

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 800 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate), 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide (sous forme de fumarate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé ovale de couleur jaune à brun-jaunâtre, de 22 mm x 11 mm, portant les inscriptions « 8121 » sur une face et « JG » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Symtuza est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg). L'utilisation de Symtuza doit être guidée par un test de résistance génotypique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH-1.

Posologie

La posologie recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, est d'un comprimé une fois par jour avec de la nourriture.

Patients naïfs de traitement antirétroviral (ARV)

La posologie recommandée est d'un comprimé pelliculé de Symtuza une fois par jour avec de la nourriture.

Patients pré-traités par des ARV

La posologie d'un comprimé pelliculé de Symtuza une fois par jour avec de la nourriture peut être utilisée chez les patients déjà exposés à des médicaments antirétroviraux mais sans mutations associées à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) et avec un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/mL et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L (voir rubrique 5.1).

Conseils en cas d'oubli d'une ou de plusieurs doses

En cas d'oubli d'une dose de Symtuza dans les 12 heures qui suivent l'horaire habituel de la prise, les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre dès que possible la dose prescrite de Symtuza avec de la nourriture. Si l'oubli a été constaté plus de 12 heures après l'horaire habituel de la prise, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit poursuivre le schéma posologique habituel. Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise du médicament, une autre dose de Symtuza doit être prise avec de la nourriture dès que possible. Si le patient vomit plus d'1 heure après la prise du

médicament, le patient n'a pas besoin de prendre une autre dose de Symtuza avant l'horaire habituel de la prise suivante.

Populations particulières

Sujets âgés

L'information disponible est limitée dans cette population, par conséquent Symtuza doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de Symtuza n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B) ; cependant, Symtuza doit être utilisé avec précaution chez ces patients car le darunavir et le cobicistat, composants de Symtuza, sont métabolisés par le système hépatique.

Symtuza n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) et ne doit donc pas être utilisé chez ces patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de Symtuza n'est nécessaire chez les patients présentant un débit de filtration glomérulaire (DFGe) estimé selon la formule de Cockcroft-Gault ($DFGe_{CG} \geq 30$ mL/min).

Le traitement par Symtuza ne doit pas être instauré chez les patients dont le $DFGe_{CG}$ est < 30 mL/min, car aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Symtuza dans cette population (voir rubriques 5.1 et 5.2).

La prise de Symtuza doit être interrompue chez les patients dont le $DFGe_{CG}$ chute en dessous de 30 mL/min en cours de traitement (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Symtuza chez les enfants âgés de 3 à 11 ans, ou pesant moins de 40 kg, n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Pour des raisons de sécurité, Symtuza ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Grossesse et période post-partum

Le traitement par darunavir/cobicistat (deux des composants du Symtuza) pendant la grossesse entraîne une faible exposition au darunavir (voir rubriques 4.4 et 5.2). Par conséquent, le traitement par Symtuza ne doit pas être instauré pendant la grossesse et les femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par Symtuza doivent changer de traitement (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Mode d'administration

Symtuza doit être pris par voie orale, une fois par jour, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Le comprimé ne doit pas être écrasé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C).

La co-administration avec des inducteurs puissants de CYP3A tels que les médicaments indiqués ci-dessous en raison du risque de perte de l'effet thérapeutique (voir rubrique 4.5) :

- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- rifampicine
- lopinavir/ritonavir
- millepertuis (*Hypericum perforatum*)

La co-administration avec les médicaments tels que les produits indiqués ci-dessous en raison du risque d'effets indésirables graves et/ou engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.5) :

- alfuzosine
- amiodarone, dronedarone, ivabradine, quinidine, ranolazine
- colchicine utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique (voir rubrique 4.5)
- rifampicine
- dérivés de l'ergot de seigle (par exemple, dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergonovine)
- dapoxétine
- dompéridone
- naloxegol
- pimozone, quétiapine, sertindole, lurasidone (voir rubrique 4.5)
- elbasvir/grazoprévir
- triazolam, midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5)
- sildénafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, avanafil,
- simvastatine, lovastatine et lomitapide (voir rubrique 4.5)
- ticagrelor

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients pré-traités par des ARV

Symtuza ne doit pas être utilisé chez les patients pré-traités présentant une ou plus d'une mutation associée à une résistance au darunavir (voir rubrique 5.1) ou ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique $\geq 100\,000$ copies/mL ou un taux de CD4+ $< 100 \times 10^6$ cellules/L.

Grossesse

Il a été montré qu'un traitement par darunavir/cobicistat 800/150 mg au cours des deuxième et troisième trimestres, entraîne une faible exposition au darunavir, avec une réduction d'environ 90 % des concentrations C_{min} (voir rubrique 5.2). Les concentrations en cobicistat diminuent et peuvent ne pas produire un effet booster suffisant. La réduction importante de l'exposition au darunavir peut entraîner un échec virologique et un risque accru de transmission de l'infection VIH de la mère à l'enfant. Par conséquent, le traitement par Symtuza ne doit pas être instauré pendant la grossesse et les femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par Symtuza doivent changer de traitement (voir rubriques 4.2 et 4.6).

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par une association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.

La sécurité et l'efficacité de Symtuza chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le virus de l'hépatite C (VHC) n'ont pas été établies. Le ténofovir alafénamide est actif contre le virus de l'hépatite B (VHB).

En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite C, veuillez également consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

L'arrêt du traitement par Symtuza chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par Symtuza doivent être étroitement surveillés sur les plans clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement. S'il y a lieu, l'initiation d'un traitement de l'hépatite B peut être nécessaire. Chez les patients souffrant d'une maladie du foie à un stade avancé ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé, car une réactivation de l'hépatite après arrêt du traitement pourrait engendrer une décompensation hépatique.

Symtuza ne doit pas être administré en même temps que des médicaments contenant du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate, phosphate ou succinate, par exemple), de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil, utilisés pour le traitement de l'infection par le VHB.

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré *in vitro* et *in vivo* que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques provoquent un degré variable de dégradation mitochondriale. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH ayant été exposés à des analogues nucléosidiques *in utero* et/ou en période postnatale. Les principaux effets indésirables qui ont été rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets sont souvent transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques et nucléotidiques, y compris les enfants non infectés par le VIH, doit faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'une recherche complète d'un possible dysfonctionnement mitochondrial en cas de signes ou de symptômes significatifs. Ces constatations ne modifient pas les recommandations nationales en vigueur préconisant l'utilisation du traitement antirétroviral chez les femmes enceintes afin de prévenir la transmission verticale du VIH.

Sujets âgés

L'information disponible sur l'utilisation de Symtuza chez les patients âgés de 65 ans et plus étant limitée, Symtuza doit être utilisé avec précaution, étant donné que la diminution de la fonction hépatique, les maladies concomitantes ou les traitements associés sont plus fréquents (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Hépatotoxicité

Une hépatite médicamenteuse (de type hépatite aiguë, hépatite cytolytique) a été rapportée avec darunavir/ritonavir. Au cours du programme de développement clinique de darunavir/ritonavir (N = 3 063), une hépatite a été rapportée chez 0,5% des patients recevant un traitement par une association d'antirétroviraux incluant darunavir/ritonavir. Les patients ayant des troubles pré-existants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique B ou C, présentent un risque plus élevé d'anomalies de la fonction hépatique incluant des effets indésirables hépatiques sévères et pouvant être fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Des examens de laboratoire adaptés doivent être réalisés avant l'initiation du traitement par Symtuza et les patients doivent être surveillés pendant le traitement. Une surveillance accrue des ASAT/ALAT doit être prévue, particulièrement au cours des premiers mois de traitement par Symtuza, chez les patients présentant une hépatite chronique sous-jacente, une cirrhose, ou chez les patients ayant une élévation des transaminases pré-existante avant le traitement.

En cas d'apparition ou d'aggravation des troubles de la fonction hépatique (incluant une élévation cliniquement significative des enzymes hépatiques et/ou des symptômes tels que fatigue, anorexie, nausées, ictère, urines foncées, sensibilité hépatique, hépatomégalie) chez les patients recevant Symtuza, l'interruption ou l'arrêt du traitement devront être rapidement envisagés (voir rubrique 5.3).

Néphrotoxicité

Des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë et de tubulopathie rénale proximale, ont été rapportés après commercialisation avec des produits contenant du ténofovir alafénamide. Un risque potentiel de néphrotoxicité résultant de l'exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu (voir rubrique 5.3). Une évaluation de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients avant, ou à l'instauration du traitement par Symtuza. Pendant le traitement, une surveillance de la fonction rénale est également recommandée chez tous les patients, selon l'appréciation clinique. L'arrêt de Symtuza doit être envisagé chez les patients présentant une diminution cliniquement significative de la fonction rénale ou des signes de tubulopathie rénale proximale.

Insuffisance rénale

Il a été montré que le cobicistat diminue la clairance estimée de la créatinine en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine. Cet effet sur la créatinine sérique, qui entraîne une diminution de la clairance estimée de la créatinine, doit être pris en compte lorsque Symtuza est administré à des patients chez lesquels la clairance estimée de la créatinine est utilisée pour guider certaines conditions de leur prise en charge clinique, y compris l'adaptation des doses de médicaments co-administrés. Pour plus d'informations consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit du cobicistat.

Patients présentant des pathologies associées

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de Symtuza ou de ses composants n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents sévères. Symtuza est donc contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. En raison de l'augmentation des concentrations plasmatiques du darunavir non lié, Symtuza devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Patients hémophiles

Des cas d'augmentation des saignements, comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, ont été rapportés chez des patients hémophiles de type A et B traités par des inhibiteurs de protéase du VIH. Chez certains patients, une administration supplémentaire de facteur VIII a été nécessaire. Dans plus de la moitié des cas rapportés, le traitement par des inhibiteurs de protéase du VIH a été poursuivi ou réintroduit dans le cas où il avait été interrompu. Un lien de causalité a été évoqué, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Par conséquent, les patients hémophiles doivent être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.

Réactions cutanées sévères

Au cours du programme de développement clinique du darunavir/ritonavir (N = 3 063), des réactions cutanées sévères, pouvant s'accompagner de fièvre et/ou d'augmentations des transaminases, ont été signalées chez 0,4% des patients. Des syndromes DRESS (éruption cutanée médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) et des syndromes de Stevens-Johnson ont été signalés dans de rares cas (< 0,1%) et, dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation, des cas de syndrome de Lyell et de pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été signalés. La prise de Symtuza doit être interrompue immédiatement si des signes ou symptômes d'une réaction cutanée sévère apparaissent. Il peut s'agir notamment, mais pas exclusivement, d'une éruption cutanée sévère ou d'une éruption cutanée accompagnée de fièvre, d'un malaise général, de fatigue, de douleurs musculaires ou articulaires, de lésions cutanées bulleuses, de lésions buccales, d'une conjonctivite, d'une hépatite et/ou d'une éosinophilie.

Allergie aux sulfamides

Le darunavir possède un radical sulfonamide. Symtuza doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une allergie connue à la classe des sulfamides.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur sur les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une immunodépression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie VIH et/ou après une exposition prolongée à un traitement par association d'antirétroviraux. Il est

conseillé aux patients de demander un avis médical en cas de gênes ou de douleurs au niveau des articulations, de raideurs articulaires ou de difficultés à se mouvoir.

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (SIRI)

Chez les patients infectés par le VIH et traités par association d'antirétroviraux, des cas de SIRI ont été rapportés. Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire suite à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies dues à *Pneumocystis jirovecii* (autrefois connu sous le nom de *Pneumocystis carinii*) sont des exemples pertinents. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. De plus, une réactivation des virus herpes simplex et herpes zoster a été observée dans les études cliniques avec du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir.

Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une SIRI ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8).

Infections opportunistes

Les patients traités par Symtuza ou tout autre traitement antirétroviral peuvent développer des infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH. Par conséquent, ils doivent rester sous la surveillance clinique étroite d'un médecin expérimenté dans le traitement des pathologies associées à l'infection par le VIH.

Interactions médicamenteuses

Administration concomitante d'autres médicaments

Symtuza est un traitement complet de l'infection par le VIH-1 et ne doit pas être administré avec d'autres antirétroviraux (voir rubrique 4.5). Symtuza ne doit pas être administré en même temps que des médicaments nécessitant l'utilisation d'un potentialisateur pharmacocinétique comme le ritonavir ou le cobicistat. Symtuza ne doit pas être administré en même temps que des médicaments contenant du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate, de phosphate ou de succinate), de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil, utilisés pour le traitement de l'infection par le VHB.

Population pédiatrique

Symtuza ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans (voir rubriques 4.2 et 5.3).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interactions n'a été réalisée avec Symtuza. Les interactions qui ont été identifiées au cours des études menées avec chacun des composants de Symtuza, c'est-à-dire avec le darunavir (en association avec une faible dose de ritonavir), le cobicistat, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide, définissent les interactions pouvant survenir avec Symtuza.

Darunavir et cobicistat

Le darunavir est un inhibiteur du CYP3A, un faible inhibiteur du CYP2D6 et un inhibiteur de la P-gp. Le cobicistat est un inhibiteur du CYP3A par son mécanisme d'action, et un faible inhibiteur du CYP2D6. Le cobicistat inhibe les transporteurs glycoprotéine-P (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 et OATP1B3.

Aucune inhibition du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9 ou du CYP2C19 par le cobicistat n'est attendue. Aucune induction du CYP1A2, du CYP3A4, du CYP2C9, du CYP2C19, de l'UGT1A1 ou de la P-gp (MDR1) par le cobicistat n'est attendue.

L'administration concomitante de Symtuza et de médicaments métabolisés principalement par le CYP3A ou transporté par P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 et OATP1B3 peut conduire à une augmentation de l'exposition systémique à ces médicaments, ce qui pourrait amplifier ou prolonger leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables (voir rubrique 4.3 ou le tableau ci-dessous).

