit karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel silikageeldesikandiga (eraldi kotikeses või mahutis), millel on polüpropüleenist (PP) lastekindel isoleerkihiga kork.

Üks pudel sisaldab 30 tabletti.

Pakendi suurus: üks pudel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/17/1225/001 – 30 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/17/1225/002 – 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 x 30)

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/17/1225/003 – 30 õhukese polümeerikattega tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. september 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. mai 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen, Borgo San Michele
04100
Latina
Italia

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg
Janssen Pharmaceutica, NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum/cobicistatium/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mg darunaviiri (etanolaadina), 150 mg kobitsistaati, 200 mg emtritsitabiini ja 10 mg tenofoviiralafenamiidi (fumaraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit, igas 30 tabletti)

Pudelid ei ole ette nähtud ükshaaval müümiseks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Mitte kasutada pärast 6 nädala möödumist pudeli esmasest avamisest.

Avamise kuupäev: _____

Hävitamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1225/001 – 30 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/17/1225/002 – 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 x 30)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mg darunaviiri (etanolaadina), 150 mg kobitsistaati, 200 mg emtritsitabiini ja 10 mg tenofoviiralafenamiidi (fumaraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit, igas 30 tabletti)
Pudelid ei ole ette nähtud ükshaaval müümiseks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1225/001 – 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1225/002 – 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 x 30)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum/cobicistatum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 675 mg darunaviiri (etanolaadina), 150 mg kobitsistaati, 200 mg emtritsitabiini ja 10 mg tenofoviiralafenamiidi (fumaraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Mitte kasutada pärast 6 nädala möödumist pudeli esmasest avamisest.

Avamise kuupäev: _____

Hävitamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Pärast pudeli esmast avamist: hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1225/003 – 30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletid
darunavirum/cobicistatum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 675 mg darunaviiri (etanolaadina), 150 mg kobitsistaati, 200 mg emtritsitabiini ja 10 mg tenofoviiralafenamiidi (fumaraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1225/003 – 30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÕTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid (*darunavirum/cobicistatum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Symtuza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Symtuza võtmist
3. Kuidas Symtuza't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Symtuza't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Symtuza ja milleks seda kasutatakse

Symtuza 800 mg darunaviiri / 150 mg kobitsistaati / 200 mg emtritsitabiini / 10 mg tenofoviiralafenamiidi on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viirus 1 (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Symtuza sisaldab nelja toimeainet:

- darunaviir, HIV-vastane ravim, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriks
- kobitsistaat, darunaviiri toime tugevdaja (võimendaja)
- emtritsitabiin, HIV-vastane ravim, mida nimetatakse nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitoriks
- tenofoviiralafenamiid, HIV-vastane ravim, mida nimetatakse nukleotiid-pöördraskriptaasi inhibiitoriks.

Symtuza vähendab teie kehas HIV-1 taset ja parandab sedasi teie immuunsüsteemi (teie keha loomulik kaitsevõime) ning vähendab riski HIV-infektsiooniga seotud haiguste arenemiseks, kuid Symtuza ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks.

2. Mida on vaja teada enne Symtuza võtmist

Symtuza't ei tohi võtta

- kui olete darunaviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini, tenofoviiralafenamiidi või Symtuza mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline** (ülitundlik).
- kui teil on **raske maksahaigus**. Kui te ei ole kindel, kui raske on teie maksahaigus, küsige seda oma arstilt. Võimalik, et tuleb teha mõned täiendavad uuringud.

Rääkige oma arstile **kõigist** ravimitest, mida te võtate, sealhulgas ravimid, mida võetakse suu kaudu, hingatakse sisse, süstitakse või kantakse nahale.

Symtuza't ei tohi kombineerida ühegi ravimiga järgmistest

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, rääkige oma arstiga teisele ravimile üleminekust.

Ravim	Ravimi kasutamise eesmärk
<i>Alfusiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Amiodaroon, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin või ranolasiin</i>	teatud südamehäirete raviks (nt südame rütmihäired)
<i>Karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin</i>	krambihogude ärahoidmiseks
<i>Kolhitsiin</i> (kui teil on neeru-/maksahaigus)	podagra raviks
<i>Kombinatsioonravim lopinaviir/ritonaviir</i>	HIV-vastane ravim
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, näiteks tuberkuloosi raviks
<i>Pimosiid, lurasidoon, kvetiapiin või sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid, nagu ergotamiin, dihidroergotamiin, ergometriin ja metüülergonoviin</i>	migreenipeavalude raviks
<i>Naistepuna ürt (Hypericum perforatum)</i>	taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Lovastatiin, simvastatiin ja lomitapiid</i>	kolesterooolitaseme langetamiseks
<i>Triasolaam või midasolaam</i> (võetakse suu kaudu)	uinumise kergendamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks
<i>Sildenafil</i>	südame ja kopsude haiguse – kopsuarteri hüpertensiooni – raviks. Sildenafilil on ka teisi kasutusalasid. Palun vt lõik „Muud ravimid ja Symtuza“.
<i>Avanafiil</i>	erektsoonihäire raviks
<i>Tikagreloor</i>	vereliistakute kokkukleepumise peatamiseks patsientidel, kellel on olnud südameinfarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Symtuza võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Symtuza't võtvatel inimestel võib siiski tekkida infektsioone või teisi haigusi, mis on seotud HIV-infektsiooniga. Te peate regulaarselt oma arstiga kohtuma.

Symtuza't võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Palun pöörduge oma arsti poole, kui teil tekib ükskõik mis ajahetkel lööve.

Symtuza pikaajalisel kasutamisel võib teil esineda probleeme neerudega.

Enne Symtuza võtmist pidage nõu oma arstiga. Rääkige otsekohe oma arstile, kui midagi järgnevalt kehtib teie kohta.

