

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 800 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina i 10 mg tenofoviralfenamida (u obliku tenofoviralfenamidfumarata).

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 675 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina i 10 mg tenofoviralfenamida (u obliku tenofoviralfenamidfumarata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Žuta do žućkastosmeđa tableta oblika kapsule, dimenzija 22 mm x 11 mm, s utisnutom oznakom „8121” na jednoj strani i „JG” na drugoj strani.

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Plavkastosiva do siva ovalna tableta s urezom, dimenzija 22 mm x 11 mm, s utisnutom oznakom „6121” na jednoj strani i „JG” na drugoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Symtuza je indiciran za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih i tjelesne težine od najmanje 25 kg. Kod primjene lijeka Symtuza treba se voditi genotipskim pretragama (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV-1 infekcije.

Doziranje

Odrasli i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od najmanje 40 kg

Bolesnici koji prethodno nisu primali antiretrovirusnu terapiju

Preporučeni režim doziranja je jedna tableta od 800 mg darunavira/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabina/10 mg tenofoviralfenamida jedanput dnevno, uzeta s hranom.

Bolesnici koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju

Jednu tabletu od 800 mg darunavira/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabina/10 mg tenofoviralfenamida uzetu jedanput dnevno s hranom mogu koristiti bolesnici koji su prethodno bili izloženi antiretrovirusnim lijekovima, ali bez mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-

RAM-ovi)* i koji imaju HIV-1 RNA < 100 000 kopija/ml te broj stanica CD4+ $\geq$ 100 stanica $\times 10^6/l$ u plazmi (vidjeti dio 5.1).

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

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 godina i stariji i tjelesne težine od najmanje 25 kg do manje od 40 kg

Pedijatrijski bolesnici koji prethodno nisu primali antiretrovirusnu terapiju

Preporučeni režim doziranja je jedna tableta od 675 mg darunavira/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabina/10 mg tenofoviralfenamida jedanput dnevno, uzeta s hranom.

Pedijatrijski bolesnici koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju

Jednu tabletu od 675 mg darunavira/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabina/10 mg tenofoviralfenamida uzetu jedanput dnevno s hranom mogu koristiti bolesnici koji su prethodno bili izloženi antiretrovirusnim lijekovima, ali bez DRV-RAM-ova*, i koji imaju HIV-1 RNA < 100 000 kopija/ml te broj stanica CD4+ $\geq$ 100 stanica $\times 10^6/l$ u plazmi (vidjeti dio 5.1).

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

Preporuka u slučaju propuštenih doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Symtuza i primijeti to unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, treba ga uputiti da propisanu dozu uzme što prije s hranom. Ako bolesnik primijeti da je propustio dozu više od 12 sati nakon uobičajenog vremena uzimanja, ne smije uzeti propuštenu dozu, nego nastaviti s primjenom lijeka prema uobičajenom rasporedu.

U slučaju da bolesnik povрати unutar 1 sata od uzimanja lijeka Symtuza, treba uzeti još jednu dozu što prije, s hranom. Ako bolesnik povрати nakon više od 1 sata od uzimanja doze, ne treba uzeti još jednu dozu prije sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Ovaj lijek se treba primjenjivati uz oprez u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetrene funkcije, međutim, u ovih se bolesnika ovaj lijek treba primjenjivati uz oprez jer se darunavir i kobicistat metaboliziraju putem jetre (vidjeti dio 5.2).

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR) ≤ 30 ml/min.

Liječenje ovim lijekom ne smije se započeti u bolesnika s vrijednošću eGFR < 30 ml/min, jer nema dostupnih podataka (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Liječenje treba prekinuti u bolesnika u kojih eGFR tijekom liječenja padne ispod 30 ml/min (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Liječenje darunavirom/kobicistatom (dvije komponente lijeka Symtuza) tijekom trudnoće rezultira niskom izloženošću darunaviru (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Stoga se liječenje lijekom Symtuza ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja ovom fiksnom kombinacijom (engl. *fixed-dose combination*, FDC) trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost fiksne kombinacije darunavira/kobicistata/emtricitabina/tenofoviralaftenamida nisu ustanovljene u djece u dobi od 3 do < 6 godina ili tjelesne težine < 25 kg. Nema dostupnih podataka.

Fiksna kombinacija darunavira/kobicistata/emtricitabina/tenofoviralaftenamida ne smije se primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine zbog sigurnosnih razloga povezanih s toksičnošću i smrtnošću opaženih u mladim štakora kojima se darunavir davao do dobi od 23. – 26. dana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Način primjene

Symtuza se uzima peroralno jedanput na dan s hranom (vidjeti dio 5.2). Tableta se ne smije drobiti.