Symtuza ne doit pas être associé à des médicaments dont l'élimination dépend fortement du CYP3A et qui, en cas d'augmentation de l'exposition systémique, sont susceptibles de provoquer des effets graves et/ou engageant le pronostic vital (marge thérapeutique étroite).

La co-administration de Symtuza et de médicaments ayant des métabolites actifs formés par le CYP3A peut résulter en une concentration plasmatique réduite de ces métabolites actifs, entraînant potentiellement une perte de leur effet thérapeutique. Ces interactions sont décrites dans le tableau d'interactions ci-dessous.

Le darunavir et le cobicistat sont métabolisés par le CYP3A. Les médicaments inducteurs du CYP3A sont susceptibles d'augmenter la clairance du darunavir et du cobicistat, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et du cobicistat (par exemple, éfavirenz, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, rifampicine, rifapentine, rifabutine, millepertuis) (voir rubrique 4.3 et tableau d'interactions ci-dessous).

L'administration concomitante de Symtuza avec d'autres médicaments inhibiteurs du CYP3A peut diminuer la clairance du darunavir et du cobicistat et entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du darunavir et du cobicistat (par exemple, antifongiques azolés tels que clotrimazole). Ces interactions sont décrites dans le tableau d'interactions ci-dessous.

Contrairement au ritonavir, le cobicistat n'est pas un inducteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou de l'UGT1A1. En cas de passage du ritonavir, utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique, à ce traitement comportant du cobicistat, la prudence est nécessaire pendant les deux premières semaines de traitement par Symtuza, en particulier si les doses des médicaments co-administrés ont fait l'objet d'une titration ou d'un ajustement pendant l'utilisation du ritonavir.

Emtricitabine

Les études d'interactions *in vitro* et de pharmacocinétique clinique ont montré que le risque d'interactions liées au CYP, impliquant l'emtricitabine, avec d'autres médicaments est faible.

L'emtricitabine n'a pas inhibé la réaction de glucuroconjugaison d'un substrat non spécifique de l'UGT *in vitro*. L'administration concomitante d'emtricitabine et de médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut entraîner une augmentation des concentrations de l'emtricitabine et/ou du médicament co-administré. Les médicaments réduisant la fonction rénale peuvent conduire à une augmentation des concentrations de l'emtricitabine.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est transporté par la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Les médicaments altérant fortement l'activité de la P-gp et la BCRP peuvent provoquer des modifications de l'absorption du ténofovir alafénamide. Avec les médicaments ayant un effet inducteur sur l'activité de la P-gp (par exemple, rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénobarbital), une réduction de l'absorption du ténofovir alafénamide et donc une diminution de la concentration plasmatique en ténofovir alafénamide peut être attendue, ce qui peut aboutir à une perte de l'effet thérapeutique du ténofovir alafénamide et à l'apparition de résistance. En cas de co-administration de ténofovir alafénamide avec d'autres médicaments qui inhibent la P-gp (par exemple, cobicistat, ritonavir, ciclosporine), une augmentation de l'absorption et de la concentration plasmatique en ténofovir alafénamide peut être attendue. On ne sait pas si la co-administration de

ténofovir alafénamide et d'inhibiteurs de la xanthine oxydase (fébuxostat par exemple) est susceptible d'augmenter l'exposition systémique au ténofovir.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. *In vivo*, ce n'est pas un inhibiteur du CYP3A4. *In vitro*, le ténofovir alafénamide est un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. La distribution du ténofovir alafénamide dans l'organisme peut être affectée par l'activité de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3.

Tableau des interactions

Le tableau 1 ci-dessous présente les interactions attendues entre Symtuza et les éventuels médicaments co-administrés qui s'appuient sur les études menées avec les composants de Symtuza, utilisés individuellement ou en association, ou correspondent aux interactions potentielles susceptibles de se produire.

Les études d'interaction avec les composants de Symtuza n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Le profil d'interaction du darunavir dépend du potentialisateur pharmacocinétique utilisé, soit le ritonavir soit le cobicistat, par conséquent les recommandations concernant l'utilisation du darunavir en association avec d'autres médicaments peuvent être différentes. Se reporter à l'information produit du darunavir pour plus d'informations.

La liste ci-dessous d'exemples d'interactions n'est pas exhaustive et par conséquent il est nécessaire de consulter l'information produit de chaque médicament co-administré avec Symtuza pour obtenir des informations sur la voie métabolique, les modalités d'interaction, les risques potentiels, et les mesures spécifiques à prendre en cas de co-administration.

Tableau 1 : Interactions entre les composants individuels de Symtuza et d'autres médicaments		
INTERACTIONS ET RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS		
Exemples de médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS ALPHA ADRÉNERGIQUES		
Alfuzosine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine. (inhibition du CYP3A4)	La co-administration de Symtuza avec l'alfuzosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANESTHÉSQUES		
Alfentanil	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfentanil.	L'utilisation concomitante de Symtuza peut nécessiter une diminution de la dose d'alfentanil et nécessite une surveillance des risques de dépression respiratoire prolongée ou retardée.
ANTIACIDES		
Hydroxyde d'aluminium/magnésium Carbonate de calcium	En théorie, aucune interaction n'est attendue.	Symtuza et les antiacides peuvent être utilisés en même temps sans adaptation posologique.

ANTIANGINEUX/ANTIARYTHMIQUES		
Disopyramide Flécaïnide Mexilétine Propafénone Lidocaïne (par voie systémique)	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments antiarythmiques. (inhibition du CYP3A)	Des précautions sont nécessaires et une surveillance des concentrations, si disponible, est recommandée lors de la co-administration de ces médicaments antiarythmiques avec Symtuza. La co-administration de l'amiodarone, de la dronédarone, de l'ivabradine, de la quinidine ou de la ranolazine avec Symtuza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Amiodarone Dronédarone Ivabradine Quinidine Ranolazine		
Digoxine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine. (inhibition de la glycoprotéine P)	Il est recommandé d'initier le traitement par la dose de digoxine la plus faible possible chez les patients traités par Symtuza. La dose de digoxine doit être augmentée avec précaution jusqu'à obtention de l'effet clinique recherché tout en évaluant l'état clinique général du patient.
ANTIBIOTIQUES		
Clarithromycine	En théorie, il est attendu que la clarithromycine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (inhibition du CYP3A) Les concentrations de clarithromycine peuvent être augmentées lors de la co-administration avec DRV/COBI. (inhibition du CYP3A)	La prudence est nécessaire lorsque la clarithromycine est associée à Symtuza. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, il est nécessaire de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de la clarithromycine pour la posologie recommandée.
ANTICOAGULANTS/INHIBITEURS DE L'AGRÉGATION PLAQUETTAIRE		
Apixaban Rivaroxaban	En théorie, la co-administration de Symtuza avec ces médicaments anticoagulants peut augmenter les concentrations de l'anticoagulant (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P).	La co-administration de Symtuza avec un anticoagulant oral direct (AOD) qui est métabolisé par le CYP3A4 et transporté par P-gp n'est pas recommandée car elle peut entraîner une augmentation du risque de saignements.

Dabigatran étexilate Edoxaban	dabigatran étexilate (150 mg): <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg</u> <u>dose unique :</u> dabigatran ASC ↑ 164% dabigatran C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg</u> <u>une fois par jour :</u> dabigatran ASC ↑ 88% dabigatran C _{max} ↑ 99%	Une surveillance clinique et une réduction de la dose sont nécessaires lorsqu'un AOD transporté par P-gp mais non métabolisé par le CYP3A4, notamment le dabigatran étexilate et l'edoxaban, est administré conjointement avec Symtuza.
Ticagrelor	En théorie, la co-administration de DRV/COBI avec le ticagrelor peut augmenter les concentrations du ticagrelor. (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P)	La co-administration de Symtuza avec le ticagrelor est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Clopidogrel	En théorie, il est attendu que la co-administration de Symtuza avec le clopidogrel diminue la concentration plasmatique en métabolites actifs du clopidogrel, ce qui peut réduire l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.	La co-administration de Symtuza avec le clopidogrel n'est pas recommandée. Il est recommandé d'utiliser les autres antiagrégants plaquettaires non affectés par l'inhibition ou l'induction du CYP (par exemple, prasugrel) (voir rubrique 4.3).
Warfarine	En théorie, DRV/COBI peut modifier les concentrations plasmatiques de la warfarine.	Il est recommandé de surveiller l'INR (international normalised ratio) lorsque la warfarine est co-administrée avec Symtuza.
ANTIÉPILEPTIQUES		
Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Oxcarbazépine	En théorie, il est attendu que ces médicaments antiépileptiques entraînent une diminution des concentrations plasmatiques de darunavir et/ou cobicistat et/ou ténofovir alafénamide. (induction du CYP3A et/ou de la P-gp)	La co-administration de Symtuza avec ces médicaments antiépileptiques est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La co-administration de Symtuza avec l'oxcarbazépine n'est pas recommandée. Des alternatives avec d'autres antiépileptiques doivent être considérées.
Clonazépam	En théorie, Symtuza devrait augmenter les concentrations de clonazépam (inhibition du CYP3A)	Une surveillance clinique est recommandée lorsque Symtuza est co-administré avec le clonazépam.
ANTIDÉPRESSEURS		
Médicaments à base de plantes Millepertuis	En théorie, il est attendu que le millepertuis diminue les concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat et/ou du ténofovir alafénamide. (induction du CYP3A et/ou de la P-gp)	La co-administration du millepertuis avec Symtuza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Paroxétine Sertraline	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments antidépresseurs. (inhibition du CYP2D6 et/ou CYP3A) Des données précédentes avec le darunavir boosté par le ritonavir ont cependant montré une diminution des concentrations plasmatiques de ces antidépresseurs (mécanisme inconnu), ceci pouvant être spécifique au ritonavir.	Si ces antidépresseurs doivent être utilisés avec Symtuza, une surveillance clinique est recommandée et il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'antidépresseur.
Amitriptyline Désipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces antidépresseurs. (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A)	
ANTIDIABÉTIQUES		
Metformine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine. (inhibition de MATE1)	Une surveillance clinique attentive et une adaptation de la dose de metformine est recommandée chez les patients traités par Symtuza.
ANTIÉMÉTIQUES		
Dompéridone	Non étudié.	La co-administration de la dompéridone avec Symtuza est contre-indiquée.
ANTIFONGIQUES		
Clotrimazole Fluconazole Itraconazole	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces antifongiques et les concentrations plasmatiques du darunavir, du cobicistat et/ou du ténofovir alafénamide peuvent être augmentées par ces antifongiques. (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp)	Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée.
Isavuconazole Posaconazole		Lorsqu'une administration concomitante est nécessaire, la dose journalière d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg.
Voriconazole	Les concentrations du voriconazole peuvent augmenter ou diminuer en cas de co-administration avec DRV/COBI.	Le voriconazole ne doit pas être co-administré avec Symtuza sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole.

MÉDICAMENTS ANTIGOUTTEUX		
Colchicine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de colchicine. (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P)	Si un traitement par Symtuza est nécessaire, une réduction de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée chez les patients avec une fonction rénale ou hépatique normale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale la co-administration de la colchicine avec Symtuza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANTIPALUDIQUES		
Artéméther/Luméfantrine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de luméfantrine. (inhibition du CYP3A)	Symtuza et artéméther/luméfantrine peuvent être utilisés sans adaptation posologique; cependant, en raison de l'augmentation de l'exposition à la luméfantrine, l'association doit être utilisée avec prudence.
ANTIMYCOBACTERIENS		
Rifampicine	En théorie, il est attendu que la rifampicine entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat et/ou du ténofovir alafénamide. (induction du CYP3A et/ou de la P-gp)	La co-administration de la rifampicine avec Symtuza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Rifabutine Rifapentine	En théorie, il est attendu que ces médicaments antimycobactériens entraînent une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat et/ou du ténofovir alafénamide. (induction du CYP3A et/ou de la P-gp)	La co-administration de Symtuza avec la rifabutine et la rifapentine n'est pas recommandée. S'il est nécessaire de les associer, la dose recommandée de rifabutine est de 150 mg 3 fois par semaine, à administrer à jours fixes (par exemple, lundi-mercredi-vendredi). Une surveillance accrue des éventuels effets indésirables associés à la rifabutine, notamment neutropénie et uvéite, est recommandée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition à la rifabutine. Aucune étude portant sur des doses inférieures de rifabutine n'a été réalisée. Il faut prendre en compte qu'une dose de 150 mg deux fois par semaine peut ne pas conduire à une exposition optimale à la rifabutine, entraînant un risque de résistance aux rifamycines et à un échec thérapeutique. Les recommandations officielles sur le traitement de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH doivent être prises en compte. Cette recommandation est différente de celle du darunavir boosté par le ritonavir. Pour plus d'informations, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.
ANTICANCÉREUX		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Évérolimus Irinotécan	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces anticancéreux. (inhibition du CYP3A)	Les concentrations de ces médicaments peuvent augmenter en cas de co-administration avec Symtuza, provoquant un risque accru d'événements indésirables habituellement associés à ces médicaments. Des précautions sont nécessaires en cas d'association de l'un de ces anticancéreux avec Symtuza. L'utilisation concomitante de l'évérolimus ou de l'irinotécan et de Symtuza n'est pas recommandée.