- kui teil on olnud **maksahaigus**, sealhulgas B- või C-hepatiidi infektsioon. Teie arst hindab, kui raske on teie maksahaigus, enne kui ta otsustab, kas te tohite võtta Symtuza't.
- kui teil on **B-hepatiidi** infektsioon, võib teie maksahaigus halveneda pärast seda, kui te lõpetate Symtuza võtmise. On tähtis, et te ei lõpetaks Symtuza võtmist ilma kõigepealt oma arstiga rääkimata.
- kui teil on olnud **neeruhaigus** või kui analüüsid on näidanud, et teil on enne ravi või selle ajal **neerudega probleeme**. Enne ravi alustamist ja ravi ajal Symtuza'ga võib arst määrata teile vereanalüüsid, et jälgida teie neerude tööd. Teie arst kaalub, kas Symtuza on teile sobiv ravim.
- kui teil on **suhkurtõbi**. Symtuza võib tõsta veresuhkru taset.
- kui te märkate mis tahes **infektsiooni sümptomeid** (nt lümfisõlmede paistetus ja palavik). Mõnedel kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, kellel on nõrgestatud

immuunsüsteemi tõttu tekkinud ebataavalisi infektsioone (oportunistlikud infektsioonid), võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned varasemate infektsioonidega seotud põletike nähud ja sümptomid. Arvatavasti tekivad need sümptomid seetõttu, et organismi immuunvastus on paranenud, mis võimaldab kehal asuda võitlema infektsioonidega, mis võisid seni olemas olla ilma mingite selgete sümptomiteta.

- kui te märkate selliseid sümptomeid, nagu lihasnõrkus, labakätest ja -jalgadest algav ning kere suunas edasiliikuv nõrkus, südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus, rääkige neist otsekohe oma arstile. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võib pärast HIV-infektsiooni ravimite võtmisega alustamist esineda ka **autoimmuunhäireid** (kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid), mis on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest. Autoimmuunhäired võivad tekkida mitme kuu jooksul pärast ravi alustamist.
- kui teil on **hemofiilia**. Symtuza võib suurendada veritsusriski.
- kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** suhtes (mida kasutatakse nt teatud infektsioonide raviks).
- kui te märkate mis tahes **lihaste või luudega seotud probleeme**. Mõnedel HIV-vastaseid ravimeid võtvatel patsientidel võib areneda luuhaigus, mida nimetatakse osteonekroosiks (luukahjustus luu verevarustuse kadumise tagajärjel). See võib olla tõenäolisem pikaajalise HIV-vastase ravi, raskema immuunsüsteemi kahjustuse, ülekaalulisuse või alkoholitarbimise või teatud ravimite – kortikosteroidide – kasutamise korral. Osteonekroosile viitavad nähud on liigeste jäikus, valu ja hellus (eeskätt puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, rääkige neist palun oma arstile.

Eakad

Symtuza't on kasutatud vaid vähestel 65-aastastel või vanematel patsientidel. Kui te kuulute sellesse vanuserühma, arutage palun oma arstiga, kas te saate Symtuza't kasutada.

Lapsed ja noorukid

Symtuza't (800 mg darunaviiri / 150 mg kobitsistaati / 200 mg emtritsitabiini / 10 mg tenofoviiralafenamiidi) ei tohi kasutada lastel kehakaaluga alla 40 kg.

Symtuza on saadaval ka 675 mg darunaviiri / 150 mg kobitsistaati / 200 mg emtritsitabiini / 10 mg tenofoviiralafenamiidi sisaldava poolitusjoonega tabletina 6-aastastele ja vanematele lastele kehakaaluga vähemalt 25 kg kuni alla 40 kg (vt Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tablettide eraldi pakendi infolehte).

Muud ravimid ja Symtuza

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid on sellised, mida **te ei tohi võtta koos** Symtuza'ga. Need on loetletud ülal lõigus „Symtuza't ei tohi kombineerida ühegi ravimiga järgmistest“.

Symtuza't ei tohi kasutada koos teise retroviirusvastase ravimiga, mis sisaldab võimendajat, või teise viirusvastase ravimiga, mis vajab võimendamist. Mõnedel juhtudel tuleb muuta teiste ravimite annuseid. Seetõttu rääkige alati oma arstile, kui te võtate teisi HIV-vastaseid ravimeid ning järgige hoolikalt oma arsti juhiseid selle kohta, milliseid ravimeid saate koos kasutada.

Samuti ei tohi te Symtuza't võtta koos ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisoproksiili (nt fumaraadi, fosfaadi või suksinaadina), lamivudiini või adefoviirdipivoksiili, või ravimitega, mis vajavad võimendamist ritonaviiri või kobitsistaadiga.

Symtuza toime võib väheneda, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest. Rääkige oma arstile, kui te kasutate järgmisi ravimeid:

- *Bosentaan* (kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes)
- *Deksametasoon* (süstena) (kortikosteroid)
- *Rifapentiin*, *rifabutiin* (bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- *Okskarbasepiin* (krambihoogude ärahoidmiseks).

Symtuza võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. Rääkige oma arstile, kui te kasutate järgmisi ravimeid.

- *Amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, felodipiin, flekainiid, meksiletiin, nikardipiin, nifedipiin, propafenoon, lidokaiin, verapamiil* (südamehaiguse raviks), sest nende ravimite ravitoime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Bosentaan* (kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes).
- *Apiksabaan, dabigrataaneteksilat, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidoogreel* (vere hüübivuse vähendamiseks), sest nende ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda.
- *Klonasepaam* (krambihooegade ärahoidmiseks).
- *Östrogeeni*-põhised hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ja hormoonasendusravi. Symtuza võib vähendada nende tõhusust. Rasestumisvastase vahendina on soovitatav kasutada mittehormonaalseid kontratseptsioonimeetodeid.
- *Etinüülöstradiool/drospirenoon*. Symtuza võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimet.
- *Kortikosteroidid, sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigese ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada üksnes pärast arstlikku hindamist ja tingimusel, et teie arst jälgib teid hoolikalt kortikosteroidide kõrvaltoimete suhtes.
- *Buprenorfiin/naloksoon, metadoon* (opioidsõltuvuse raviks).
- *Salmeterool* (astmaravim).
- *Artemeeter/lumefantriin* (malaaria kombinatsioonravim).
- *Dasatiniib, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravimid).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäire raviks või südame ja kopsude häire – pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni – raviks).
- *Glekapreviir/pibrentasviir* (C-viirushepatiidi infektsiooni raviks).
- *Fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valu raviks).
- *Fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, sest samaaegne kasutamine võib mõjutada kas nende ravimite või Symtuza ravitoimet või kõrvaltoimeid. Rääkige oma arstile, kui te kasutate järgmisi ravimeid.