Odrasli i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od najmanje 40 kg

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu od 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg, ona se može podijeliti na dva dijela rezačem tableta. Oba dijela treba uzeti odmah nakon rezanja kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 godina i stariji i tjelesne težine od najmanje 25 kg do manje od 40 kg

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu od 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg, ona se može rukom prelomiti na dva dijela zahvaljujući urezu. Oba dijela treba uzeti odmah nakon lomljenja kako bi se osigurala primjena cijele doze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C).

Istodobna primjena sa snažnim induktorima CYP3A poput lijekova navedenih ispod zbog mogućeg gubitka terapijskog učinka (vidjeti dio 4.5):

- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- gospina trava (*Hypericum perforatum*)

Istodobna primjena s lijekovima poput onih navedenih ispod zbog mogućih ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava (vidjeti dio 4.5):

- alfuzozin
- amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- kolhicin, kada se koristi u bolesnika s oštećenjem bubrežne i/ili jetrene funkcije (vidjeti dio 4.5)
- rifampicin
- derivati ergota (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
- dapoksetin
- domperidon
- naloksefol
- pimoqid, kvetiapin, sertindol, lurasidon (vidjeti dio 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, peroralno primijenjen midazolam (za mjere opreza pri parenteralnoj primjeni midazolama vidjeti dio 4.5)
- sildenafil, kada se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije, avanafil
- simvastatin, lovastatin i lomitapid (vidjeti dio 4.5)
- tikagrelor

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju

Symtuza se ne smije primjenjivati u bolesnika koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju, a koji imaju jedan ili više DRV-RAM-ova (vidjeti dio 5.1) ili koji imaju HIV-1 RNA $\geq 100\ 000$ kopija/ml ili broj stanica CD4+ < 100 stanica $\times 10^6/l$.

Trudnoća

Liječenje darunavirom/kobicistatom 800/150 mg tijekom drugog i trećeg tromjesečja rezultiralo je niskom izloženosti darunaviru, sa smanjenjem od otprilike 90% C_{min} razina (vidjeti dio 5.2). Razine kobicistata se smanjuju i možda neće pružiti dovoljno pojačanje. Znatno smanjenje izloženosti darunaviru može rezultirati virološkim neuspjehom i povećnim rizikom za prijenos HIV infekcije s majke na dijete. Stoga se liječenje lijekom Symtuza ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja lijekom Symtuza trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.6).

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om i virusom hepatitisa B ili C

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji primaju antiretrovirusnu terapiju izloženi su povećanom riziku od razvoja teških jetrenih nuspojava s mogućim smrtnim ishodom.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Symtuza u bolesnika istodobno zaraženih virusom HIV-1 i virusom hepatitisa C (HCV) nisu ustanovljene. Tenofoviralafenamid djeluje protiv virusa hepatitisa B (HBV).

U slučaju istodobne primjene antivirusne terapije za liječenje hepatitisa C, također pogledati odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Prekid terapije lijekom Symtuza u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Bolesnike istodobno zaražene HIV-om i HBV-om koji prekinu primjenu lijeka Symtuza potrebno je pažljivo nadzirati uz kliničko i laboratorijsko praćenje najmanje nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja. Ako je prikladno, može biti opravdano započeti liječenje hepatitisa B. U bolesnika s uznapređovalom bolešću jetre ili cirozom, ne preporučuje se prestanak liječenja budući da egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može dovesti do jetrene dekompenzacije.

Symtuza se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže tenofovirdizoproksil (npr. fumarat, fosfat ili suksinat), lamivudin ili adefovirdipivoksil koji se koriste za liječenje HBV infekcije.

Mitohondrijska disfunkcija

Pokazalo se da nukleozidni i nukleotidni analozi uzrokuju različite stupnjeve mitohondrijskog oštećenja *in vitro* i *in vivo*. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske disfunkcije u HIV-negativne novorođenčadi koja je bila izložena nukleozidnim analozima *in utero* i/ili nakon rođenja. Glavne prijavljene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji obično prolazni. Prijavljeni su i neki neurološki poremećaji s odgođenim nastupom (hipertonija, konvulzije, neuobičajeno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Svako dijete izloženo nukleozidnim i nukleotidnim analozima *in utero*, čak i HIV-negativnu djecu, treba klinički i laboratorijski pratiti te u slučaju pojave relevantnih znakova ili simptoma u potpunosti istražiti mogućnost mitohondrijske disfunkcije. Ti nalazi ne utječu na važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica radi sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Starije osobe

Budući da su dostupni ograničeni podaci o primjeni lijeka Symtuza u bolesnika u dobi od 65 i više godina, potrebno je postupati uz oprez zbog povećane učestalosti smanjene jetrene funkcije te popratnih bolesti ili druge terapije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Hepatotoksičnost

Kod liječenja darunavirom/ritonavirom prijavljeni su slučajevi hepatitisa (npr. akutni hepatitis, citolitički hepatitis). Tijekom programa kliničkog razvoja za darunavir/ritonavir (N = 3063), hepatitis je prijavljen u 0,5% bolesnika koji su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju darunavirom/ritonavirom. Bolesnici s postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, izloženi su povećanom riziku od poremećaja jetrene funkcije, uključujući teške i potencijalno smrtonosne jetrene nuspojave. U slučaju istodobne primjene antiretrovirusnih lijekova za hepatitis B ili C, vidjeti relevantne informacije o lijeku za te lijekove.