ANTIPSYCHOTIQUES/NEUROLEPTIQUES		
Perphénazine Risperidone Thioridazine Lurasidone Pimozide Quétiapine Sertindole	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces neuroleptiques. (inhibition du CYP3A, du CYP2D6 et/ou de la P-gp)	Une surveillance clinique est recommandée lorsque Symtuza est co-administré avec la perphénazine, la rispéridone ou la thioridazine. Une réduction de la dose de ces neuroleptiques doit être envisagée lors de la co-administration avec Symtuza. L'association de lurasidone, pimozide, quétiapine ou sertindole avec Symtuza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
β-BLOQUANTS		
Carvédilol Métoprolol Timolol	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces β-bloquants. (inhibition du CYP2D6)	Une surveillance clinique est recommandée lorsque Symtuza est co-administré avec des β-bloquants et une réduction de la dose des β-bloquants doit être envisagée.
INHIBITEURS DE CANAUX CALCIFIQUES		
Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de canaux calciques. (inhibition du CYP3A)	Une surveillance clinique est recommandée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec Symtuza.
CORTICOSTÉROÏDES		
Corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A (notamment bétaméthasone, budésonide, fluticasone, mométasone, prednisone, triamcinolone).	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces corticostéroïdes. (inhibition du CYP3A)	L'utilisation concomitante de Symtuza et de corticostéroïdes (toutes voies d'administration) qui sont métabolisés par le CYP3A peut augmenter le risque de développement d'effets systémiques des corticostéroïdes, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne. La co-administration avec des corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A n'est pas recommandée, sauf si le bénéfice potentiel pour le patient est supérieur au risque, auquel cas les patients doivent être surveillés pour les effets systémiques des corticostéroïdes. Des corticostéroïdes alternatifs qui sont moins dépendants du métabolisme du CYP3A, par exemple la bécloéthasone, doivent être envisagés, en particulier pour une utilisation à long terme.

Dexaméthasone (par voie systémique)	En théorie, il est attendu que la dexaméthasone (par voie systémique) entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A)	La dexaméthasone par voie systémique doit être utilisée avec précaution lorsqu'elle est associée à Symtuza.
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE		
Bosentan	En théorie, il est attendu que le bosentan entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A) Il est attendu que Symtuza entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du bosentan. (inhibition du CYP3A)	La co-administration de Symtuza avec le bosentan n'est pas recommandée.
DÉRIVÉS DE L'ERGOT DE SEIGLE		
Par exemple : Dihydroergotamine Ergométrine Ergotamine Méthylergonovine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation de l'exposition aux dérivés de l'ergot de seigle.	La co-administration de Symtuza avec les dérivés de l'ergot de seigle est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE DU VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC)		
<i>Inhibiteurs de protéase NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprévir	En théorie, Symtuza peut augmenter l'exposition au grazoprévir (inhibition de l'OATP1B et du CYP3A)	La co-administration de Symtuza avec elbasvir/grazoprévir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Glécaprévir/pibrentasvir	En théorie, DRV/COBI peut augmenter l'exposition au glécaprévir et au pibrentasvir (inhibition de la P-gp, de la BCRP et/ou de l'OATP1B1/3).	La co-administration de Symtuza avec glécaprévir/pibrentasvir n'est pas recommandée.
Daclatasvir Lédipasvir Sofosbuvir	En théorie, aucune interaction pertinente cliniquement n'est attendue.	Symtuza peut être utilisé de façon concomitante avec le sofosbuvir, sofosbuvir/lédipasvir ou le daclatasvir sans adaptation de la posologie.
Produits à base de plantes		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	En théorie, il est attendu que le millepertuis entraîne une diminution significative des expositions au DRV/COBI (induction du CYP3A4) et au TAF. (induction de la P-gp)	La co-administration de Symtuza avec ces médicaments est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

INHIBITEURS DE L'HMG-CoA RÉDUCTASE		
Atorvastatine Fluvastatine Pitavastatine Pravastatine Rosuvastatine Lovastatine Simvastatine	Atorvastatine (10 mg une fois par jour) : atorvastatine ASC ↑ 290% atorvastatine C_{max} ↑ 319% atorvastatine C_{min} ND Rosuvastatine (10 mg une fois par jour) : rosuvastatine ASC ↑ 93% rosuvastatine C_{max} ↑ 277% rosuvastatine C_{min} ND En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la fluvastatine, la pitavastatine, la pravastatine, la lovastatine et la simvastatine. (inhibition du CYP3A et/ou des transporteurs).	La co-administration d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase avec Symtuza peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des agents hypolipidémiants, ce qui peut provoquer des effets indésirables, tels que des myopathies. Si la co-administration d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec Symtuza est souhaitée, il est recommandé de débiter avec la dose la plus faible et d'augmenter la posologie jusqu'à obtenir l'effet clinique souhaité, tout en surveillant la tolérance. La co-administration de Symtuza avec la lovastatine et la simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
AUTRES HYPOLIPIDÉMIANTS		
Lomitapide	En théorie, Symtuza devrait augmenter l'exposition au lomitapide en cas de co-administration. (inhibition du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H₂		
Cimétidine Famotidine Nizatidine Ranitidine	En théorie, aucune interaction n'est attendue.	Symtuza peut être co-administré avec les antagonistes des récepteurs H ₂ sans adaptation posologique.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus Évérolimus	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces immunosuppresseurs. (inhibition du CYP3A). Il est attendu que la co-administration de ciclosporine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide. (inhibition de la P-gp).	Un suivi des concentrations de l'agent immunosuppresseur doit être réalisé en cas de co-administration avec Symtuza. L'utilisation concomitante de l'évérolimus et de Symtuza n'est pas recommandée.
AGONISTES BÊTA INHALÉS		
Salmétérol	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du salmétérol. (inhibition du CYP3A).	La co-administration du salmétérol avec Symtuza n'est pas recommandée. Cette association peut entraîner une augmentation du risque d'événement indésirable cardiovasculaire avec le salmétérol, notamment un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.

ANALGÉSQUES OPIOÏDES/TRAITEMENT DE SUBSTITUTION		
Buprénorphine/naloxone	En théorie, DRV/COBI peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine et/ou de norbuprénorphine.	Une adaptation posologique de la buprénorphine lors de la co-administration avec Symtuza n'apparaît pas nécessaire, mais une surveillance clinique attentive des signes de toxicité aux opioïdes est recommandée.
Méthadone	En théorie, DRV/COBI peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone. Avec le darunavir boosté par le ritonavir, une faible diminution des concentrations plasmatiques de la méthadone a été observée. Pour plus d'informations, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.	Aucune adaptation de la dose de méthadone n'est nécessaire lors de l'initiation de la co-administration avec Symtuza. Une surveillance clinique est recommandée car il peut être nécessaire d'adapter le traitement d'entretien chez certains patients.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	En théorie, DRV/COBI peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces analgésiques. (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A).	Une surveillance clinique est recommandée lorsque Symtuza est co-administré avec ces analgésiques.
CONTRACEPTIFS À BASE D'ŒSTROGÈNES		
Drospirénone Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg une fois par jour)	drospirénone ASC ↑ 58% drospirénone C _{max} ↑ 15% drospirénone C _{min} ND	Des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires sont recommandées lorsque des contraceptifs à base d'œstrogène sont co-administrés avec Symtuza. Les signes cliniques de déficit en œstrogènes doivent être surveillés chez les patientes recevant des œstrogènes en tant que traitement hormonal substitutif. Lorsque Symtuza est co-administré avec un produit contenant de la drospirénone, une surveillance clinique est recommandée en raison du risque d'hyperkaliémie.
Ethinylestradiol	éthinyloestradiol ASC ↓ 30% éthinyloestradiol C _{max} ↓ 14% éthinyloestradiol C _{min} ND	
Noréthistérone	En théorie, DRV/COBI peut altérer les concentrations plasmatiques de la noréthistérone.	
ANTAGONISTES OPIOÏDES		
Naloxegol	Non étudié.	La co-administration de Symtuza et du naloxegol est contre-indiquée.

INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE, TYPE 5 (PDE-5)		
Dans le traitement des troubles de l'érection Sildénafil Tadalafil Vardénafil Avanafil	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de PDE-5. (inhibition du CYP3A).	La co-administration des inhibiteurs de la PDE-5 utilisés dans le traitement des troubles de l'érection avec Symtuza doit être réalisée avec précaution. Si un traitement par sildénafil, vardénafil ou tadalafil est indiqué en association à Symtuza, les posologies recommandées sont les suivantes : sildénafil à dose unique ne dépassant pas 25 mg sur 48 heures, vardénafil à dose unique ne dépassant pas 2,5 mg sur 72 heures ou tadalafil à dose unique ne dépassant pas 10 mg sur 72 heures. L'association d'avanafil avec Symtuza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire Sildénafil Tadalafil	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de PDE-5. (inhibition du CYP3A).	Il n'a pas été établi de dose efficace et bien tolérée du sildénafil utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire en co-administration avec Symtuza. Le risque d'évènements indésirables associés au sildénafil (incluant troubles visuels, hypotension, érection prolongée et syncope) est plus élevé. Par conséquent, la co-administration de Symtuza et du sildénafil lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La co-administration du tadalafil utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec Symtuza n'est pas recommandée.
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS		
Dexlansoprazole Esomeprazole Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Rabéprazole	En théorie, aucune interaction n'est attendue.	Symtuza peut être co-administré avec les inhibiteurs de la pompe à protons sans adaptation posologique.

SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Buspirone Clorazépate Diazépam Estazolam Flurazépam Midazolam (par voie parentérale) Zolpidem	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces sédatifs/hypnotiques. (inhibition du CYP3A)	Une surveillance clinique est recommandée lorsque Symtuza est co-administré avec ces sédatifs/hypnotiques et une dose plus faible des sédatifs/hypnotiques doit être envisagée. Des précautions doivent être prises en cas de co-administration de Symtuza avec le midazolam par voie parentérale. Si Symtuza est co-administré avec le midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs ou dans une structure similaire, afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Une adaptation de la posologie du midazolam doit être envisagée, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée. La co-administration de midazolam par voie orale ou de triazolam avec Symtuza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
TRAITEMENT DE L'ÉJACULATION PRÉCOCE		
Dapoxétine	Non étudié.	La co-administration de Symtuza avec la dapoxétine est contre-indiquée.
MÉDICAMENTS UROLOGIQUES		
Fésotérodine Solifénacine	Non étudié.	Utiliser avec précaution. Surveiller les effets indésirables de la fésotérodine ou de la solifénacine, une réduction de la dose de la fésotérodine ou de la solifénacine peut être nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de Symtuza chez les femmes enceintes (moins de 300 évolutions de grossesse). Un nombre modéré de données chez les femmes enceintes (entre 300 et 1 000 évolutions de grossesse) n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé au darunavir, cobicistat ou ténofovir alafénamide. Un grand nombre de données n'a mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associée à l'emtricitabine chez les femmes enceintes (plus de 1 000 évolutions de grossesse).

Le traitement par darunavir/cobicistat (deux des composants de Symtuza) pendant la grossesse entraîne une faible exposition au darunavir (voir rubrique 5.2), ce qui peut s'accompagner d'un risque accru d'échec thérapeutique et d'un risque accru de transmission du VIH à l'enfant. Par conséquent, le traitement par Symtuza ne doit pas être instauré pendant la grossesse et les femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par Symtuza doivent changer de traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

L'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel. On ne sait pas si le darunavir, le cobicistat et le ténofovir alafénamide sont excrétés dans le lait maternel. Des études effectuées chez l'animal ont montré que le darunavir, le cobicistat et le ténofovir sont excrétés dans le lait. Des études menées chez le rat ont montré que le darunavir était excrété dans le lait et à doses élevées (1 000 mg/kg/jour) entraînait une toxicité chez la progéniture.

En raison des effets indésirables possibles chez les nourrissons allaités, les femmes recevant Symtuza ne doivent pas allaiter.

Pour éviter la transmission du VIH au nourrisson, il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles chez l'Homme sur l'effet du darunavir, du cobicistat, de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide concernant la fertilité. Aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité des animaux n'a été observé (voir rubrique 5.3). D'après les études effectuées chez l'animal, aucun effet sur la reproduction ou la fertilité n'est attendu avec Symtuza.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Symtuza a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser les machines. Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses peuvent survenir en cas de traitement par Symtuza (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de Symtuza s'appuie sur les données d'un essai de phase 2 GS-US-299-0102, randomisé, comparatif, en double aveugle, (N= 103 sous darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide [D/C/F/TAF]), les données de 2 essais de phase 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N= 362 sous D/C/F/TAF) et TMC114IFD3013 (EMERALD, N= 763 sous D/C/F/TAF), ainsi que sur l'ensemble des données des essais cliniques et post-commercialisation disponibles pour ses composants. Symtuza contenant du darunavir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide, les effets indésirables associés à chacun de ses composés pris individuellement sont susceptibles de survenir.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (> 5 %) chez les patients naïfs de traitement dans l'étude de phase 2 (GS-US-299-0102) et dans l'étude de phase 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analyse à la semaine 96) étaient la diarrhée (22,6 %), les céphalées (13,1 %), les éruptions cutanées (12,7 %), les nausées (9,7 %), la fatigue (8,0 %) et les douleurs abdominales (5,8 %).