- *Dabigatraaneteksilat, edoksabaan, varfariin* (verehüübimise vähendamiseks).
- *Alfentanil* (tugev ja lühitoimeline süstitav valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgiliste protseduuride ajal).
- *Karvedilool, metoprolool, timolool* (südamehaiguste raviks).
- *Digoksiin* (teatud südamehäirete raviks).
- *Klaritromütsiin* (antibiootikum).
- *Klotrimasool, flukonasool, isavukonasool, itrakonasool, posakonasool* (seeninfektsioonide raviks). *Vorikonasooli* tohib võtta üksnes pärast arstlikku hindamist.
- *Atorvastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesterooolitaseme alandamiseks). Risk lihaskahjustuse tekkeks võib olla suurenenud. Teie arst otsustab, milline kolesteroolitaset langetav raviskeem on just teie olukorra jaoks parim.
- *Rifabutiin* (bakteriaalsete infektsioonide vastu).
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafiil* (erektsioonihäire raviks või kopsuvereringe kõrgvererõhutõve raviks).
- *Amitriptüliin, desipramiin, imipramiin, nortriptüliin, paroksetiin, sertraliin, trasodoon* (depressiooni ja ärevuse raviks).
- *Perfenasiin, risperidoon, tiordasiin* (psühhiaatrilised ravimid).
- *Tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, sirolimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), sest nende ravimite ravitoime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Kolhitsiin* (podagravastane ravim). Kui teil on neeru- või maksaprobleeme, vt lõik „Symtuza’t ei tohi kombineerida ühegi ravimiga järgmistest“.
- *Buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, zolpideem, midasolaam* süstena kasutamisel (ravimid, millega ravitakse unehäireid või ärevust).

- *Metformiin* (II tüüpi suhkurtõve raviks).

See **ei ole** ravimite täielik loetelu. Rääkige oma tervishoiutöötajale **kõigist** ravimitest, mida te võtate.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rasedad ei tohi Symtuza't võtta.

Symtuza võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Symtuza võib põhjustada pearinglust. Ärge käsitsege masinaid ega juhtige autot, kui teil tekib pärast Symtuza võtmist pearinglus.

Symtuza sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Symtuza't võtta

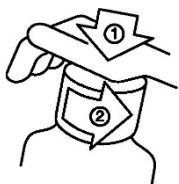
Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga vähemalt 40 kg soovitatav annus on üks tablett koos toiduga iga päev.

Te peate võtma Symtuza't iga päev ning alati **koos toiduga**. Te peate sööma eine või suupiste 30 minuti jooksul enne Symtuza võtmist. Toidu liik ei oma tähtsust.

- Tabletti ei tohi purustada, vaid see tuleb tervelt alla neelata. Tableti võib võtta koos joogiga, näiteks vee, piima või mis tahes muu toitva joogiga. Võtke Symtuza't iga päev umbkaudu samal kellaajal.
- Kui teil on raske Symtuza't neelata, rääkige sellest oma arstile. Tableti saab poolitada tabletilõikuri abil. Pärast tableti poolitamist tuleb kogu annus (mõlemad pooled) kohe koos joogiga, näiteks vee või piimaga sisse võtta.

Lastekindla korgi eemaldamine



Plastpudelil on lastekindel kork, mida avatakse järgmisel viisil:

- Suruge plastist keeratav kork alla ja samal ajal keerake seda vastupäeva.
- Eemaldage lahtikeeratud kork.

Kui te kasutate Symtuza't rohkem, kui ette nähtud

Pöörduge otsekohe abi saamiseks oma arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke tabletipudel endaga kaasa, et saaksite näidata, mis ravimit te võtsite.

Kui te unustate Symtuza't võtta

On tähtis, et te ei jätaks vahele ühtegi Symtuza annust.

Kui teil siiski jääb annus võtmata:

- **Kui te märkate seda 12 tunni jooksul** alates sellest ajast, kui te tavaliselt Symtuza't võtate, siis võtke tablett kohe koos toiduga sisse. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- **Kui te märkate seda 12 tundi või rohkem** pärast seda aega, kui te tavaliselt Symtuza't võtate, siis ärge vahelejäanud annust võtke, vaid võtke järgmised annused koos toiduga tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate 1 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta teine Symtuza annus koos toiduga. Kui te oksendate rohkem kui 1 tund pärast ravimi võtmist, siis teil ei ole vaja võtta teist Symtuza annust enne kui järgmisel plaanipärasel ajal.

Kui olete unustanud annuse võtmata või oksendate ja te ei tea täpselt, mida teha, võtke ühendust oma arstiga.

Ärge lõpetage Symtuza võtmist ilma kõigepealt oma arstiga rääkimata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Isegi kui teie enesetunne on paranenud, ärge lõpetage Symtuza võtmist. Rääkige kõigepealt oma arstiga.

Kui teie Symtuza varud hakkavad vähenema, hankige kohe ravimit juurde oma arstilt või apteekrilt. See on väga tähtis, sest viirus hakkab kohe paljunema, kui ravimi kasutamises tekib kasvõi lühiajaline paus. Sedasi võib haigus muutuda raskemini ravitavaks.