Prije početka liječenja lijekom Symtuza treba provesti odgovarajuće laboratorijske pretrage, a tijekom liječenja bolesnike treba pratiti. U bolesnika s podležćim kroničnim hepatitisom, cirozom, ili u bolesnika koji su prije liječenja imali povišene vrijednosti transaminaza potrebno je razmotriti pojačano praćenje vrijednosti AST-a/ALT-a, osobito u prvih nekoliko mjeseci liječenja lijekom Symtuza.

Ako se u bolesnika koji uzimaju lijek Symtuza uoče znakovi pojave ili pogoršanja disfunkcije jetre (uključujući klinički značajno povišenje vrijednosti jetrenih enzima i/ili simptome kao što su umor, anoreksija, mučnina, žutica, tamna mokraća, osjetljivost jetre na dodir, hepatomegalija), mora se odmah razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja (vidjeti dio 5.3).

Nefrotoksičnost

Nakon stavljanja u promet lijekova koji sadrže tenofoviralfenamid prijavljeni su slučajevi oštećenja funkcije bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega i proksimalnu bubrežnu tubulopatiju. Ne može se isključiti mogući rizik od nefrotoksičnosti kao posljedice kronične izloženosti niskim razinama tenofovira zbog primjene tenofoviralfenamida (vidjeti dio 5.3). U svih se bolesnika preporučuje procjena bubrežne funkcije prije ili na početku terapije lijekom Symtuza te njezino praćenje tijekom terapije, prema kliničkoj potrebi. U bolesnika u kojih dođe do klinički značajnog smanjenja bubrežne funkcije ili se pojave znakovi proksimalne bubrežne tubulopatije potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Symtuza.

Oštećenje funkcije bubrega

Pokazalo se da kobicistat smanjuje procijenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. Ovaj učinak na kreatinin u serumu, koji dovodi do smanjenja procijenjenog klirensa kreatinina, treba uzeti u obzir kada se Symtuza primjenjuje u bolesnika u kojih se odluke o kliničkom liječenju, uključujući prilagodbu doza istodobno primijenjenih lijekova, donose na temelju procijenjenog klirensa kreatinina. Za više informacija vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Bolesnici s popratnim stanjima

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost fiksne kombinacije darunavira/kobicistata/emtricitabina/tenofoviralfenamida ili njezinih pojedinačnih sastavnica u bolesnika s teškim poremećajima jetrene funkcije nisu ustanovljene. Stoga je lijek Symtuza kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije lijek Symtuza treba primjenjivati uz oprez zbog povišenja plazmatskih koncentracija nevezanog darunavira (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Bolesnici s hemofilijom

U bolesnika s hemofilijom tipa A i B liječenih inhibitorima HIV proteaze prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući pojavu spontanijh kožnih hematoma i hemartroze. Neki bolesnici dodatno su primili faktor VIII. U više od polovice prijavljenih slučajeva liječenje inhibitorima HIV proteaze je nastavljeno ili ponovno uvedeno ako je bilo prekinuto. Pretpostavlja se da postoji uzročno-posljedična povezanost iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen. Bolesnike s hemofilijom stoga treba upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

Teške kožne reakcije

Tijekom programa kliničkog razvoja darunavira/ritonavira (N = 3063) u 0,4% bolesnika prijavljene su teške kožne reakcije, koje mogu biti praćene vrućicom i/ili povišenim vrijednostima transaminaza. Rijetko (< 0,1%) su prijavljeni slučajevi osipa izazvanog lijekom uz eozinofiliju i sistemske simptome (engl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) te Stevens-Johnsonova sindroma, a nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su toksična epidermalna nekroliza i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza. Primjenu lijeka Symtuza treba odmah prekinuti ako se pojave znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija. Oni mogu uključivati, između ostaloga, težak osip ili osip praćen vrućicom, opću malaksalost, umor, bolove u mišićima ili zglobovima, mjehuriće na koži, oralne lezije, konjunktivitis, hepatitis i/ili eozinofiliju.