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (> 5 %) chez les patients pré-traités contrôlés (étude EMERALD TMC114IFD3013, analyse à la semaine 96) étaient la diarrhée (10,5 %), les céphalées (10,4 %), l'arthralgie (7,7 %), les douleurs abdominales (7,5 %), la fatigue (5,9 %) et les éruptions cutanées (5,1 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par catégorie de fréquence dans le Tableau 2. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2

Classe de systèmes d'organes MedDRA Catégorie de fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Fréquent	anémie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Fréquent	hypersensibilité (médicamenteuse)
Peu fréquent	syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Fréquent	diabète, anorexie, hypercholestérolémie, lipoprotéines de faible densité augmentées, hypertriglycémie, hyperlipidémie, dyslipidémie
Peu fréquent	hyperglycémie
<i>Affections psychiatriques</i>	
Fréquent	rêves anormaux
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent	céphalées
Fréquent	sensations vertigineuses
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent	diarrhée
Fréquent	vomissements, nausées, douleurs abdominales, distension abdominale, dyspepsie, flatulences
Peu fréquent	pancréatite aiguë, enzymes pancréatiques augmentées
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Fréquent	enzymes hépatiques augmentées
Peu fréquent	hépatite aiguë ^a , hépatite cytolytique ^a
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Très fréquent	éruptions cutanées (comprenant le type maculaire, maculopapulaire, papulaire, érythémateux, prurigineux, l'éruption cutanée généralisée et la dermatite allergique)
Fréquent	prurit, urticaire
Peu fréquent	angioedème
Rare	syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ^a , syndrome de Stevens-Johnson ^a

Fréquence indéterminée	nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ^a , pustulose exanthématique aiguë généralisée ^a
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>	
Fréquent	arthralgies, myalgies
Peu fréquent	ostéonécrose
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
rare	néphropathie cristalline ^{a§}
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
Peu fréquent	gynécomastie ^a
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	asthénie, fatigue
<i>Investigations</i>	
Fréquent	augmentation de la créatininémie

^a D'autres effets indésirables ont été observés uniquement avec darunavir/ritonavir dans d'autres essais cliniques ou après commercialisation.

[§] effet indésirable identifié après commercialisation. Conformément aux instructions pour le Résumé des caractéristiques du produit (Révision 2, septembre 2009), la fréquence de cet effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation a été déterminée par la « règle de 3 ».

Description des effets indésirables particuliers

Éruption cutanée

L'éruption cutanée est un effet indésirable fréquent chez les patients traités par le darunavir. Les éruptions cutanées, majoritairement légères à modérées, surviennent souvent dans les quatre premières semaines du traitement et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4). Dans les essais de phase 2/3 chez les patients naïfs de traitement, 12,7 % (59/465) des patients recevant Symtuza ont eu une éruption cutanée (le plus souvent de grade 1), 1,5 % (7/465) des patients ont arrêté le traitement à cause d'une éruption cutanée, dont un cas à cause d'une éruption cutanée et d'une hypersensibilité. Dans l'essai de phase 3 chez les patients pré-traités contrôlés (étude EMERALD TMC114IFD3013), 5,1 % (39/763) des patients recevant Symtuza ont eu une éruption cutanée (le plus souvent de grade 1) et aucun n'a arrêté le traitement à cause d'une éruption cutanée.

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Au cours de l'essai de phase 3 mené avec Symtuza chez des patients naïfs de traitement, des augmentations des paramètres lipidiques à jeun (cholestérol total, lipoprotéine de faible densité (LDL) direct, lipoprotéine de haute densité (HDL), et triglycérides) ont été observées à la semaine 48 et à la semaine 96 (voir Tableau 3) par rapport à l'inclusion. Les augmentations médianes par rapport à l'inclusion ont été plus importantes dans le groupe sous D/C/F/TAF que dans le groupe sous DRV/cobicistat (COBI)+F/fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) à la semaine 48.

Tableau 3

Paramètre lipidique	Valeur médiane à l'inclusion	Augmentation médiane par rapport à l'inclusion à la		
		Semaine 48 D/C/F/TAF	Semaine 48 D/C + F/TDF	Semaine 96* D/C/F/TAF
Cholestérol total (mmol/L)	4,22	0,74	0,27	0,88
Cholestérol LDL (mmol/L)	2,49	0,45	0,13	0,56
Cholestérol HDL (mmol/L)	1,08	0,12	0,04	0,13
Triglycérides (mmol/L)	1,09	0,28	0,16	0,33

Troubles musculo-squelettiques

Une augmentation des taux de créatine phosphokinase (CPK), des myalgies, des myosites et, rarement, une rhabdomyolyse ont été rapportés avec l'utilisation des inhibiteurs de protéase du VIH, en particulier lors de l'association avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Syndrôme inflammatoire de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Saignement chez les patients hémophiles

Des cas d'augmentation des saignements spontanés ont été rapportés chez des patients hémophiles recevant des antirétroviraux inhibiteurs de protéase (voir rubrique 4.4).

Réduction de la clairance estimée de la créatinine

Le cobicistat augmente la créatinine sérique en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans affecter la fonction glomérulaire rénale telle qu'évaluée, par exemple, en utilisant la cystatine C (Cyst C) comme marqueur de filtration.

Lors de l'essai de phase 3 mené avec Symtuza chez des patients naïfs de traitement, des augmentations de la créatinine sérique et des diminutions du DFGe_{CG} ont été notées lors de la première évaluation sous traitement (semaine 2), puis ces paramètres sont restés stables tout au long des 96 semaines. Les modifications observées à la semaine 48 par rapport à l'inclusion ont été plus faibles sous D/C/F/TAF que sous D/C+F/TDF. La variation médiane du DFGe_{CG} a été de - 5,5 mL/min sous D/C/F/TAF et de - 12,0 mL/min sous D/C+F/TDF (p < 0,001). Les variations médianes du débit de filtration glomérulaire estimé, mesuré en utilisant la Cyst C comme marqueur de filtration et calculé à l'aide de la formule CKD-EPI ($\text{DFGe}_{\text{CKD-EPI CystC}}$), ont été respectivement de 4,0 mL/min/1,73 m² et de 1,6 mL/min/1,73 m² (p < 0,001). À la semaine 96, la variation médiane du DFGe_{CG} était de -5,2 mL/min sous D/C/F/TAF. La variation médiane du débit de filtration glomérulaire estimé, mesuré en utilisant la Cyst C comme marqueur de filtration et calculé à l'aide de la formule CKD-EPI ($\text{DFGe}_{\text{CKD-EPI CystC}}$) (N = 22) était de +4,4 mL/min/1,73 m² sous D/C/F/TAF.

Population pédiatrique

La sécurité de Symtuza chez les patients pédiatriques n'a pas été étudiée. Cependant, la sécurité des composants de Symtuza a été évaluée dans le cadre de l'essai clinique TMC114-C230 (N = 12) pour le darunavir associé au ritonavir et dans le cadre de l'étude GS-US-292-0106 (N = 50) pour l'association à doses fixes d'elvitégravir, de cobicistat, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Les données issues de ces études ont montré que le profil de sécurité global des composants de Symtuza chez les patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans et pesant au moins 40 kg était similaire à celui observé chez les patients adultes (voir rubrique 5.1).

Autres populations particulières

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou le virus de l'hépatite C

L'information disponible sur l'utilisation des composants de Symtuza chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou le virus de l'hépatite C est limitée.

Parmi les 1 968 patients pré-traités recevant du darunavir en association avec du ritonavir 600/100 mg, deux fois par jour, 236 patients étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C. Les patients co-infectés présentaient plus fréquemment des augmentations des transaminases hépatiques à l'initiation et sous traitement que ceux ne présentant pas d'hépatite virale chronique. La sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide associés à l'élvitégravir et au cobicistat au sein d'un comprimé à doses fixes a été évaluée chez environ 70 patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant un traitement contre le VIH dans le cadre d'un essai clinique en ouvert (GS-US-292-1249). D'après cette expérience limitée, le profil de sécurité de l'association emtricitabine/ténofovir alafénamide chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB semble être similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VIH-1 (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté **via le système national de déclaration – voir Annexe V.**

4.9 Surdosage

L'expérience en matière de surdosage aigu de Symtuza chez l'Homme est limitée.

En cas de surdosage, les signes de toxicité doivent être surveillés chez le patient (voir rubrique 4.8).

Il n'y a pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage avec Symtuza. Le traitement du surdosage par Symtuza comporte des mesures générales de surveillance dont la surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient.

Dans la mesure où le darunavir et le cobicistat sont fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'ils soient éliminés de manière significative par hémodialyse ou par dialyse péritonéale. L'emtricitabine peut être éliminée par hémodialyse, cette dernière permettant d'éliminer environ 30% de la dose d'emtricitabine sur une période de dialyse de 3 heures débutée dans un délai de 1,5 heure après la prise de l'emtricitabine. Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 54%. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances, Code ATC : J05AR22.

Mécanisme d'action

Le darunavir est un inhibiteur de la dimérisation et de l'activité catalytique de la protéase du VIH-1 (K_D de $4,5 \times 10^{-12}$ M). Il inhibe de façon sélective le clivage des polyprotéines encodées Gag-Pol du VIH dans les cellules infectées par le virus, empêchant ainsi la formation de particules virales matures et infectieuses.

Le cobicistat est, par son mécanisme d'action, un inhibiteur des cytochromes P450 de la sous-famille du CYP3A. L'inhibition par le cobicistat du métabolisme médié par le CYP3A augmente l'exposition systémique aux substrats du CYP3A, comme le darunavir, dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie écourtée en raison de leur métabolisme dépendant du CYP3A.

L'emtricitabine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) et un analogue nucléosidique de la 2'-désoxycytidine. L'emtricitabine est phosphorylée par des enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine triphosphate. L'emtricitabine triphosphate inhibe la réplication du VIH en étant incorporée dans l'ADN viral via la transcriptase inverse (TI) du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

Le ténofovir alafénamide est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INtTI) et un précurseur phosphono-amidate du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate). Le ténofovir alafénamide est capable de pénétrer à l'intérieur des cellules et, en raison de sa stabilité plasmatique accrue et de son activation intracellulaire via hydrolyse par la cathepsine A, le ténofovir alafénamide est plus efficace que le ténofovir disoproxil pour concentrer le ténofovir dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP), y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH, et les macrophages. Le ténofovir intracellulaire est ensuite phosphorylé pour former le métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VIH en étant incorporé dans l'ADN viral via la TI du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

Activité antivirale *in vitro*

Le darunavir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ont montré des effets antiviraux cumulatifs à synergiques lors d'études effectuées sur des cultures cellulaires avec des associations de deux médicaments.

Le darunavir est actif sur les souches de laboratoire et des isolats cliniques de VIH-1, ainsi que des souches de laboratoire de VIH-2 dans des modèles d'infection aiguë de lignées lymphocytaires T, de cellules mononucléées sanguines périphériques humaines et de monocytes/macrophages humains, avec des concentrations efficaces à 50% (CE₅₀) médianes comprises entre 1,2 et 8,5 nM (0,7 à 5,0 ng/mL). Le darunavir a démontré une activité antivirale *in vitro* sur un large éventail d'isolats primaires du VIH-1 du groupe M (A, B, C, D, E, F, G) et du groupe O avec des valeurs de CE₅₀ comprises entre < 0,1 et 4,3 nM. Ces valeurs de CE₅₀ sont bien inférieures à la zone de concentration cellulaire toxique à 50% qui est de 87 µM à > 100 µM.

Le cobicistat n'a pas d'activité antivirale détectable contre le VIH-1 et n'a pas d'activité antagoniste sur l'effet antiviral du darunavir, de l'emtricitabine ou du ténofovir.

L'activité antivirale de l'emtricitabine contre des isolats de laboratoire et des isolats cliniques de VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, sur la lignée cellulaire MAGI CCR5 et sur des CMSP. Les valeurs de CE₅₀ de l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 µM. L'emtricitabine a montré une activité antivirale en culture cellulaire contre les clades A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de CE₅₀ comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et a exercé une activité spécifique à la souche contre le VIH-2 (valeurs de CE₅₀ comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide contre des isolats de laboratoire et des isolats cliniques de VIH-1 de sous-type B a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des CMSP, des monocytes/macrophages primitifs et des lymphocytes T CD4+. Les valeurs de CE₅₀ du ténofovir alafénamide étaient comprises entre 2,0 et 14,7 nM. Le ténofovir alafénamide a montré une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes du VIH-1 (M, N et O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de CE₅₀ comprises entre 0,10 et 12,0 nM) et a exercé une activité spécifique à la souche contre le VIH-2 (valeurs de CE₅₀ comprises entre 0,91 et 2,63 nM).

Résistance

La sélection *in vitro* de virus résistant au darunavir à partir du virus VIH-1 de type sauvage a été longue (> 3 ans). Les virus sélectionnés ne parvenaient pas à se développer en présence de concentrations en darunavir supérieures à 400 nM. Les virus sélectionnés dans ces conditions et montrant une diminution de la sensibilité au darunavir (intervalle : de 23 à 50 fois) avaient 2 à 4 substitutions d'acides aminés dans le gène de la protéase. La diminution de la sensibilité au darunavir des virus émergents de cette sélection n'a pas pu être expliquée par l'apparition de ces mutations de la protéase.

In vivo, des mutations de la protéase du VIH-1 associées à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V et L89V) ont été mises en évidence par les données d'essais cliniques menés chez des patients ayant déjà reçu des antirétroviraux, tous pré-traités par inhibiteurs de protéase.

Une diminution de la sensibilité à l'emtricitabine est associée aux mutations M184V/I au niveau de la TI du VIH-1.

Les isolats du VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité au ténofovir alafénamide expriment une mutation K65R au niveau de la TI du VIH-1 ; par ailleurs, une mutation K70E au niveau de la TI du VIH-1 a été observée de façon transitoire. Les isolats du VIH-1 avec la mutation K65R présentent une sensibilité réduite à l'abacavir, l'emtricitabine, le ténofovir et la lamivudine.

Emergence de résistance chez des patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement et virologiquement contrôlés

Sur les 96 semaines de traitement dans les études de phase 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) chez des patients naïfs de traitement et TMC114IFD3013 (EMERALD) chez des patients pré-traités et virologiquement contrôlés, le test de résistance a été réalisé sur des échantillons de patients en échec virologique, selon la définition du protocole, et qui avaient un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 400 copies/mL lors de l'échec ou des évaluations ultérieures. L'émergence de résistance dans les groupes Symtuza est présentée dans le Tableau 4. Aucune mutation associée à une résistance au darunavir (DRV), une résistance primaire aux IP ou une résistance au TDF/TAF n'a été observée.