Kui teil on nii HIV-infektsioon kui ka B-hepatiit, siis on väga tähtis mitte lõpetada Symtuza võtmist ilma kõigepealt oma arstiga rääkimata. Võimalik, et teil tuleb mitmete kuude jooksul pärast Symtuza'ga ravi lõpetamist teha vereanalüüse. Mõnedel kaugelarenenud maksahaiguse või maksatsirroosiga patsientidel võib ravi katkestamine viia hepatiidi halvenemiseni, mis võib olla eluohtlik.

Rääkige otsekohe oma arstile igast uuest või ebataavalisest sümptomist, mis tekib teil pärast ravi lõpetamist, eeskätt sellistest sümptomitest, mida te seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad mõnikord olla rasked. Enne kui alustate ravi Symtuza'ga, peab arst tegema vereproovid. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, peab teie arst tegema vereproove sagedamini, kuna teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Pidage maksaprobleemide nähtude ja sümptomite üle nõu oma arstiga. Nende seas võib olla naha või silmavalgete kollasus, tume (teevärvi) uriin, hele roe (muutused soolte töös), iiveldus, oksendamine, söögiisu kaotus või valu, hellus, valulikkus ja ebamugavustunne paremal küljel roiete all.

Nahalööve võib esineda rohkem kui 1 Symtuza'ga ravitud patsiendil 10-st. Kuigi enamasti on lööve kerge ja kaob ravi jätkamisel mõne aja pärast iseenesest, võib lööve mõnikord olla ka raske või potentsiaalselt eluohtlik. Seetõttu on tähtis lööbe tekkimisel rääkida sellest oma arstile. Arst selgitab teile, kuidas sümptomiga toime tulla või kas te peate lõpetama Symtuza kasutamise.

Muud rasked kõrvaltoimed, mida esines kuni 1 patsiendil 10-st, olid suhkurtõbi, vere lipiidide sisalduse tõus ja infektsioonisümptomid. Kõhunäärme põletikust (pankreatiit) on teatatud kuni 1 patsiendil 100-st.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- peavalu
- kõhulahtisus
- lööve.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- vere punaliblede väike arv (aneemia)
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgeslööve (urtikaaria), sügelus
- söögiisu vähenemine (isutus)
- ebataavalised unenäod
- oksendamine, valu või kõhu turse, seedimisraskused, flatulents (kõhugaasid)
- kõrvalekalded vereanalüüside, näiteks mõnede neerude tööd peegeldavate analüüside tulemustes. Teie arst selgitab seda teile.
- pearinglus
- liigesevalu
- lihasevalu, lihaskrambid või nõrkus
- nõrkus
- väsimus (kurnatus)
- iiveldus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- tugev naha ja teiste kudede (kõige sagedamini huulte või silmade) turse
- infektsiooni või autoimmuunhäire sümptomid (immuunsüsteemi reaktivatsiooni põletikuline sündroom)
- rinnanäärmete suurenemine
- osteonekroos (luukahjustus, mis on tingitud luu verevarustuse kadumisest)
- kõrvalekalded vereanalüüside, näiteks mõnede kõhunäärme tööd peegeldavate analüüside tulemustes. Teie arst selgitab seda teile.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- niinimetatud DRESS reaktsioon [raske lööve, millega võivad kaasneda palavik, kurnatus, näo või lümfnäärmete turse, eosinofiilide arvu tõus (teatud tüüpi vere valgelibled), maksa-, neeru- või kopsukahjustused]
- raske nahalööve villide ja naha irdumisega, eeskätt suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses (Stevensi-Johnsoni sündroom)
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed: lööve võib muutuda raskemaks või potentsiaalselt eluohtlikuks:

- lööve villide ja naha irdumisega peaaegu üle kogu keha
- punetav lööve koos väikeste mädaga täidetud kupladega, mis levib üle kogu keha, mõnikord koos palavikuga.

Mõned kõrvaltoimed on tüüpilised HIV-vastastele ravimitele, mis sarnanevad Symtuza'le. Need on:

- veresuhkru taseme tõus ja suhkurtõve halvenemine
- lihaste valu, hellus või nõrkus. Harvadel juhtudel on need lihashäired olnud tõsised
- immuunsüsteemi reaktivatsiooni põletikuline sündroom. Mõnedel kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) ja anamneesis oportunistlike infektsioonidega (ebataavalised infektsioonid, mis tekivad nõrgenenud immuunsüsteemi korral) patsientidel võivad peagi pärast HIV-vastase (kaasa arvatud Symtuza'ga) ravi alustamist ilmned varasemate infektsioonidega seotud põletike nähud ja sümptomid. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võib peagi pärast ravi alustamist HIV-infektsiooni vastaste ravimitega ilmned ka autoimmuunhäired (seisund, mille korral immuunsüsteem võitleb keha tervete kudede vastu). Autoimmuunhäired võivad tekkida mitme kuu jooksul pärast ravi alustamist.

Rääkige oma arstile, kui te märkate mõnda neist sümptomitest.

HIV-vastase ravi ajal võivad suureneda kehakaal ja vere lipiidide- ning glükoosisisaldus. See on osaliselt seotud tervise taastumise ja eluviiside paranemisega, vere lipiididesisalduse suurenemine on mõnikord tingitud HIV-vastastest ravimitest. Arst kontrollib teid nende muutuste suhtes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Symtuza't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge kasutage seda ravimit pärast 6 nädala möödumist pudeli esmasest avamisest.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. **Hoida pudel tihedalt suletuna.**

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave**Mida Symtuza sisaldab**

Toimeained on darunaviir, kobitsistaat, emtritsitabiin ja tenofoviiralafenamiid. Üks õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab 800 mg darunaviiri (etanolaadina), 150 mg kobitsistaati, 200 mg emtritsitabiini ja 10 mg tenofoviiralafenamiidi (fumaraadina).

Teised koostisosad on

Tableti tuum:

Tableti tuum sisaldab kolloidset ränidioksiidi (E551), naatriumkroskarmelloosi (E468), magneesiumstearaati (E572) ja mikrokristallilist tselluloosi (E460(i)) (vt lõik 2 „Symtuza sisaldab naatriumi“).