Alergija na sulfonamide

Darunavir sadrži sulfonamidnu komponentu. Lijek Symtuza treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s poznatom alergijom na sulfonamide.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije može doći do povećanja tjelesne težine i povišenja razine lipida i glukoze u krvi. Ove promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i načinom života. U nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja na razinu lipida, no nema čvrstih dokaza koji bi povezali povećanje tjelesne težine s bilo kojim konkretnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi postoje preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje vrijednosti lipida treba liječiti prema kliničkoj potrebi.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze zabilježeni su osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili dugotrajno izloženih kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili imaju poteškoća pri kretanju.

Upalni sindrom imunodne rekonstitucije (engl. *Immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS)

U bolesnika zaraženih HIV-om liječenih KART-om prijavljeni su slučajevi IRIS-a. U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencom u vrijeme uvođenja KART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatski prisutne ili na rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije u pravilu javljale u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja KART-a. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije te upalu pluća izazvanu uzročnikom *Pneumocystis jirovecii* (ranije poznatim kao *Pneumocystis carinii*). Svaki upalni simptom treba ocijeniti i po potrebi uvesti liječenje. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima u kojima se darunavir primjenjivao istodobno s niskom dozom ritonavira primijećena je reaktivacija herpesa simpleks i herpesa zoster.

U uvjetima IRIS-a prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja je različito pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja (vidjeti dio 4.8).

Oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju lijek Symtuza ili bilo koju drugu antiretrovirusnu terapiju mogu se i dalje javljati oportunističke infekcije i druge komplikacije povezane s HIV infekcijom pa bi zbog toga trebali ostati pod strogim kliničkim nadzorom liječnika koji imaju iskustva u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

Interakcije s drugim lijekovima

Istodobna primjena drugih lijekova

Lijek Symtuza je indiciran za primjenu kao cjeloviti režim liječenja HIV-1 infekcije i ne smije se primjenjivati s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.5). Symtuza se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima kojima je potrebno farmakokinetičko pojačanje ritonavikom ili kobicistatom. Symtuza se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže

tenofoviridizoproksil (u obliku fumarata, fosfata ili sukcinata), lamivudin ili adefovirdipivoksil koji se koriste za liječenje HBV infekcije.

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 3 do < 12 godina koji su primali lijekove koji sadrže tenofoviralfenamid tijekom 48 tjedana prijavljeno je smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) ($\geq 4\%$) kralježnice i cijelog skeleta osim lubanje (engl. *total body less head*, TBLH) (vidjeti dio 4.8). Dugoročni učinci promjena BMD-a na rastuće kosti, uključujući rizik od prijeloma, nisu potpuno razjašnjeni. Preporučuje se multidisciplinarni pristup pri donošenju odluke o odgovarajućem praćenju tijekom liječenja.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Symtuza. Interakcije koje bi mogle nastupiti kod primjene lijeka Symtuza određene su na temelju interakcija utvrđenih u ispitivanjima pojedinačnih sastavnica lijeka Symtuza, tj. darunavira (u kombinaciji s niskom dozom ritonavira), kobicistata, emtricitabina ili tenofoviralfenamida.

Darunavir i kobicistat

Darunavir je inhibitor CYP3A, slab inhibitor CYP2D6 i inhibitor P-glikoproteina. Kobicistat je inhibitor mehanizma djelovanja CYP3A i slab inhibitor CYP2D6. Kobicistat inhibira prijenosnike P-glikoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3. Ne očekuje se da će kobicistat inhibirati CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ili CYP2C19. Ne očekuje se da će kobicistat inducirati CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ili P-gp (MDR1).

Istodobna primjena lijeka Symtuza i lijekova koji se primarno metaboliziraju pomoću CYP3A ili koji se transportiraju putem P-gp-a, BCRP-a, MATE1, OATP1B1 ili OATP1B3 može dovesti do povećanja sistemske izloženosti takvim lijekovima, što može povećati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave (vidjeti dio 4.3 ili tablicu u nastavku).

Symtuza se ne smije kombinirati s lijekovima čiji klirens uvelike ovisi o CYP3A i za koje je povećana sistemska izloženost povezana s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima (uzak terapijski indeks).

Istodobna primjena lijeka Symtuza s lijekovima čiji aktivni metaboliti nastaju putem CYP3A može dovesti do smanjenih koncentracija tih aktivnih metabolita u plazmi, što potencijalno može dovesti do gubitka njihovog terapijskog učinka. Ove interakcije su opisane u tablici interakcija u nastavku.

Darunavir i kobicistat metaboliziraju se pomoću CYP3A. Očekuje se da bi lijekovi koji induciraju aktivnost CYP3A mogli povećati klirens darunavira i kobicistata te tako dovesti do sniženja plazmatskih koncentracija darunavira i kobicistata (npr. efavirenz, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, gospina trava) (vidjeti dio 4.3 i tablicu interakcija u nastavku).