Tableau 4 : Emergence de résistance dans les essais AMBER et EMERALD (semaine 96)

Étude	Groupe de traitement	Sujets, n	Sujets en EVDP, n (%)	Sujets en EVDP, dont la résistance est évaluée, n (%)	Sujets avec ≥ 1 mutation associée à une résistance, n (%)		
					Protéase	Transcriptase inverse	
					Primaire IP/DRV	TDF /TAF	FTC
TMC114FD2HTX3001	Symtuza	362	15 (4,1)	9 (2,5)	0	0	1 (M184I/V) ^a
TMC114IFD3013	Symtuza	763	24 (3,1)	4 (0,5)	0	0	0
Total phase 3	Symtuza	1 125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a À la semaine 36 M184M/I/V observé, conférant une résistance à FTC. Ce sujet présentait une mutation K103N à la sélection, indiquant une résistance transmise aux INNTI.

DRV = darunavir ; FTC = emtricitabine ; EVDP = échec virologique selon la définition du protocole ; IP = inhibiteur de protéase ; TDF = fumarate de ténofovir disoproxil ; TAF = ténofovir alafénamide

Résistance croisée chez les patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement et virologiquement contrôlés

Le virus résistant à l'emtricitabine porteur de la mutation M184M/I/V a présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais a conservé sa sensibilité à l'abacavir, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine.

Données cliniques

Patients VIH-1 naïfs de traitement

Dans l'étude de phase 3 en double aveugle TMC114FD2HTX3001 (AMBER), les patients naïfs de traitement ont été randomisés pour recevoir soit Symtuza (N = 362) soit une association à doses fixes de darunavir et de cobicistat et une association à doses fixes d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil fumarate (F/TDF) (N = 363) une fois par jour. La réponse virologique a été définie comme étant une charge virale < 50 copies/mL en analyse Snapshot (voir Tableau 5).

Au total, 725 patients avaient un âge médian de 34 ans (intervalle de 18 à 71 ans), 88,3 % étaient de sexe masculin, 83,2 % étaient caucasiens, 11,1 % étaient noirs, 1,5 % étaient asiatiques. À l'inclusion, la valeur moyenne du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 et la valeur médiane du taux de CD4⁺ étaient respectivement de 4,48 log₁₀ copies/mL (ET = 0.61) et de 453 x 10⁶ cellules/L (intervalle de 38 à 1 456 x 10⁶ cellules/L).

Tableau 5 : Résultats virologiques dans l'étude AMBER aux semaines 48 et 96 (Analyse FDA Snapshot)			
	Semaine 48		Semaine 96*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
Réponse virologique, %			
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	91,4 %	88,4 %	85,1 %
Différence entre les traitements ^a	2,7 (IC à 95 % : -1,6 ; 7,1)		-
Échec virologique^b	4,4 %	3,3 %	5,5 %
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL	2,5 %	2,5 %	1,7 %
Échec virologique entraînant l'arrêt du traitement	0,3 %	0	1,4 % ^d
Arrêt du médicament de l'étude pour autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible ≥ 50 copies/mL	1,7 %	0,8 %	2,5 %
Aucune donnée virologique^c	4,1 %	8,3 %	9,4 %
Motifs			
Sortie d'essai pour cause d'événement indésirable ou de décès	2,2 %	4,4 %	2,2 %
Arrêt du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL	1,1 %	2,5 %	5,8 %
Données manquantes pendant la fenêtre, mais poursuite de l'essai	0,8 %	1,4 %	1,4 %
Réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL ; analyse Snapshot) par sous-groupe, n/N (%)			
Âge			
< 50 ans	299/326 (91,7 %)	293/331 (88,5 %)	276/326 (84,7 %)
≥ 50 ans	32/36 (88,9 %)	28/32 (87,5 %)	32/36 (88,9 %)
Sexe			
Hommes	292/318 (91,8 %)	289/322 (89,8 %)	270/318 (84,9 %)
Femmes	39/44 (88,6 %)	32/41 (78,0 %)	38/44 (86,4 %)
Ethnie			
Noirs	34/40 (85,0 %)	34/40 (85,0 %)	28/40 (70,0 %)
Non-noirs	281/305 (92,1 %)	275/309 (89,0 %)	266/305 (87,2 %)
Charge virale à l'inclusion			
≤ 100 000 copies/mL	278/303 (91,7 %)	265/293 (90,4 %)	260/303 (85,8 %)
> 100 000 copies/mL	53/59 (89,8 %)	56/70 (80,0 %)	48/59 (81,4 %)
Numération des CD4+ à l'inclusion			
< 200 cellules/mm ³	16/22 (72,7 %)	25/29 (86,2 %)	16/22 (72,7 %)
≥ 200 cellules/mm ³	315/340 (92,6 %)	296/334 (88,6 %)	292/340 (85,9 %)
Variation moyenne de la numération de CD4+ par rapport à l'inclusion	188,7	173,8	228,8

^a D'après un test MH ajusté par strates, où les facteurs de stratification sont le taux d'ARN du VIH-1 (≤ 100 000 ou > 100 000 copies/mL) et la numération de CD4+ (< 200 ou ≥ 200 cellules/μL).

^b Sont inclus les patients qui avaient un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre semaine 48/96 ; les patients qui ont arrêté prématurément en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité, d'après l'évaluation de l'investigateur ; les patients qui ont arrêté pour des raisons autres qu'un événement indésirable, le décès ou le manque ou la perte d'efficacité et qui avaient un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL au moment de l'arrêt.

^c Fenêtre de la semaine 48 : Jour 295 – Jour 378 ; Fenêtre de la semaine 96 : Jour 631 – Jour 714

^d Cinq sujets ont arrêté l'étude pour des motifs liés à l'efficacité d'après l'évaluation de l'investigateur (décision du médecin), dont 3 avec un dernier résultat ARN du VIH-1 sous traitement < 50 copies/mL.

* Absence de données de comparaison disponible au-delà de la semaine 48

Variations des mesures de la densité minérale osseuse

Dans l'étude de phase 3 TMC114FD2HTX3001 menée chez des patients naïfs de traitement, les réductions de la densité minérale osseuse associées à Symtuza étaient nulles ou plus faibles

comparativement au DRV/COBI+F/TDF, telles que mesurées par analyse DXA de la hanche (variation en pourcentage des moyennes des moindres carrés : 0,17 % vs -2,69 %, $p < 0,001$) et du rachis lombaire (variation en pourcentage des moyennes des moindres carrés : -0,68 % vs -2,38 %, $p = 0,004$) après 48 semaines de traitement. Après 96 semaines de traitement par Symtuza, les pourcentages de variation de la densité minérale osseuse des hanches et de la colonne vertébrale (IC à 95 %) par rapport à l'inclusion étaient respectivement de -0,26 % (-0,96 ; 0,45) et -0,93 % (-1,82 ; -0,05).

Variations des mesures de la fonction rénale

Dans des études menées chez des patients naïfs de traitement, l'impact sur le débit de filtration glomérulaire estimé par la méthode de Cockcroft-Gault associé à Symtuza était plus faible comparativement au groupe contrôle (DRV/COBI+F/TDF).

Patients VIH-1 pré-traités

L'essai de phase 3 TMC114IFD3013 (EMERALD) a évalué l'efficacité de Symtuza chez des patients infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL). Les patients étaient virologiquement contrôlés depuis au moins 2 mois et n'avaient pas eu plus d'une élévation de la charge virale au-dessus de 50 copies d'ARN du VIH-1/mL au cours de l'année précédant l'inclusion. Les patients avaient été inclus dans l'étude s'ils avaient eu un précédent échec virologique sous traitement ARV ne contenant pas de darunavir. Les patients n'avaient aucun antécédent d'échec virologique sous traitement à base de darunavir, et si les génotypes antérieurs étaient disponibles, aucune mutation associée à une résistance au darunavir. Les patients étaient sous traitement ARV stable (depuis au moins 6 mois), composé d'un inhibiteur de protéase boosté [soit darunavir une fois par jour soit atazanavir (tous deux boosté par ritonavir ou cobicistat), soit lopinavir boosté par ritonavir] associé à emtricitabine et TDF. Soit ils changeaient de traitement pour Symtuza (N = 763) soit ils continuaient leur traitement (N = 378) (randomisation 2:1).

Les patients avaient un âge médian de 46 ans (intervalle de 19 à 78 ans), 82 % étaient des hommes, 75,5 % étaient caucasiens, 20,9 % étaient noirs et 2,3 % étaient asiatiques. La numération médiane des CD4+ à l'inclusion était de 628×10^6 cellules/mm³ (intervalle de 111 à $1\,921 \times 10^6$ cellules/mm³). Les résultats virologiques aux semaines 48 et 96 de l'essai EMERALD sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Résultats virologiques aux semaines 48 et 96 dans l'essai EMERALD			
	Semaine 48		Semaine 96*
	Symtuza N = 763	bPI+F/TDF N = 378	Symtuza N = 763
Rebond virologique ^a , défini par le protocole, cumulé %			
Taux de rebond virologique défini par le protocole	2,5 %	2,1 %	3,1 %
(IC à 95 %) ^b	(1,5 ; 3,9)	(0,9 ; 4,1)	(2,0 ; 4,6)
Différence de proportions	0,4 (IC à 95 % : -1,5 ; 2,2)		-
Résultats de l'analyse Snapshot FDA			
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	94,9 %	93,7 %	90,7 %
Échec virologique ^c	0,8 %	0,5 %	1,2 %
Différence entre les traitements ^d	0,3 (IC à 95 % : -0,7 ; 1,2)		-
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL	0,5 %	0,5 %	0,7 % ^f
Échec virologique - entraînant l'arrêt	0	0	0
Échec virologique - arrêt dû à d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL disponible	0,3 %	0	0,5 %
Aucune donnée virologique ^e	4,3 %	5,8 %	8,1 %
Motifs			
Arrêt de l'essai en raison d'un événement indésirable ou du décès	1,4 %	1,1 %	2,4 %
Arrêt de l'essai pour d'autres raisons	2,5 %	4,2 %	5,0 %
Données manquantes au cours de la fenêtre mais poursuite de l'essai	0,4 %	0,5 %	0,8 %

Rebond virologique, défini par le protocole, cumulé par sous-groupe, %			
Âge			
< 50 ans	13/507 (2,6 %)	7/252 (2,8 %)	18/507 (3,6 %)
≥ 50 ans	6/256 (2,3 %)	1/126 (0,8 %)	6/256 (2,3 %)
Sexe			
Hommes	14/623 (2,2 %)	7/313 (2,2 %)	20/623 (3,2 %)
Femmes	5/140 (3,6 %)	1/65 (1,5 %)	4/140 (2,9 %)
Ethnie			
Noirs	6/155 (3,9 %)	1/82 (1,2 %)	7/155 (4,5 %)
Non-noirs	13/597 (2,2 %)	7/293 (2,4 %)	17/597 (2,8 %)
Antécédents d'échec sous ARV			
0	16/647 (2,5 %)	8/325 (2,5 %)	19/647 (2,9 %)
≥ 1	3/116 (2,6 %)	0/53 (0 %)	5/116 (4,3 %)

^a 2 taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL consécutifs, ou en cas d'arrêt ou à la semaine 48/96 quel que soit le motif, 1 seul taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à partir de l'inclusion (inclus)

^b IC à 95 % bilatéral exact de Clopper-Pearson

^c Sont inclus les patients qui avaient un taux ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre semaine 48/96, les patients qui ont arrêté prématurément en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité, d'après l'évaluation de l'investigateur, les patients qui ont arrêté pour d'autres raisons qu'un événement indésirable, décès ou manque ou perte d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'arrêt.

^d D'après un test de MH ajusté en fonction de l'IPb à la sélection (ATV avec rtv ou COBI, DRV avec rtv ou COBI, LPV avec rtv)

^e Fenêtre de la semaine 48 : Jour 295 – Jour 378 ; Fenêtre de la semaine 96 : Jour 631 – Jour 714

^f Les valeurs de charge virale suivantes ont été observées pour ces sujets à la semaine 96 : 54 copies/mL, 78 copies/mL, 111 copies/mL, 152 copies/mL et 210 copies/mL.

* Aucune donnée de comparaison disponible au-delà de la semaine 48

Population pédiatrique

L'utilisation de Symtuza chez les patients adolescents naïfs d'ARV âgés de 12 ans à < 18 ans et pesant au moins 40 kg est étayée par deux essais menés chez des patients pédiatriques infectés par le VIH-1 (TMC114-C230 et GS-US-292-0106). Pour plus d'informations, voir l'information produit du darunavir et de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide.

Un essai de phase 2 en ouvert (TMC114-C230) a été réalisé afin d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité, la tolérance et l'efficacité du darunavir associé à une faible dose de ritonavir chez 12 patients pédiatriques infectés par le VIH-1, naïfs d'ARV, âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg. Ces patients ont reçu darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux. La réponse virologique était définie par une diminution de la charge virale (taux plasmatique d'ARN du VIH-1) d'au moins 1,0 log₁₀ par rapport à l'inclusion (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Résultat virologique chez des adolescents <i>naïfs</i> d'ARV à la semaine 48 (algorithme TLOVR)	
TMC114-C230	
Résultat à la Semaine 48	Darunavir/ritonavir (N = 12)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL ^a	83.3% (10)
Pourcentage de variation médiane des CD4+ par rapport à l'inclusion	14
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion ^b	221
Diminution de la charge virale plasmatique ≥ 1,0 log ₁₀ par rapport à l'inclusion	100%

^a Imputations selon l'algorithme TLOVR.