Tableti kate:

Õhuke polümeerikate sisaldab makrogooli (polüetüleenglükool), polüvinüülalkoholi (osaliselt hüdrolüüsitud), talki (E553b), titaandioksiidi (E171) ja kollast raudoksiidi (E172).

Kuidas Symtuza välja näeb ja pakendi sisu

Kollane kuni kollakaspruun kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „8121“ ja teisel küljel on „JG“.

Symtuza on saadaval pudelites, mis sisaldavad 30 tabletti (ja lisaks silikageelist desikandi pakikest, mis peab jääma pudelisse, et kaitsta teie tablette). Silikageelist desikant on eraldi kotikeses või mahutis. Seda ei tohi alla neelata.

Symtuza tabletid on saadaval pakendites, mis sisaldavad ühte või kolme pudelit karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunaviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid
(*darunavirum/cobicistatum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum*)

Enne kui teie või teie laps hakkate ravimit võtma, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil või teie lapsel on lisaküsimusi, pidage nõu enda või oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu enda või oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Käesolevas infolehes olev teave on mõeldud teile või teie lapsele, kuid infolehe sisus kasutame peamiselt pöördumist „teie“.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Symtuza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Symtuza võtmist
3. Kuidas Symtuza't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Symtuza't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Symtuza ja milleks seda kasutatakse

Symtuza 675 mg darunaviiri / 150 mg kobitsistaati / 200 mg emtritsitabiini / 10 mg tenofoviiralafenamiidi on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viirus 1 (HIV-1) infektsiooni raviks 6-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga vähemalt 25 kg kuni alla 40 kg.

Symtuza sisaldab nelja toimeainet:

- darunaviir, HIV-vastane ravim, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriks
- kobitsistaat, darunaviiri toime tugevdaja (võimendaja)
- emtritsitabiin, HIV-vastane ravim, mida nimetatakse nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoriks
- tenofoviiralafenamiid, HIV-vastane ravim, mida nimetatakse nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoriks.

Symtuza vähendab teie kehas HIV-1 taset ja parandab sedasi teie immuunsüsteemi (teie keha loomulik kaitsevõime) ning vähendab riski HIV-infektsiooniga seotud haiguste arenemiseks, kuid Symtuza ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks.

2. Mida on vaja teada enne Symtuza võtmist

Symtuza't ei tohi võtta

- kui olete darunaviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini, tenofoviiralafenamiidi või Symtuza mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline** (ülitundlik).
- kui teil on **raske maksahaigus**. Kui te ei ole kindel, kui raske on teie maksahaigus, küsige seda oma arstilt. Võimalik, et tuleb teha mõned täiendavad uuringud.

Rääkige oma arstile **kõigist** ravimitest, mida te võtate, sealhulgas ravimid, mida võetakse suu kaudu, hingatakse sisse, süstitakse või kantakse nahale.

Symtuza't ei tohi kombineerida ühegi ravimiga järgmistest

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, rääkige oma arstiga teisele ravimile üleminekust.

Ravim	Ravimi kasutamise eesmärk
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Amiodaroon, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin</i> või <i>ranolasiin</i>	teatud südamehäirete raviks (nt südame rütmihäired)
<i>Karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin</i>	krambihoogude ärahoidmiseks
<i>Kolhitsiin</i> (kui teil on neeru-/maksahaigus)	podagra raviks
<i>Kombinatsioonravim lopinaviir/ritonaviir</i>	HIV-vastane ravim
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, näiteks tuberkuloosi raviks
<i>Pimosiid, lurasidoon, kvetiapiin</i> või <i>sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid</i> , nagu <i>ergotamiin</i> , <i>dihüdroergotamiin</i> , <i>ergometriin</i> ja <i>metüülergonoviin</i>	migreenipeavalude raviks
<i>Naistepuna ürt (Hypericum perforatum)</i>	taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Lovastatiin, simvastatiin ja lomitapiid</i>	kolesterooolitaseme langetamiseks
<i>Triasolaam</i> või <i>midasolaam</i> (võetakse suu kaudu)	uinumise kergendamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks
<i>Sildenafil</i>	südame ja kopsude haiguse – kopsuarteri hüpertensiooni – raviks. Sildenafilil on ka teisi kasutusalasid. Palun vt lõik „Muud ravimid ja Symtuza“.
<i>Avanafiil</i>	erektsioonihäire raviks
<i>Tikagrelor</i>	vereliistakute kokkukleepumise peatamiseks patsientidel, kellel on olnud südameinfarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Symtuza võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Symtuza't võtvatel inimestel võib siiski tekkida infektsioone või teisi haigusi, mis on seotud HIV-infektsiooniga. Te peate regulaarselt oma arstiga kohtuma.

Symtuza't võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Palun pöörduge oma arsti poole, kui teil tekib ükskõik mis ajahetkel lööve.

Symtuza pikaajalisel kasutamisel võib teil esineda probleeme neerudega.

Enne Symtuza võtmist pidage nõu oma arstiga. Rääkige otsekohe oma arstile, kui midagi järgnevast kehtib teie kohta.

- kui teil on olnud **maksahaigusi**, sealhulgas B- või C-hepatiidi infektsioon. Teie arst hindab, kui raske on teie maksahaigus, enne kui ta otsustab, kas te tohite võtta Symtuza't.
- kui teil on **B-hepatiidi** infektsioon, võib teie maksahaigus halveneda pärast seda, kui te lõpetate Symtuza võtmise. On tähtis, et te ei lõpetaks Symtuza võtmist ilma kõigepealt oma arstiga rääkimata.