Istodobna primjena lijeka Symtuza i drugih lijekova koji inhibiraju CYP3A može smanjiti klirens darunavira i kobicistata te uzrokovati povišenje plazmatskih koncentracija darunavira i kobicistata (npr. antifungalni azoli poput klotrimazola). Ove interakcije opisane su u tablici interakcija u nastavku.

Za razliku od ritonavira, kobicistat nije induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni UGT1A1. U slučaju prelaska s ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača na ovaj režim s kobicistatom, potreban je oprez tijekom prva dva tjedna liječenja lijekom Symtuza, osobito ako su doze bilo kojeg od istodobno primijenjenih lijekova titrirane ili prilagođene tijekom primjene ritonavira.

Emtricitabin

Ispitivanja *in vitro* te klinička ispitivanja farmakokinetičkih interakcija pokazala su malu mogućnost interakcija emtricitabina s drugim lijekovima u kojima posreduju enzimi CYP.

Emtricitabin nije inhibirao reakciju glukuronidacije nespecifičnog supstrata UGT-a *in vitro*. Istodobna primjena emtricitabina i lijekova koji se eliminiraju aktivnom tubularnom sekrecijom može povećati koncentracije emtricitabina i/ili istodobno primijenjenih lijekova. Lijekovi koji smanjuju bubrežnu funkciju mogu povećati koncentraciju emtricitabina.

Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid se prenosi P-glikoproteinom (P-gp) i proteinom koji uzrokuje otpornost raka dojke na liječenje (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Lijekovi koji jako utječu na aktivnost P-gp-a i BCRP-a mogu dovesti do promjena u apsorpciji tenofoviralafenamida. Očekuje se da će lijekovi koji induciraju aktivnost P-gp-a (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) smanjiti apsorpciju tenofoviralafenamida te tako uzrokovati sniženje njegove plazmatske koncentracije, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka tenofoviralafenamida i razvoja rezistencije. Očekuje se da će istodobna primjena tenofoviralafenamida i drugih lijekova koji inhibiraju P-gp (npr. kobicistata, ritonavira, ciklosporina) povećati apsorpciju i plazmatsku koncentraciju tenofoviralafenamida. Nije poznato bi li istodobna primjena tenofoviralafenamida i inhibitora ksantin oksidaze (npr. feboksostata) povećala sistemsku izloženost tenofovirusu.

Tenofoviralafenamid nije inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6 *in vitro*. Nije ni inhibitor CYP3A4 *in vivo*. Tenofoviralafenamid je supstrat OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro*. Aktivnost OATP1B1 i OATP1B3 može utjecati na raspodjelu tenofoviralafenamida u tijelu.

Tablica interakcija

Očekivane interakcije između lijeka Symtuza i mogućih istodobno primijenjenih lijekova navedene su u tablici 1 u nastavku i temelje se na ispitivanjima provedenima sa sastavnicama lijeka Symtuza primijenjenima pojedinačno ili u kombinaciji, ili predstavljaju moguće interakcije.

Ispitivanja interakcija sa sastavnicama lijeka Symtuza provedena su samo u odraslih osoba.

Interakcijski profil darunavira ovisi o tome je li kao farmakokinetički pojačivač korišten ritonavir ili kobicistat; stoga su moguće različite preporuke za istodobnu primjenu darunavira s drugim lijekovima. Za više informacija vidjeti informacije o lijeku za darunavir.

Donja tablica primjera interakcija nije sveobuhvatna, stoga je potrebno proučiti informacije o lijeku za svaki lijek koji se primjenjuje istodobno s lijekom Symtuza, kako bi se informirali o metabolizmu lijeka, putovima interakcije, potencijalnim rizicima i specifičnim aktivnostima koje treba poduzeti s obzirom na istodobnu primjenu.

Tablica 1: Interakcije između pojedinačnih sastavnica lijeka Symtuza i drugih lijekova		
INTERAKCIJE I PREPORUKE ZA DOZIRANJE KOD PRIMJENE S DRUGIM LIJEKOVIMA		
Primjeri lijekova prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTAGONISTI ALFA-ADRENORECEPTORA		
Alfuzozin	Na temelju teorijskih razmatranja očekuje se da će DRV/KOBI povisiti koncentracije alfuzozina (inhibicija CYP3A4)	Istodobna primjena lijeka Symtuza i alfuzozina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANASTETICI		
Alfentanil	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije alfentanila.	Istodobna primjena s lijekom Symtuza može zahtijevati smanjenje doze alfentanila te zahtijeva praćenje zbog rizika od produljene ili odgođene depresije disanja.