^b imputation selon laquelle les patients qui ne terminent pas l'essai sont considérés comme des échecs : les patients qui ont quitté l'essai prématurément sont imputés avec une variation égale à 0.

L'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide ont été évaluées dans l'étude GS-US-292-0106, en ouvert menée chez 50 adolescents infectés par le VIH-1, naïfs de traitement qui ont reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide (10 mg) en association

avec l'élvitégravir et le cobicistat sous forme de comprimé à doses fixes. Les patients avaient un âge médian de 15 ans (intervalle : 12 à 17 ans) ; 56% étaient de sexe féminin ; 12% étaient asiatiques et 88% étaient noirs. A l'inclusion, le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de $4,7 \log_{10}$ copies/mL, le taux médian de CD4+ était de 456 cellules/mm³ (intervalle : 95 à 1 110) et le % médian de CD4+ était de 23% (intervalle : 7 à 45%). Globalement, 22% des patients présentaient à l'inclusion un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 > 100 000 copies/mL. À la semaine 48, 92% (46/50) ont atteint un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, soit un taux de réponse similaire à ceux observés lors des études menées chez des adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. L'augmentation moyenne du taux de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 224 cellules/mm³. Il n'a été détecté aucune émergence de résistance à l'association E/C/F/TAF (élvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide) jusqu'à la semaine 48.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Symtuza dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité de l'ensemble des composants de Symtuza a été comparable à celle du darunavir 800 mg, du cobicistat 150 mg et de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide 200/10 mg co-administrés sous formulations distinctes ; la bioéquivalence a été établie après administration d'une dose unique avec de la nourriture chez des sujets sains (N = 96).

Absorption

La biodisponibilité absolue d'une dose unique de 600 mg de darunavir seul a été d'environ 37% et elle a augmenté jusqu'à environ 82% en présence de 100 mg de ritonavir deux fois par jour. La biodisponibilité absolue de l'emtricitabine en gélule à 200 mg a été de 93%.

Tous les composants ont été rapidement absorbés après administration orale de Symtuza chez des sujets sains. Les concentrations plasmatiques maximales du darunavir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide ont été atteintes respectivement 4,00 ; 4,00 ; 2,00 et 1,50 heures après administration. La biodisponibilité des composants de Symtuza n'a pas été modifiée après administration orale du comprimé fractionné en comparaison à une administration du comprimé avalé en entier.

L'exposition au darunavir et au cobicistat administrés avec Symtuza a été respectivement 30% à 45% plus faible et 16% à 29% plus faible en cas de prise à jeun par comparaison avec une prise avec de la nourriture. S'agissant de l'emtricitabine, la C_{max} a été 1,26 fois plus élevée lors d'une prise à jeun, tandis que l'aire sous la courbe (ASC) a été comparable à jeun et avec de la nourriture. S'agissant du ténofovir alafénamide, la C_{max} a été 1,82 fois plus élevée lors d'une prise à jeun, tandis que l'ASC a été 20% plus faible en cas de prise à jeun par comparaison avec une prise avec de la nourriture. Les comprimés de Symtuza doivent être pris avec de la nourriture. La nature des aliments ne modifie pas l'exposition à Symtuza.

Distribution

Darunavir

Le darunavir est lié à environ 95% aux protéines plasmatiques. Le darunavir se lie principalement à l' α_1 -glycoprotéine acide plasmatique.

Après administration intraveineuse, le volume de distribution du darunavir seul a été de $88,1 \pm 59,0$ L (moyenne $\pm$ ET), et a augmenté à $131 \pm 49,9$ L (moyenne $\pm$ ET) en présence de 100 mg de ritonavir, deux fois par jour.

Cobicistat

Le cobicistat est lié à 97-98% aux protéines plasmatiques humaines et le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament a été d'environ 2.

Emtricitabine

La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été inférieure à 4% et indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02 - 200 µg/mL. À la concentration plasmatique maximale, le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était d'environ 1,0 et le rapport moyen entre les concentrations séminale et plasmatique du médicament était d'environ 4,0.

Ténofovir alafénamide

La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7% et est indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,01 - 25 µg/mL. La liaison *ex vivo* du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons recueillis au cours des essais cliniques a été d'environ 80%.

Biotransformation

Darunavir

Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains indiquent que le darunavir subit principalement un métabolisme oxydatif. Le darunavir est métabolisé de façon importante par le système enzymatique du cytochrome au niveau hépatique et presque exclusivement par l'iso-enzyme CYP3A4. Un essai chez le volontaire sain avec du darunavir marqué au ¹⁴C a montré que la majorité de la radioactivité plasmatique après une dose unique de 400/100 mg de darunavir associé au ritonavir était due à la substance active mère. Au moins trois métabolites oxydatifs du darunavir ont été identifiés chez les humains; tous ont montré une activité au moins 10 fois inférieure à celle du darunavir sur le virus VIH de type sauvage.

Cobicistat

Le cobicistat est métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A (voie majeure) et le CYP2D6 (voie mineure) et ne subit pas de glucuroconjugaison. Après administration orale de [¹⁴C]-cobicistat, 99% de la radioactivité circulante dans le plasma correspondaient au cobicistat sous forme inchangée. De faibles taux de métabolites sont observés dans les urines et les fèces et ceux-ci ne contribuent pas à l'activité inhibitrice du cobicistat sur le CYP3A.

Emtricitabine

Des études *in vitro* indiquent que l'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes du CYP humain. Après administration de [¹⁴C]-emtricitabine, la dose d'emtricitabine a été totalement retrouvée dans les urines (environ 86%) et les fèces (environ 14%). Treize pour cent de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites putatifs. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9% de la dose) et la conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4% de la dose). Aucun autre métabolite n'a pu être identifié.

Ténofovir alafénamide

Le métabolisme est une voie d'élimination majeure pour le ténofovir alafénamide chez l'Homme, représentant > 80% d'une dose orale. Les études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite majeur) par la cathepsine A dans les CMSP (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages, et par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes. *In vivo*, le ténofovir alafénamide est hydrolysé au sein des cellules pour former le ténofovir (métabolite majeur), lequel est phosphorylé pour former le métabolite actif, le ténofovir diphosphate.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas métabolisé par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP2D6. Le ténofovir alafénamide est métabolisé de façon minime par le CYP3A4. Lors de sa co-administration avec l'éfavirenz, un inducteur modéré du CYP3A, l'exposition au ténofovir alafénamide n'a pas été significativement modifiée. Après administration de ténofovir alafénamide, la radioactivité [¹⁴C] dans le plasma a présenté un profil dépendant du temps, le ténofovir alafénamide ayant été l'espèce la plus abondante retrouvée au cours des premières heures et l'acide urique par la suite.

Élimination

Darunavir

Après une dose de 400/100 mg de [¹⁴C]-darunavir associé au ritonavir, environ 79,5% et 13,9% de la dose de [¹⁴C]-darunavir administrée ont été retrouvés respectivement dans les fèces et dans l'urine. Le darunavir inchangé n'a été retrouvé qu'à environ 41,2% et 7,7% de la dose administrée respectivement dans les fèces et dans l'urine.

La clairance intraveineuse du darunavir seul (150 mg) et en présence de ritonavir à faible dose (100 mg) a été respectivement de 32,8 L/h et 5,9 L/h. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique médiane du darunavir après l'administration de Symtuza est de 5,5 heures.

Cobicistat

Après administration orale de [¹⁴C]-cobicistat, 86% de la dose ont été retrouvés dans les fèces et 8,2%, dans les urines. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique médiane du cobicistat après l'administration de Symtuza est de 3,6 heures.

Emtricitabine

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86%) et les fèces (environ 14%). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 mL/min. Après administration orale de Symtuza, la demi-vie médiane d'élimination de l'emtricitabine est de 17,2 heures.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est principalement éliminé après métabolisation en ténofovir. La demi-vie d'élimination terminale médiane du ténofovir alafénamide après administration de Symtuza a été de 0,3 heure. Le ténofovir est éliminé de l'organisme par les reins à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie plasmatique médiane du ténofovir est d'environ 32 heures. L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide intact est une voie mineure, moins de 1% de la dose étant éliminée dans les urines. Le métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate, a une demi-vie de 150 à 180 heures dans les CMSP.

Populations particulières

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de Symtuza n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques. Cependant, des données pharmacocinétiques sont disponibles pour les différents composants de Symtuza et elles indiquent que des doses de 800 mg de darunavir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide aboutissent à des expositions similaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg.

Sujets âgés

Les informations de pharmacocinétique disponibles chez les sujets âgés (âge ≥ 65 ans) pour Symtuza et chacun de ses composants sont limitées.

L'analyse des données de pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VIH (n = 12, âge ≥ 65 ans) a montré que le profil pharmacocinétique du darunavir ne varie pas de façon sensible dans la tranche d'âge de 18 à 75 ans (voir rubrique 4.4).

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente liée à l'âge n'a été identifiée pour le cobicistat, l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide dans la tranche d'âge ≤ 65 ans.

Sexe

L'analyse des données de pharmacocinétique de population a montré une exposition au darunavir légèrement supérieure (16,8%) chez les femmes infectées par le VIH-1 par rapport aux hommes. Cette différence n'est pas cliniquement significative.

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative liée au sexe n'a été identifiée pour le cobicistat, l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide.

Insuffisance rénale

Symtuza n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des données pharmacocinétiques sont disponibles pour les composants de Symtuza (pris individuellement).

Darunavir

Les résultats d'une étude du bilan massique avec le [^{14}C]-darunavir associé au ritonavir ont montré qu'environ 7,7% de la dose de darunavir administrée est éliminée dans les urines sous forme inchangée.

Bien que le darunavir n'ait pas été étudié chez les patients insuffisants rénaux, l'analyse des données de pharmacocinétique de population a montré que le profil pharmacocinétique du darunavir n'était pas modifié de façon significative chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe_{CG} entre 30 et 60 mL/min, n = 20) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Cobicistat

Une étude sur la pharmacocinétique du cobicistat a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe_{CG} inférieur à 30 mL/min). Aucune différence significative concernant la pharmacocinétique du cobicistat n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance rénale sévère et les sujets sains, ce qui est cohérent avec la faible clairance rénale du cobicistat.

Emtricitabine

L'exposition systémique moyenne à l'emtricitabine a été plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe_{CG} < 30 mL/min) (33,7 µg•h/mL) que chez les sujets ayant une fonction rénale normale (11,8 µg•h/mL).

Ténofovir alafénamide

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou du ténofovir entre les sujets sains et les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe_{CG} > 15 mais < 30 mL/min) lors des études sur le ténofovir alafénamide. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible concernant le ténofovir alafénamide chez les patients présentant un DFGe_{CG} < 15 mL/min.

Insuffisance hépatique

Symtuza n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Des données pharmacocinétiques sont disponibles pour les composants de Symtuza (pris individuellement).

Darunavir

Le darunavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Dans une étude évaluant des doses multiples de darunavir/ritonavir (600/100 mg) deux fois par jour, il a été démontré que les concentrations plasmatiques totales du darunavir chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A, n = 8) et modérée (Child-Pugh classe B, n = 8) étaient comparables à celles observées chez des sujets sains. Cependant, les concentrations de darunavir libre étaient augmentées environ de 55% (Child-Pugh classe A) et de 100% (Child-Pugh classe B). La signification clinique de cette augmentation n'est pas connue. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du darunavir n'a pas été étudié (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Cobicistat

Le cobicistat est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Une étude sur la pharmacocinétique du cobicistat a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B). Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique du cobicistat n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) sur la pharmacocinétique du cobicistat n'a pas été étudié.

Emtricitabine

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ; cependant, comme l'emtricitabine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques de manière significative, l'impact de l'insuffisance hépatique devrait être limité.

Tenofovir alafénamide

Il n'a pas été observé de modifications cliniquement pertinentes de la pharmacocinétique du ténofovir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les effets de l'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) sur la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide n'ont pas été étudiés.

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C

Les données pharmacocinétiques des essais cliniques sont insuffisantes pour déterminer l'effet de l'infection par le virus de l'hépatite B et/ou C sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir, du cobicistat, de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Grossesse et période post-partum

Le traitement par darunavir/cobicistat 800/150 mg, une fois par jour, pendant la grossesse entraîne une faible exposition au darunavir (voir Tableau 8). Chez les femmes recevant darunavir/cobicistat pendant le deuxième trimestre de grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C_{max} , de l'ASC_{24h} et de la C_{min} en darunavir total étaient respectivement 49%, 56% et 92% plus basses par rapport à la période post-partum ; pendant le troisième trimestre de grossesse, les valeurs de la C_{max} , de l'ASC_{24h} et de la C_{min} en darunavir total étaient respectivement 37%, 50% et 89% plus basses par rapport à la période post-partum. La fraction libre était également considérablement réduite, avec notamment des réductions d'environ 90% de la C_{min} . La principale cause de ces faibles expositions est une réduction importante de l'exposition au cobicistat résultant de l'induction enzymatique associée à la grossesse (voir ci-dessous).

Tableau 8

Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après une administration de darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant le deuxième trimestre de grossesse, le troisième trimestre de grossesse et la période post-partum			
Pharmacocinétique du darunavir total (moyenne ± ET)	Deuxième trimestre de grossesse (n=7)	Troisième trimestre de grossesse (n=6)	Période post-partum (6-12 semaines) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
ASC _{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

L'exposition au cobicistat était plus faible pendant la grossesse, ce qui pourrait conduire à un effet booster du darunavir suboptimal. Au cours du deuxième trimestre de la grossesse, les valeurs de la C_{max} , de l'ASC_{24h} et de la C_{min} en cobicistat étaient respectivement 50%, 63% et 83% plus basses par rapport à la période post-partum. Au cours du troisième trimestre de la grossesse, les valeurs de la C_{max} , de l'ASC_{24h} et de la C_{min} en cobicistat étaient respectivement 27%, 49% et 83% plus basses par rapport à la période post-partum.