- kui teil on olnud **neeruhaigus** või kui analüüsid on näidanud, et teil on enne ravi või selle ajal **neerudega probleeme**. Enne ravi alustamist ja ravi ajal Symtuza'ga võib arst määrata teile vereanalüüsid, et jälgida teie neerude tööd. Teie arst kaalub, kas Symtuza on teile sobiv ravim.
- kui teil on **suhkurtõbi**. Symtuza võib tõsta veresuhkru taset.
- kui te märkate mis tahes **infektsiooni sümptomeid** (nt lümfisõlmede paistetus ja palavik). Mõnedel kaugemalearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, kellel on nõrgestatud immuunsüsteemi tõttu tekkinud ebatavalisi infektsioone (oportunistlikud infektsioonid), võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmneda varasemate infektsioonidega seotud põletike nähud ja sümptomid. Arvatavasti tekivad need sümptomid seetõttu, et organismi immuunvastus on paranenud, mis võimaldab kehal asuda võitlema infektsioonidega, mis võisid seni olemas olla ilma mingite selgete sümptomiteta.
- kui te märkate selliseid sümptomeid, nagu lihasnõrkus, labakätest ja -jalgadest algav ning kere suunas edasiliikuv nõrkus, südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus, rääkige neist otsekohe oma arstile. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võib pärast HIV-infektsiooni ravimite võtmisega alustamist esineda ka **autoimmuunhäireid** (kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid), mis on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest. Autoimmuunhäired võivad tekkida mitme kuu jooksul pärast ravi alustamist.
- kui teil on **hemofiilia**. Symtuza võib suurendada veritsusriski.
- kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** suhtes (mida kasutatakse nt teatud infektsioonide raviks).
- kui te märkate mis tahes **lihaste või luudega seotud probleeme**. Mõnedel HIV-vastaseid ravimeid võtvatel patsientidel võib areneda luuhaigus, mida nimetatakse osteonekroosiks (luukahjustus luu verevarustuse kadumise tagajärjel). See võib olla tõenäolisem pikaajalise HIV-vastase ravi, raskema immuunsüsteemi kahjustuse, ülekaalulisuse või alkoholitarbimise või teatud ravimite – kortikosteroidide – kasutamise korral. Osteonekroosile viitavad nähud on liigeste jäikus, valu ja hellus (eeskätt puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, rääkige neist palun oma arstile.

Eakad

Symtuza't on kasutatud vaid vähestel 65-aastastel või vanematel patsientidel. Kui te kuulute sellesse vanuserühma, arutage palun oma arstiga, kas te saate Symtuza't kasutada.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada alla 6 aasta vanustel lastel ega patsientidel kehakaaluga alla 25 kg.

Symtuza on saadaval ka 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletina lastele kehakaaluga vähemalt 40 kg (vt Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tablettide eraldi pakendi infolehte).

Muud ravimid ja Symtuza

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid on sellised, mida **te ei tohi võtta koos** Symtuza'ga. Need on loetletud ülal lõigus „Symtuza't ei tohi kombineerida ühegi ravimiga järgmistest“.

Symtuza't ei tohi kasutada koos teise retroviirusvastase ravimiga, mis sisaldab võimendajat, või teise viirusvastase ravimiga, mis vajab võimendamist. Mõnedel juhtudel tuleb muuta teiste ravimite annuseid. Seetõttu rääkige alati oma arstile, kui te võtate teisi HIV-vastaseid ravimeid ning järgige hoolikalt oma arsti juhiseid selle kohta, milliseid ravimeid saate koos kasutada.

Samuti ei tohi te Symtuza't võtta koos ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisoproksiili (nt fumaraadi, fosfaadi või suksinaadina), lamivudiini või adefoviirdipivoksiili, või ravimitega, mis vajavad võimendamist ritonaviiri või kobitsistaadiga.

Symtuza toime võib väheneda, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest. Rääkige oma arstile, kui te kasutate järgmisi ravimeid:

- *Bosentaan* (kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes)
- *Deksametasoon* (süstena) (kortikosteroid)
- *Rifapentiin, rifabutiin* (bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- *Okskarbasepiin* (krambihoogude ärahoidmiseks).

Symtuza võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. Rääkige oma arstile, kui te kasutate järgmisi ravimeid.

- *Amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, felodipiin, flekainiid, meksiletiin, nikardipiin, nifedipiin, propafenoon, lidokaiin, verapamiil* (südamehaiguse raviks), sest nende ravimite ravitoime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Bosentaan* (kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes).
- *Apiksabaan, dabigraaneteksilaat, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidooreel* (vere hüübivuse vähendamiseks), sest nende ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda.
- *Klonasepaam* (krambihoogude ärahoidmiseks).
- *Östrogeeni*-põhised hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ja hormoonasendusravi. Symtuza võib vähendada nende tõhusust. Rasestumisvastase vahendina on soovitatav kasutada mittehormonaalseid kontratseptsioonimeetodeid.
- *Etiüülöstradiool/drospirenoon*. Symtuza võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimet.
- *Kortikosteroidid, sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigese ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada üksnes pärast arstlikku hindamist ja tingimusel, et teie arst jälgib teid hoolikalt kortikosteroidide kõrvaltoimete suhtes.
- *Buprenorfiin/naloksoon, metadoon* (opioidsõltuvuse raviks).
- *Salmeterool* (astmaravim).
- *Artemeeter/lumefantriin* (malaaria kombinatsioonravim).
- *Dasatiniib, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravimid).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäire raviks või südame ja kopsude häire – pulmonaalne arteriaalne hüpertensiooni – raviks).
- *Glekapreviir/pibrentasviir* (C-viirushepatiidi infektsiooni raviks).
- *Fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valu raviks).
- *Fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, sest samaaegne kasutamine võib mõjutada kas nende ravimite või Symtuza ravitoimet või kõrvaltoimeid. Rääkige oma arstile, kui te kasutate järgmisi ravimeid.