ANTACIDI		
Aluminijev/magnezijev hidroksid Kalcijev karbonat	Na temelju teorijskih razmatranja, ne očekuje se mehanistička interakcija.	Symtuza se može primjenjivati istodobno s antacidima bez prilagodbe doze.
ANTIANGINICI/ANTIARITMICI		
Dizopiramid Flekainid Meksiletin Propafenon Lidokain (sistemski) Amiodaron Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije ovih antiaritmika. (inhibicija CYP3A)	Kod istodobne primjene ovih antiaritmika i lijeka Symtuza nalaže se oprez, a preporučuje se i praćenje koncentracija ako je ono moguće. Istodobna primjena amiodarona, dronedarona, ivabradina, kinidina ili ranolazina i lijeka Symtuza je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Digoksin	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije digoksina. (inhibicija P-glikoproteina)	Preporučuje se da se bolesnicima koji uzimaju lijek Symtuza na početku daje najniža moguća doza digoksina. Dozu digoksina treba pažljivo titrirati kako bi se postigao željeni klinički učinak, uz istodobnu procjenu ukupnog kliničkog stanja bolesnika.
ANTIBIOTICI		
Klaritromicin	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će klaritromicin povisiti plazmatske koncentracije darunavira i/ili kobicistata. (inhibicija CYP3A) Koncentracije klaritromicina mogu se povisiti nakon istodobne primjene s kombinacijom DRV/KOBI. (inhibicija CYP3A)	Kod istodobne primjene klaritromicina i lijeka Symtuza potreban je oprez. Za preporučenu dozu klaritromicina u bolesnika s oštećenjem bubrega vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za klaritromicin.
ANTIKOAGULANSI/INHIBITORI AGREGACIJE TROMBOCITA		
Apiksaban Rivaroksaban	Na temelju teorijskih razmatranja, istodobna primjena kombinacije lijeka Symtuza s ovim antikoagulansima mogla bi povisiti koncentracije antikoagulansa. (inhibicija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Symtuza s direktnim oralnim antikoagulansima (DOAK) koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i transportiraju putem P-gp-a jer to može dovesti do povećanog rizika od krvarenja.

Dabigatraneteksilat Edoxaban	dabigatraneteksilat (150 mg): <u>jedna doza lijeka</u> <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg</u> <u>jedanput na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C _{max} ↑ 99%	Potrebno je kliničko praćenje i smanjenje doze kada se istodobno s lijekom Symtuza primjenjuje DOAK koji se transportira putem P-gp-a, ali ne metabolizira putem CYP3A4, uključujući dabigatraneteksilat i edoxaban.
Tikagrelor	Na temelju teorijskih razmatranja, istodobna primjena kombinacije DRV/KOBI i tikagrelora mogla bi povisiti koncentracije tikagrelora. (inhibicija CYP3A i/ili P-glikoproteina).	Istodobna primjena lijeka Symtuza s tikagrelorom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Klopidogrel	Na temelju teorijskih postavki, očekuje se da istodobna primjena kombinacije lijeka Symtuza s klopidogrelom snižava plazmatsku koncentraciju aktivnog metabolita klopidogrela, što može smanjiti antitrombocitnu aktivnost klopidogrela.	Istodobna primjena lijeka Symtuza s klopidogrelom se ne preporučuje. Preporučuje se uzimanje drugog antitrombocitnog lijeka na kojeg ne utječe CYP inhibicija ili indukcija (npr. prasugrela) (vidjeti dio 4.3).
Varfarin	Na temelju teorijskih razmatranja, DRV/KOBI može promijeniti plazmatske koncentracije varfarina.	Preporučuje se praćenje internacionalnog normaliziranog omjera (engl. <i>international normalised ratio</i> , INR) kada se varfarin primjenjuje istodobno s lijekom Symtuza.
ANTI KONVULZIVI		
Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će ovi antikonvulzivi sniziti plazmatske koncentracije darunavira i/ili kobicistata i/ili tenofovirafenamida. (indukcija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	Istodobna primjena lijeka Symtuza i ovih antikonvulziva je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Okskarbazepin		Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Symtuza i okskarbazepina. Treba razmotriti primjenu drugih antikonvulziva.
Klonazepam	Na temelju teorijskih postavki, očekuje se da će Symtuza povećati koncentracije klonazepama. (CYP3A inhibicija)	Kada se Symtuza primjenjuje istodobno s klonazepamom, preporučuje se kliničko praćenje.
ANTIDEPRESIVI		
Biljni pripravci Gospina trava	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će gospina trava sniziti plazmatske koncentracije darunavira i/ili kobicistata i/ili tenofovirafenamida. (indukcija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	Istodobna primjena gospine trave i lijeka Symtuza je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Paroksetin Sertralin	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije ovih antidepresiva. (inhibicija CYP2D6 i/ili CYP3A) Međutim, prijašnji podaci koji se odnose na darunavir pojačan ritonavinom pokazali su sniženje plazmatskih koncentracija ovih antidepresiva (mekanizam nepoznat); potonje bi moglo biti specifično za ritonavir.	Ako se ovi antidepresivi uzimaju s lijekom Symtuza preporučuje se kliničko praćenje i možda će biti potrebno prilagoditi dozu antidepresiva.
Amitriptilin Desipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije ovih antidepresiva. (inhibicija CYP2D6 i/ili CYP3A)	
ANTIDIJABETICI		
Metformin	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije metformina. (inhibicija MATE1)	Preporučuje se pažljivo kliničko praćenje i prilagodba doze metformina u bolesnika koji uzimaju lijek Symtuza.
ANTIEMETICI		
Domperidon	Nije ispitano.	Istodobna primjena domperidona s lijekom Symtuza je kontraindicirana.
ANTIMIKOTICI		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol Izavukonazol Posakonazol Vorikonazol	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije ovih antimikotika, a antimikotici mogu povisiti plazmatske koncentracije darunavira, kobicistata i/ili tenofoviralfenamida. (inhibicija CYP3A i/ili P-glikoproteina) Koncentracije vorikonazola mogu se povisiti ili sniziti kada se primjenjuje istodobno s DRV/KOBI.	Nalaže se oprez i preporučuje kliničko praćenje bolesnika. Kada je istodobna primjena neophodna, dnevna doza itrakonazola ne smije biti veća od 200 mg. Vorikonazol se ne smije kombinirati s lijekom Symtuza, osim ako procjena omjera koristi i rizika opravdava primjenu vorikonazola.
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE GIHTA		
Kolhicin	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije kolhicina. (inhibicija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	U bolesnika s normalnom bubrežnom ili jetrenom funkcijom preporučuje se smanjenje doze kolhicina ili prekid liječenja kolhicinom ako je potrebno liječenje lijekom Symtuza. Primjena kolhicina u kombinaciji s lijekom Symtuza kontraindicirana je u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