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide durant la grossesse.

5.3 Données de sécurité préclinique

Darunavir

Les données non cliniques sur le darunavir issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme. Le darunavir n'a aucun effet sur la fertilité ni sur le développement

embryonnaire précoce et ne présente aucun potentiel tératogène, à des niveaux d'exposition inférieurs à ceux de la posologie recommandée chez l'Homme.

Chez les jeunes rats ayant reçu du darunavir jusqu'à l'âge de 23 à 26 jours (correspondant à un âge de moins de 2 ans chez l'être humain), une mortalité accrue a été observée, avec des convulsions chez certains animaux. Ces résultats ont été imputés à l'immaturité des enzymes hépatiques et de la barrière hémato-encéphalique. En raison des incertitudes concernant le rythme de développement de la barrière hémato-encéphalique et des enzymes hépatiques chez l'être humain, Symtuza ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans.

Cobicistat

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et le lapin lors des études de toxicité sur le développement. Chez le rat, des modifications de l'ossification au niveau de la colonne vertébrale et des sternèbres des fœtus se sont produites à une dose ayant engendré une toxicité maternelle significative.

Des études *ex vivo* menées chez le lapin et des études *in vivo* menées chez le chien suggèrent que le cobicistat présente un faible potentiel de prolongation de l'intervalle QT et qu'il peut prolonger légèrement l'intervalle PR et provoquer une réduction de la fonction ventriculaire gauche à des concentrations moyennes au moins 10 fois supérieures à l'exposition obtenue chez l'Homme pour la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

Une étude de cancérogénicité à long terme du cobicistat chez le rat a révélé un potentiel tumorigène spécifique à cette espèce qui est considéré sans pertinence pour l'Homme. Une étude de cancérogénicité à long terme chez la souris n'a révélé aucun potentiel cancérogène.

Emtricitabine

Les données non cliniques sur l'emtricitabine issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

L'emtricitabine a montré un faible potentiel cancérogène chez la souris et le rat.

Ténofovir alafénamide

Les études non cliniques effectuées avec le ténofovir alafénamide chez le rat et le chien ont révélé que les os et les reins étaient les principaux organes cibles de toxicité. La toxicité osseuse a été observée sous la forme d'une réduction de la densité minérale osseuse chez le rat et le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir au moins quatre fois supérieurs à ceux attendus après l'administration de Symtuza. Une infiltration minime des histiocytes a été observée au niveau des yeux chez le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir alafénamide et au ténofovir environ 15 et 40 fois supérieurs, respectivement, à ceux attendus après l'administration de Symtuza.

Le ténofovir alafénamide n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles.

Étant donné que l'exposition au ténofovir chez le rat et la souris est plus faible après l'administration de ténofovir alafénamide par comparaison avec le ténofovir disoproxil, les études de carcinogénicité et une étude péri- et post-natale chez le rat ont été réalisées uniquement avec le ténofovir disoproxil. Les études conventionnelles de cancérogenèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur les paramètres relatifs à la gestation ou au fœtus.

Toutefois, le ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans une étude de toxicité péri- et post-natale à des doses toxiques pour la mère.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre

Enrobage du comprimé

Macrogol 4 000
Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans
Après première ouverture : 6 semaines

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine avec le dessicant à l'intérieur du flacon afin de protéger les comprimés de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Les comprimés peuvent être conservés hors de l'emballage d'origine jusqu'à 7 jours et doivent être jetés après cette période s'ils n'ont pas été pris. Les comprimés conservés hors de l'emballage d'origine ne doivent pas être remis dans l'emballage.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) comprenant un dessicant de gel de silice (contenu dans un sachet ou dans une capsule), avec bouchon de sécurité enfant à vis en polypropylène.

Chaque flacon contient 30 comprimés.
Présentation par boîte d'un flacon ou de trois flacons.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1225/001 - 30 comprimés pelliculés

EU/1/17/1225/002 - 90 comprimés pelliculés (3 x 30)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 septembre 2017

Date du dernier renouvellement : 24 mai 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen, Borgo San Michele

04100

Latina

Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimés pelliculés
darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 800 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate), 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide (sous forme de fumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés.

90 comprimés pelliculés (3 flacons contenant chacun 30 comprimés).

Les flacons ne doivent pas être délivrés séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Ne pas utiliser au-delà de 6 semaines après la première ouverture du flacon.

Date d'ouverture : _____

Date d'élimination : _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. La conservation à l'extérieur de l'emballage d'origine est possible jusqu'à 7 jours.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1225/001 - 30 comprimés pelliculés
EU/1/17/1225/002 - 90 comprimés pelliculés (3 x 30)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

symtuza

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ETIQUETTE FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimés
darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 800 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate), 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide (sous forme de fumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés.
90 comprimés pelliculés (3 flacons contenant chacun 30 comprimés).
Les flacons ne doivent pas être délivrés séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. La conservation à l'extérieur de l'emballage d'origine est possible jusqu'à 7 jours.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1225/001 - 30 comprimés pelliculés
EU/1/17/1225/002 - 90 comprimés pelliculés (3 x 30)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg – comprimés pelliculés darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Symtuza et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Symtuza
3. Comment prendre Symtuza
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Symtuza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Symtuza et dans quels cas est-il utilisé

Symtuza est un médicament antirétroviral utilisé pour traiter les infections par le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1). Il est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg.

Symtuza contient quatre substances actives :

- le darunavir, un médicament anti-VIH de la classe des inhibiteurs de protéase ;
- le cobicistat, un booster (potentialisateur) du darunavir ;
- l'emtricitabine, un médicament anti-VIH de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ;
- le ténofovir alafénamide, un médicament anti-VIH de la classe des inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse.

Symtuza diminue la quantité de VIH-1 dans votre corps, ce qui améliorera votre système immunitaire (les défenses naturelles de votre corps) et diminuera le risque de développer des maladies liées à l'infection par le VIH mais Symtuza ne guérit pas l'infection par le VIH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Symtuza

Ne prenez jamais Symtuza :

- si vous êtes **allergique** (hypersensible) au darunavir, au cobicistat, à l'emtricitabine, au ténofovir alafénamide, ou à l'un des autres composants contenus dans Symtuza (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez des **troubles hépatiques sévères**. Demandez à votre médecin si vous n'êtes pas sûr de la gravité de votre maladie hépatique. Des examens complémentaires peuvent être nécessaires.

Parlez à votre médecin de **tous** les médicaments que vous prenez, y compris des médicaments par voie orale, inhalés, injectés ou appliqués sur la peau.

Ne pas associer Symtuza avec l'un des médicaments suivants

Si vous prenez un de ces médicaments, demandez à votre médecin de vous en prescrire un autre.

Médicament	Indication du médicament
<i>Alfuzosine</i>	pour traiter l'hypertrophie de la prostate
<i>Amiodarone, dronedarone, ivabradine, quinidine ou ranolazine</i>	pour traiter certains troubles cardiaques, par exemple, rythme cardiaque anormal
<i>Carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne</i>	pour prévenir les crises d'épilepsie
<i>Colchicine</i> (si vous avez des troubles rénaux/hépatiques)	pour traiter la goutte
<i>L'association lopinavir/ritonavir</i>	Médicament anti-VIH
<i>Rifampicine</i>	pour traiter certaines infections telles que la tuberculose
<i>Pimozide, lurasidone, quétiapine ou sertindole</i>	pour traiter des troubles psychiatriques
<i>Alcaloïdes de l'ergot de seigle tels que ergotamine, dihydroergotamine, ergométrine et méthylergonovine</i>	pour traiter les céphalées migraineuses
<i>Millepertuis (Hypericum perforatum)</i>	produit à base de plantes pour traiter la dépression
<i>Elbasvir/grazoprévir</i>	pour traiter l'infection par l'hépatite C
<i>Lovastatine, simvastatine et lomitapide</i>	pour abaisser les taux de cholestérol
<i>Triazolam ou midazolam</i> (par la bouche)	pour faciliter le sommeil et/ou combattre l'anxiété
<i>Sildénafil</i>	pour traiter un trouble cardiaque et pulmonaire, appelé hypertension artérielle pulmonaire. Il existe d'autres utilisations du sildénafil. Voir rubrique « Autres médicaments et Symtuza ».
<i>Avanafil</i>	pour traiter les troubles de l'érection
<i>Ticagrelor</i>	pour aider à arrêter l'agrégation des plaquettes chez les patients avec un antécédent de crise cardiaque
<i>Naloxegol</i>	pour traiter la constipation induite par les opioïdes
<i>Dapoxétine</i>	pour traiter l'éjaculation précoce
<i>Dompéridone</i>	pour traiter les nausées et vomissements

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Symtuza.

Les patients traités par Symtuza peuvent encore développer des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Vous devez être suivi(e) régulièrement par votre médecin.

Les personnes prenant Symtuza peuvent développer une éruption cutanée. L'éruption cutanée peut parfois devenir sévère ou potentiellement engager le pronostic vital. Veuillez contacter votre médecin dès que vous développez une éruption cutanée.

On ne peut exclure que vous développiez éventuellement des problèmes rénaux si vous prenez Symtuza sur le long terme.

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Symtuza. Informez immédiatement votre médecin si ceci s'applique à vous :

- Si vous avez eu **une maladie du foie**, y compris une hépatite B ou C. Votre médecin pourra évaluer la gravité de votre maladie du foie avant de décider si vous pouvez prendre Symtuza.
- Si vous avez une **hépatite B**, votre maladie du foie peut s'aggraver après l'arrêt de Symtuza. Il est important de ne pas arrêter la prise de Symtuza sans en parler avec votre médecin

- Si vous avez eu une **maladie des reins**, ou si des tests ont montré des problèmes rénaux, avant ou pendant le traitement. Avant de commencer le traitement et pendant le traitement par Symtuza, votre médecin peut avoir besoin de vous prescrire des tests sanguins pour surveiller le fonctionnement de vos reins. Votre médecin évaluera si Symtuza est le bon médicament pour vous.
- Si vous avez du **diabète**. Symtuza est susceptible d'augmenter les taux de sucre dans le sang.
- Si vous ressentez un **symptôme d'infection** (par exemple ganglions lymphatiques gonflés et fièvre). Chez certains patients ayant un stade avancé d'infection par le VIH et qui ont eu des infections inhabituelles dues à la faiblesse du système immunitaire (infection opportuniste), des signes et des symptômes d'inflammation provenant d'infections précédentes peuvent survenir peu de temps après le début du traitement du VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire de l'organisme, lui permettant de combattre les infections qui peuvent être présentes sans symptôme évident.
- Si vous remarquez des symptômes tels qu'une faiblesse musculaire, une faiblesse qui commence au niveau des mains et des pieds et qui se propage jusqu'au tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, parlez-en immédiatement à votre médecin. En plus des infections opportunistes, des **maladies auto-immunes** (lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début du traitement contre l'infection par le VIH, du fait d'une amélioration de la réponse immunitaire de l'organisme. Des affections auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement
- Si vous êtes **hémophile**. Symtuza est susceptible d'augmenter le risque de saignement.
- Si vous êtes **allergique aux sulfamides** (par exemple, les médicaments utilisés pour traiter certaines infections).
- Si vous constatez des **problèmes musculaires ou osseux**. Certains patients qui prennent des médicaments contre le VIH peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (lésions osseuses dues à la perte de la vascularisation de l'os). Ceci est plus susceptible d'arriver lorsque le traitement du VIH est prolongé, le système immunitaire plus gravement atteint, en cas de surpoids, ou avec la consommation d'alcool ou l'utilisation de médicaments appelés corticostéroïdes. Les signes d'ostéonécrose sont des raideurs articulaires, des gênes et douleurs (particulièrement de la hanche, des genoux et des épaules) et des mouvements difficiles. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

Personnes âgées

Symtuza a seulement été utilisé chez un nombre limité de patients âgés de 65 ans ou plus. Si vous appartenez à cette tranche d'âge, veuillez discuter avec votre médecin de la possibilité d'utiliser Symtuza.

Enfants et adolescents

Symtuza ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans, ou pesant moins de 40 kg, car il n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 12 ans.

Autres médicaments et Symtuza

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il y a des médicaments que **vous ne devez pas associer** à Symtuza. Ils sont mentionnés ci-dessus sous le titre « **Ne pas associer Symtuza avec l'un des médicaments suivants** ».

Symtuza ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments antiviraux qui contiennent un booster ou d'autres antiviraux qui nécessitent l'utilisation d'un booster. Dans certains cas, il peut être nécessaire de modifier la dose des autres médicaments. Par conséquent, vous devez toujours informer votre médecin si vous prenez d'autres médicaments anti-VIH et suivre attentivement les instructions de votre médecin concernant les médicaments qui peuvent être associés.

Vous ne devez également pas prendre Symtuza avec des médicaments contenant du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate, phosphate ou succinate, par exemple), de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil, ou des médicaments nécessitant un effet booster avec le ritonavir ou le cobicistat.

Les effets de Symtuza pourraient être diminués si vous prenez l'un des médicaments suivants.

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- *Bosentan* (pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire)
- *Dexaméthasone* (en injection) (un corticostéroïde)
- *Rifapentine, rifabutine* (pour traiter les infections bactériennes)
- *Oxcarbazépine* (pour prévenir les crises d'épilepsie).