- *Dabigatraneteksilaat, edoksabaan, varfariin* (verehüübimise vähendamiseks).
- *Alfentanil* (tugev ja lühitoimeline süstitav valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgiliste protseduuride ajal).
- *Karvedilool, metoprolool, timolool* (südamehaiguste raviks).
- *Digoksiin* (teatud südamehäirete raviks).
- *Klaritromütsiin* (antibiootikum).
- *Klotrimasool, flukonasool, isavukonasool, itrakonasool, posakonasool* (seeninfektsioonide raviks). *Vorikonasooli* tohib võtta üksnes pärast arstlikku hindamist.
- *Atorvastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroolitaseme alandamiseks). Risk lihaskahjustuse tekkeks võib olla suurenenud. Teie arst otsustab, milline kolesteroolitaset langetav raviskeem on just teie olukorra jaoks parim.
- *Rifabutiin* (bakteriaalsete infektsioonide vastu).
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafiil* (erektsioonihäire raviks või kopsuvereringe kõrgvererõhutõve raviks).
- *Amitriptüliin, desipramiin, imipramiin, nortriptüliin, paroksetiin, sertraliin, trasodoon* (depressiooni ja ärevuse raviks).
- *Perfenasiin, risperidoon, tioridasiin* (psühhiaatrilised ravimid).

- *Tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), sest nende ravimite ravitoime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Kolhitsiin* (podagravastane ravim). Kui teil on neeru- või maksaprobleeme, vt lõik „**Symtuza’t ei tohi kombineerida ühegi ravimiga järgmistest**“.
- *Buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, zolpideem, midasolaam* süstena kasutamisel (ravimid, millega ravitakse unehäireid või ärevust).
- *Metformiin* (II tüüpi suhkurtõve raviks).

See **ei ole** ravimite täielik loetelu. Rääkige oma tervishoiutöötajale **kõigist** ravimitest, mida te võtate.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rasedad ei tohi Symtuza’t võtta.

Symtuza võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Symtuza võib põhjustada peeringlust. Ärge käsitsege masinaid ega juhtige autot, kui teil tekib pärast Symtuza võtmist peeringlus.

Symtuza sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Symtuza’t võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

6-aastastele ja vanematele lastele kehakaaluga vähemalt 25 kg kuni alla 40 kg soovitatav annus on üks tablett iga päev koos toiduga.

Te peate võtma Symtuza’t iga päev ning alati **koos toiduga**. Te peate sööma eine või suupiste 30 minuti jooksul enne Symtuza võtmist. Toidu liik ei oma tähtsust.

- Tabletti ei tohi purustada, vaid see tuleb tervelt alla neelata. Tableti võib võtta koos joogiga, näiteks vee, piima või mis tahes muu toitva joogiga. Võtke Symtuza’t iga päev umbkaudu samal kellaajal.
- Kui teil on raske Symtuza’t neelata, rääkige sellest oma arstile. Poolitusjoonega tableti saab poolitada käsitsi kaheks tükiks. Poolitusjoone eesmärk on aidata teil tabletti katki murda. Pärast tableti poolitamist tuleb kogu annuse saamiseks terve annus (mõlemad tükid) kohe sisse võtta.

Lastekindla korgi eemaldamine



Plastpudelil on lastekindel kork, mida avatakse järgmisel viisil:

- Suruge plastist keeratav kork alla ja samal ajal keerake seda vastupäeva.
- Eemaldage lahtikeeratud kork.

Kui te võtate Symtuza't rohkem, kui ette nähtud

Pöörduge otsekohe abi saamiseks oma arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke tabletipudel endaga kaasa, et saaksite näidata, mis ravimit te võtsite.

Kui te unustate Symtuza't võtta

On tähtis, et te ei jätaks vahele ühtegi Symtuza annust.

Kui teil siiski jääb annus võtmata:

- **Kui te märkate seda 12 tunni jooksul** alates sellest ajast, kui te tavaliselt Symtuza't võtate, siis võtke tablett kohe koos toiduga sisse. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- **Kui te märkate seda 12 tundi või rohkem** pärast seda aega, kui te tavaliselt Symtuza't võtate, siis ärge vahelejäänud annust võtke, vaid võtke järgmised annused koos toiduga tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate 1 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta teine Symtuza annus koos toiduga. Kui te oksendate rohkem kui 1 tund pärast ravimi võtmist, siis teil ei ole vaja võtta teist Symtuza annust enne kui järgmisel plaanipärasel ajal.

Kui olete unustanud annuse võtmata või oksendate ja te ei tea täpselt, mida teha, võtke ühendust oma arstiga.

Ärge lõpetage Symtuza võtmist ilma kõigepealt oma arstiga rääkimata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Isegi kui teie enesetunne on paranenud, ärge lõpetage Symtuza võtmist. Rääkige kõigepealt oma arstiga.

Kui teie Symtuza varud hakkavad vähenema, hankige kohe ravimit juurde oma arstilt või apteekrilt. See on väga tähtis, sest viirus hakkab kohe paljunema, kui ravimi kasutamises tekib kasvõi lühiajaline paus. Sedasi võib haigus muutuda raskemini ravitavaks.

Kui teil on nii HIV-infektsioon kui ka B-hepatiit, siis on väga tähtis mitte lõpetada Symtuza võtmist ilma kõigepealt oma arstiga rääkimata. Võimalik, et teil tuleb mitmete kuude jooksul pärast Symtuza'ga ravi lõpetamist teha vereanalüüse. Mõnedel kaugemalearenenud maksahaiguse või maksatsirroosiga patsientidel võib ravi katkestamine viia hepatiidi halvenemiseni, mis võib olla eluohtlik.

Rääkige otsekohe oma arstile igast uuest või ebatavalisest sümptomist, mis tekib teil pärast ravi lõpetamist, eeskätt sellistest sümptomitest, mida te seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad mõnikord olla rasked. Enne kui alustate ravi Symtuza'ga, peab arst tegema vereproovid. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, peab teie arst tegema vereproove sagedamini, kuna teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Pidage maksaprobleemide nähtude ja sümptomite üle nõu oma arstiga. Nende seas võib olla naha või silmavalgete kollasus, tume (teevärvi) uriin, hele roe (muutused soolte töös), iiveldus, oksendamine, söögiisu kaotus või valu, hellus, valulikkus ja ebamugavustunne paremal küljel roiete all.