Les effets des autres médicaments pourraient être modifiés si vous prenez Symtuza et votre médecin pourrait vouloir faire des examens sanguins supplémentaires. Prévenez votre médecin si vous prenez :

- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, félodipine, flécaïnide, mexilétine, nicardipine, nifédipine, propafénone, lidocaïne, vérapamil* (pour traiter les maladies cardiaques), l'effet thérapeutique ou les effets indésirables de ces médicaments pouvant être augmenté(s).
- *Bosentan* (pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire)
- *Apixaban, dabigatran éxilate, édoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel* (pour diminuer la coagulation sanguine), l'effet thérapeutique ou les effets indésirables de ces médicaments pouvant être altéré(s).
- *Clonazépam* (pour prévenir les crises d'épilepsie).
- Des contraceptifs hormonaux à base d'*œstrogènes* et des traitements hormonaux de substitution. Symtuza est susceptible de diminuer leur efficacité. Quand ils sont utilisés pour la contraception, des méthodes contraceptives non hormonales sont recommandées.
- *Éthinylestradiol/drospirénone*. Symtuza pourrait augmenter le risque d'élévation du taux de potassium par la drospirénone.
- *Corticostéroïdes, y compris la bétaméthasone, budésonide, fluticasone, mométasone, prednisone, triamcinolone*. Ces médicaments sont utilisés pour traiter les allergies, l'asthme, les maladies inflammatoires de l'intestin, les affections inflammatoires de la peau, des yeux, des articulations et des muscles et d'autres affections inflammatoires. Ces médicaments sont généralement pris par voie orale, inhalés, injectés ou appliqués sur la peau. Si des alternatives ne peuvent être utilisées, ce médicament ne peut être utilisé qu'après une évaluation médicale et sous étroite surveillance par votre médecin afin de détecter d'éventuels effets secondaires des corticostéroïdes.
- *Buprénorphine/naloxone, méthadone* (traitements de substitution des pharmacodépendances aux opioïdes)
- *Salmétérol* (médicament pour traiter l'asthme)
- *Artémether/luméfantrine* (association de médicaments pour traiter le paludisme)
- *Dasatinib, irinotécan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (médicaments anticancéreux)
- *Sildénafil, tadalafil, vardénafil* (pour les troubles de l'érection ou pour traiter les troubles cardiaques et pulmonaires appelés hypertension artérielle pulmonaire)
- *Glécaprévir/pibrentasvir* (pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C).
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (pour traiter la douleur)
- *Fésotérodine, solifénacine* (pour traiter les troubles urologiques).

Votre médecin peut vouloir effectuer des analyses complémentaires et la dose des autres médicaments peut devoir être modifiée, leur effet thérapeutique ou leurs effets indésirables ainsi que ceux de Symtuza pouvant être modifiés quand ils sont associés. Prévenez votre médecin si vous prenez :

- *Dabigatran éxilate, edoxaban, warfarin* (pour réduire la coagulation du sang)
- *Alfentanil* (analgésique injectable, puissant et à action rapide utilisé dans les interventions chirurgicales)
- *Carvédilol, métoprolol, timolol* (pour les maladies cardiaques)
- *Digoxine* (pour traiter certains troubles cardiaques)
- *Clarithromycine* (antibiotique)
- *Clotrimazole, fluconazole, isavuconazole, itraconazole, posaconazole* (utilisés pour le traitement des infections fongiques). Le *voriconazole* ne doit être pris qu'après évaluation médicale.

- *Atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine* (pour diminuer les taux de cholestérol). Le risque de lésions musculaires peut augmenter. Votre médecin évaluera quel traitement abaissant le cholestérol est le plus adapté à votre situation.
- *Rifabutine* (contre les infections bactériennes)
- *Tadalafil, sildénafil, vardénafil* (contre les troubles de l'érection ou l'hypertension artérielle pulmonaire)
- *Amitriptyline, désipramine, imipramine, nortriptyline, paroxétine, sertraline, trazodone* (pour traiter la dépression et l'anxiété)
- *Perphénazine, rispéridone, thioridazine* (médicaments pour les troubles psychiatriques)
- *Ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus* (pour inhiber votre système immunitaire), l'effet thérapeutique ou les effets indésirables de ces médicaments pouvant être augmenté(s).
- *Colchicine* (pour traiter la goutte). Si vous avez une maladie des reins ou du foie, voir la rubrique « **Ne pas associer Symtuza avec l'un des médicaments suivants** ».
- *Buspirone, clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, zolpidem, midazolam* lorsqu'il est utilisé en injection (médicaments pour traiter les troubles du sommeil ou l'anxiété)
- *Metformine* (pour traiter le diabète de type 2)

Cette liste de médicaments n'est **pas** complète. Prévenez votre médecin de **tous** les médicaments que vous prenez.

Grossesse et allaitement

Prévenez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Les femmes enceintes ne devraient pas prendre Symtuza.

En raison des effets indésirables possibles chez les nourrissons allaités, les femmes recevant Symtuza ne doivent pas allaiter.

L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH car cette infection peut être transmise au bébé via le lait maternel. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez en discuter avec votre médecin dès que possible.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Symtuza peut entraîner des sensations de vertige. Ne pas utiliser de machine ou ne pas conduire de véhicule en cas de sensation de vertige après la prise de Symtuza.

Symtuza contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Symtuza

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pensant au moins 40 kg, est d'un comprimé par jour, avec de la nourriture.

Vous devez prendre Symtuza tous les jours et toujours **avec de la nourriture**. Vous devez avoir pris un repas ou une collation 30 minutes avant de prendre Symtuza. Le type de nourriture n'a pas d'importance.

- Le comprimé ne doit pas être écrasé, mais avalé en entier. Le comprimé peut être pris avec une boisson telle que de l'eau, du lait ou toute autre boisson nutritionnelle. Prenez Symtuza approximativement à la même heure chaque jour.

Ouverture du bouchon sécurité enfant



Le flacon plastique comporte un bouchon sécurité enfant et doit être ouvert de la façon suivante :

- Appuyez sur le bouchon à vis en plastique en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- Retirez le bouchon dévissé.

Si vous avez pris plus de Symtuza que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou le service d'urgence le plus proche pour demander conseil. Gardez le flacon avec vous de manière à pouvoir montrer ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Symtuza

Il est important de ne pas oublier de dose de Symtuza.

Si vous oubliez de prendre une dose :

- **Si vous vous en rendez compte dans les 12 heures** après l'heure de prise habituelle de Symtuza, prenez un comprimé dès que possible avec de la nourriture. Ensuite, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- **Si vous vous en rendez compte plus de 12 heures** après l'heure de prise habituelle de Symtuza, ne prenez pas la dose oubliée et prenez les doses suivantes avec de la nourriture à l'heure prévue. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous vomissez dans l'heure suivant la prise du médicament, une autre dose de Symtuza doit être prise avec de la nourriture dès que possible. Si vous vomissez plus d'1 heure après la prise du médicament, vous n'avez pas besoin de prendre une autre dose de Symtuza avant l'horaire habituel de la prise suivante.

Contactez votre médecin en cas de doute sur ce que vous devez faire si vous avez oublié de prendre une dose ou si vous avez vomis.

N'arrêtez pas de prendre Symtuza sans en parler préalablement avec votre médecin.

Il est possible que vous vous sentiez mieux après administration des médicaments contre le VIH. Même si vous vous sentez mieux, n'arrêtez pas de prendre Symtuza. Parlez-en d'abord à votre médecin.

Si vous commencez à manquer de Symtuza, rapprochez-vous de votre médecin ou de votre pharmacien pour renouveler votre traitement. Cela est très important car la quantité de virus peut commencer à augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même peu de temps. Par la suite, il pourrait même devenir plus difficile de traiter la maladie.

Si vous avez à la fois une infection par le VIH et une hépatite B, il est très important que vous n'arrêtiez pas de prendre Symtuza sans en parler avant avec votre médecin. Il se peut que vous deviez faire des analyses de sang pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par Symtuza. Chez certains patients souffrant d'une maladie du foie à un stade avancé ou de cirrhose, l'arrêt du traitement pourrait entraîner une aggravation de l'hépatite, ce qui peut être fatal.

Informez immédiatement votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez remarquer après l'arrêt du traitement, en particulier les symptômes que vous associez à l'hépatite B.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez votre médecin si vous ressentez un des effets indésirables suivants.

Des troubles hépatiques pouvant occasionnellement être sévères ont été rapportés. Votre médecin vous prescrira des examens sanguins avant que vous ne commenciez le traitement par Symtuza. Si vous souffrez d'une hépatite chronique B ou C, votre médecin devra vérifier votre bilan sanguin plus souvent car vous avez plus de risque de développer des maladies du foie. Discutez avec votre médecin des signes et des symptômes des maladies du foie. Il peut s'agir d'un jaunissement de la peau ou du blanc de vos yeux, d'urines foncées (de la couleur du thé), de selles peu colorées (défécations), de nausées, de vomissements, de perte d'appétit ou de douleur, de courbature, ou de douleur et gêne au côté droit sous les côtes.

Les éruptions cutanées peuvent toucher plus de 1 patient sur 10 recevant Symtuza. Bien que la plupart des éruptions cutanées soient de faible intensité et disparaissent au bout d'un moment lors de la poursuite du traitement, une éruption cutanée peut occasionnellement être sévère ou potentiellement mettre la vie en danger. Il est important de parler à votre médecin si vous développez une éruption cutanée. Votre médecin vous expliquera comment gérer vos symptômes ou vous indiquera si vous devez arrêter de prendre Symtuza.

Les autres effets indésirables sévères qui ont été observés chez un maximum de 1 patient sur 10 sont le diabète, l'augmentation des taux de graisses dans le sang et les symptômes d'infection. Une inflammation du pancréas (pancréatite) a été signalée chez un maximum de 1 patient sur 100.

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête
- diarrhée
- éruptions cutanées

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- faible taux de globules rouges (anémie)
- réactions allergiques telles que éruption cutanée (urticaire), démangeaisons
- perte d'appétit (anorexie)
- rêves anormaux
- vomissements, douleur ou gonflement abdominal, indigestion, flatulence (gaz)
- résultats anormaux de tests sanguins tels que certaines analyses des reins. Votre médecin vous les expliquera.
- sensations vertigineuses
- douleurs articulaires
- douleur musculaire, crampes musculaires ou faiblesse musculaire
- faiblesse
- fatigue
- envie de vomir (nausées)

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- gonflement sévère de la peau et des autres tissus (le plus souvent des lèvres ou des yeux)
- symptômes d'infection ou de maladies auto-immunes (syndrome inflammatoire de restauration immunitaire)
- gonflement des seins
- ostéonécrose (lésions osseuses causées par la perte de l'apport sanguin à l'os)
- résultats anormaux de tests sanguins tels que certaines analyses du pancréas. Votre médecin vous les expliquera.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- une réaction appelée DRESS [éruption cutanée sévère, pouvant s'accompagner d'une fièvre, d'une fatigue, d'un gonflement du visage ou des ganglions lymphatiques, d'une augmentation du nombre d'éosinophiles (un certain type de globules blancs), d'effets sur le foie, le rein ou le poumon].
- éruption cutanée sévère avec l'apparition de cloques et la peau qui pèle, en particulier autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux (syndrome de Stevens Johnson).
- présence de cristaux de darunavir dans les reins entraînant une affection rénale.

Effets secondaires dont la fréquence est inconnue : une éruption cutanée peut devenir sévère ou peut potentiellement mettre la vie en danger :

- éruption cutanée avec l'apparition de cloques et la peau qui pèle sur une grande partie du corps
- éruption générale rouge de petites boutons remplis de pus qui peuvent s'étendre sur tout le corps, parfois accompagnée de fièvre.

Certains effets indésirables sont typiques des médicaments contre le VIH semblables à Symtuza. Ce sont :

- augmentation du taux de sucre dans le sang ou aggravation du diabète
- douleur musculaire, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire. Dans de rares cas, ces troubles musculaires ont été rapportés comme graves.
- syndrome inflammatoire de restauration immunitaire. Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste (infections inhabituelles dues à la faiblesse du système immunitaire), des signes et symptômes d'inflammation liés à des infections antérieures peuvent apparaître peu après le début du traitement contre le VIH, y compris Symtuza. Outre les infections opportunistes, des affections auto-immunes (maladies survenant lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme) peuvent également se produire une fois que vous avez commencé à prendre des médicaments pour traiter votre infection par le VIH. Les affections auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement.

Si vous remarquez l'un de ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

Une prise de poids ainsi qu'une augmentation des lipides et du glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et de votre mode de vie. Concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Symtuza

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le carton et sur le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas utiliser ce médicament au-delà de 6 semaines après la première ouverture du flacon.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. **Conserver le flacon soigneusement fermé.** Les comprimés peuvent être conservés hors de l'emballage d'origine jusqu'à 7 jours et doivent

être jetés après cette période s'ils n'ont pas été pris. Les comprimés conservés hors de l'emballage d'origine ne doivent pas être remis dans l'emballage.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Symtuza

Les substances actives sont le darunavir, le cobicistat, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide. Chaque comprimé pelliculé (comprimé) contient 800 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate), 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide (sous forme de fumarate).

Les autres composants sont

Noyau du comprimé :

Le noyau du comprimé contient de la croscarmellose sodique, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline et du dioxyde de silice colloïdale. (voir rubrique 2, paragraphe « Symtuza contient du sodium »)

Pelliculage :

Le pelliculage contient du polyéthylène glycol (macrogol), de l'alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), du talc, du dioxyde de titane (E171) et de l'oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente Symtuza et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé jaune à brun-jaunâtre, de forme ovale, portant l'inscription « 8121 » sur une face et « JG » sur l'autre face.

Symtuza est présenté en flacons de 30 comprimés (avec un dessiccant de gel de silice qui doit être conservé dans le flacon afin de protéger les comprimés). Le dessiccant de gel de silice est contenu dans un sachet ou dans une capsule et ne doit pas être avalé.

Les comprimés de Symtuza sont disponibles sous forme de boîtes contenant un flacon ou trois flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.