Nahalööve võib esineda rohkem kui 1 Symtuza'ga ravitud patsiendil 10-st. Kuigi enamasti on lööve kerge ja kaob ravi jätkamisel mõne aja pärast iseenesest, võib lööve mõnikord olla ka raske või potentsiaalselt eluohtlik. Seetõttu on tähtis lööbe tekkimisel rääkida sellest oma arstile. Arst selgitab teile, kuidas sümptomiga toime tulla või kas te peate lõpetama Symtuza kasutamise.

Muud rasked kõrvaltoimed, mida esines kuni 1 patsiendil 10-st, olid suhkurtõbi, vere lipiidide sisalduse tõus ja infektsioonisümptomid. Kõhunäärme põletikust (pankreatiit) on teatatud kuni 1 patsiendil 100-st.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- peavalu
- kõhulahtisus
- lööve.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- vere punaliblede väike arv (aneemia)
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgeslööve (urtikaaria), sügelus
- söögiisu vähenemine (isutus)
- ebataavalised unenäod
- oksendamine, valu või kõhu turse, seedimisraskused, flatulents (kõhugaasid)
- kõrvalekalded vereanalüüside, näiteks mõnede neerude tööd peegeldavate analüüside tulemustes. Teie arst selgitab seda teile.
- pearinglus
- liigesevalu
- lihasevalu, lihaskrambid või nõrkus
- nõrkus
- väsimus (kurnatus)
- iiveldus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- tugev naha ja teiste kudede (kõige sagedamini huulte või silmade) turse
- infektsiooni või autoimmuunhäire sümptomid (immuunsüsteemi reaktivatsiooni põletikuline sündroom)
- rinnanäärmete suurenemine
- osteonekroos (luukahjustus, mis on tingitud luu verevarustuse kadumisest)
- kõrvalekalded vereanalüüside, näiteks mõnede kõhunäärme tööd peegeldavate analüüside tulemustes. Teie arst selgitab seda teile.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- niinimetatud DRESS reaktsioon [raske lööve, millega võivad kaasneda palavik, kurnatus, näo või lümfinäärmete turse, eosinofiilide arvu tõus (teatud tüüpi vere valgelibled), maksa-, neeru- või kopsukahjustused]
- raske nahalööve villide ja naha irdumisega, eeskätt suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses (Stevensi-Johnsoni sündroom)
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed: lööve võib muutuda raskemaks või potentsiaalselt eluohtlikuks:

- lööve villide ja naha irdumisega peaaegu üle kogu keha
- punetav lööve koos väikeste mädaga täidetud kupladega, mis levib üle kogu keha, mõnikord koos palavikuga.

Mõned kõrvaltoimed on tüüpilised HIV-vastastele ravimitele, mis sarnanevad Symtuza'le. Need on:

- veresuhkru taseme tõus ja suhkurtõve halvenemine
- lihaste valu, hellus või nõrkus. Harvadel juhtudel on need lihashäired olnud tõsised
- immuunsüsteemi reaktivatsiooni põletikuline sündroom. Mõnedel kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) ja anamneesis oportunistlike infektsioonidega (ebataavalised infektsioonid, mis tekivad nõrgenenud immuunsüsteemi korral) patsientidel võivad peagi pärast HIV-vastase (kaasa arvatud Symtuza'ga) ravi alustamist ilmned varasemate infektsioonidega seotud põletike nähud ja sümptomid. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võib peagi pärast

ravi alustamist HIV-infektsiooni vastaste ravimitega ilmned ka autoimmuunhäireid (seisund, mille korral immuunsüsteem võitleb keha tervete kudede vastu). Autoimmuunhäired võivad tekkida mitme kuu jooksul pärast ravi alustamist.

Rääkige oma arstile, kui te märkate mõnda neist sümptomitest.

HIV-vastase ravi ajal võivad suureneda kehakaal ja vere lipiidide- ning glükoosisisaldus. See on osaliselt seotud tervise taastumise ja eluviiside paranemisega, vere lipiididesisalduse suurenemine on mõnikord tingitud HIV-vastastest ravimitest. Arst kontrollib teid nende muutuste suhtes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Symtuza't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Pärast pudeli esmast avamist: hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge kasutage seda ravimit pärast 6 nädala möödumist pudeli esmasest avamisest.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. **Hoida pudel tihedalt suletuna.**

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Symtuza sisaldab

Toimeained on darunaviir, kobitsistaat, emtritsitabiin ja tenofoviiralafenamiid. Üks õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab 675 mg darunaviiri (etanolaadina), 150 mg kobitsistaati, 200 mg emtritsitabiini ja 10 mg tenofoviiralafenamiidi (fumaraadina).

Teised koostisosad on

Tableti tuum:

Tableti tuum sisaldab kolloidset ränidioksiidi (E551), naatriumkroskarmelloosi (E468), magneesiumstearaati (E572) ja mikrokristallilist tselluloosi (E460(i)) (vt lõik 2 „Symtuza sisaldab naatriumi“).

Tableti kate:

Õhuke polümeerikate sisaldab makrogooli (polüetüleenglükool), polüvinüülalkoholi (osaliselt hüdrolüüsitud), talki (E553b), titaandioksiidi (E171) ja musta raudoksiidi (E172).

Kuidas Symtuza välja näeb ja pakendi sisu

Sinakashall kuni hall ovaalse kujuga poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „6121“ ja teisel küljel on „JG“.

Symtuza on saadaval pudelites, mis sisaldavad 30 tabletti (ja lisaks silikageelist desikandi pakikest, mis peab jääma pudelisse, et kaitsta teie tablette). Silikageelist desikant on eraldi kotikeses või mahutis. Seda ei tohi alla neelata.

Symtuza tabletid on saadaval pakendites, mis sisaldavad ühte pudelit.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica
NV, Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.