ANTIMALARICI		
Artemeter/Lumefantrin	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije lumefantrina. (inhibicija CYP3A)	Symtuza se može primjenjivati s artemeterom/lumefantrinom bez prilagodbe doze; međutim, zbog povećane izloženosti lumefantrinu ovu kombinaciju treba primjenjivati uz oprez.
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI		
Rifampicin	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će rifampicin sniziti plazmatske koncentracije darunavira i/ili kobicistata i/ili tenofoviralfenamida. (indukcija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	Kombinacija rifampicina i lijeka Symtuza je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će ovi antimikobakterijski lijekovi sniziti plazmatske koncentracije darunavira i/ili kobicistata i/ili tenofoviralfenamida. (indukcija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Symtuza s rifabutinom i rifapentinom. Ako je ova kombinacija neophodna, preporučena doza rifabutina je 150 mg 3 puta tjedno u određene dane (npr. ponedjeljak-srijeda-petak). S obzirom na očekivano povećanje izloženosti rifabutinu, potrebno je pojačano praćenje bolesnika zbog mogućih nuspojava povezanih s rifabutinom, uključujući neutropeniju i uveitis. Daljnje smanjenje doze rifabutina nije ispitivano. Treba imati na umu da doza od 150 mg dva puta tjedno možda neće ostvariti optimalnu izloženost rifabutinu te stoga može dovesti do rizika od rezistencije na rifamicin i terapijskog neuspjeha. Treba razmotriti službene smjernice za primjereno liječenje tuberkuloze u bolesnika zaraženih HIV-om. Ova se preporuka razlikuje od one za darunavir pojačan ritonaviro. Za dodatne informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za darunavir.
ANTINEOPLASTICI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije ovih antineoplastika. (inhibicija CYP3A)	Koncentracije ovih lijekova mogu se povisiti kada se primjenjuju istodobno s lijekom Symtuza te potencijalno uzrokovati povećanje štetnih događaja koji su obično povezani s ovim lijekovima. Potreban je oprez kada se neki od ovih antineoplastika kombinira s lijekom Symtuza.
Everolimus Irinotekan		Ne preporučuje se istodobna primjena everolimusa ili irinotekana i lijeka Symtuza.

ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI		
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije ovih neuroleptika. (CYP3A, CYP2D6 i/ili P-gp inhibicija)	Preporučuje se kliničko praćenje kada se lijek Symtuza primjenjuje istodobno s perfenazinom, risperidonom ili tioridazinom. Kod istodobne primjene ovih neuroleptika s lijekom Symtuza treba razmotriti smanjenje doze neuroleptika.
Lurasidon Pimozid Kvetiapin Sertindol		Kombinacija lurasidona, pimozida, kvetiapina te sertindola i lijeka Symtuza je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
β-BLOKATORI		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije ovih beta-blokatora. (inhibicija CYP2D6)	Kod istodobne primjene lijeka Symtuza i beta-blokatora, preporučuje se kliničko praćenje te treba razmotriti nižu dozu beta-blokatora.
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije ovih blokatora kalcijevih kanala. (inhibicija CYP3A)	Kod istodobne primjene navedenih lijekova i lijeka Symtuza preporučuje se kliničko praćenje.
KORTIKOSTEROIDI		
Kortikosteroidi prvenstveno metabolizirani putem CYP3A (uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon)	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije ovih kortikosteroida. (inhibicija CYP3A)	Istodobna primjena lijeka Symtuza i kortikosteroida (svi putevi primjene) koji se metaboliziraju putem CYP3A može povisiti rizik od razvoja sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde. Istodobna primjena s kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem CYP3A se ne preporučuje osim ako potencijalna dobrobit za bolesnika ne nadvladava rizik, i u tom je slučaju bolesnike potrebno nadzirati na sistemske učinke kortikosteroida. U obzir je potrebno uzeti zamjenske kortikosteroide koji su manje ovisni o metabolizmu putem CYP3A npr. beklometazon, naročito za dugotrajnu primjenu.
Deksametazon (sistemski)	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će deksametazon (sistemski) sniziti plazmatske koncentracije darunavira i/ili kobicistata. (indukcija CYP3A)	Sistemski deksametazon treba koristiti uz oprez kada se kombinira s lijekom Symtuza.

ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORA		
Bosentan	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će bosentan sniziti plazmatske koncentracije darunavira i/ili kobicistata. (indukcija CYP3A) Očekuje se da će Symtuza povisiti plazmatske koncentracije bosentana. (inhibicija CYP3A)	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Symtuza i bosentana.
DERIVATI ERGOTA		
npr. Dihidroergotamin Ergometrin Ergotamin Metilergonovin	Na temelju teorijskih razmatranja, DRV/KOBI može povisiti izloženost derivatima ergota.	Istodobna primjena lijeka Symtuza i derivata ergota je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI S IZRAVNIM DJELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
<i>Inhibitori NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Na temelju teorijskih postavki Symtuza može povećati izloženost grazopreviru. (OATP1B i CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena lijeka Symtuza s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na temelju teorijskih postavki DRV/KOBI može povećati izloženost glekapreviru i pibrentasviru. (P-gp, BCRP i/ili OATP1B1/3 inhibicija)	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Symtuza s glekaprevirom/pibrentasvirom.
Daklatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Na temelju teorijskih razmatranja, ne očekuje se klinički značajna interakcija.	Symtuza se može primjenjivati istodobno sa sofosbuvrom, kombinacijom sofosbuvir/ledipasvir ili daklatasvirom bez prilagodbe doze.
Biljni lijekovi		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Na temelju teorijskih razmatranja, gospina trava može značajno sniziti izloženost kombinaciji DRV/KOBI (indukcija CYP3A4) i tenofoviralfenamidu. (indukcija P-glikoproteina)	Istodobna primjena lijeka Symtuza i ovih lijekova je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (10 mg jedanput na dan): atorvastatin AUC ↑ 290% atorvastatin C _{max} ↑ 319% atorvastatin C _{min} NO Rosuvastatin (10 mg jedanput na dan): rosuvastatin AUC ↑ 93% rosuvastatin C _{max} ↑ 277% rosuvastatin C _{min} NO	Istodobna primjena inhibitora HMG-CoA reduktaze i lijeka Symtuza može povisiti plazmatske koncentracije lijeka za snižavanje razine lipida, što može dovesti do nuspojava kao što je miopatija.
Lovastatin Simvastatin	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, lovastatina i simvastatina. (inhibicija i/ili prijenos CYP3A)	Kada je primjena inhibitora HMG-CoA reduktaze i lijeka Symtuza poželjna, preporučuje se započeti s najnižom dozom i povećavati je do postizanja željenog kliničkog učinka, pri čemu treba nadzirati sigurnost primjene. Istodobna primjena lijeka Symtuza s lovastatinom i simvastatinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

DRUGI LIJEKOVI KOJI MODIFICIRAJU LIPIDE		
Lomitapid	Na temelju teorijskih postavki, očekuje se da će, Symtuza povećati izloženost lomitapidu kada se primjenjuju istodobno. (CYP3A inhibicija)	Istodoba primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
ANTAGONISTI H₂ RECEPTORA		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Na temelju teorijskih razmatranja, ne očekuje se mehanistička interakcija.	Symtuza se može primjenjivati istodobno s antagonistima H ₂ receptora bez prilagodbe doze.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije ovih imunosupresiva. (inhibicija CYP3A) Očekuje se da će istodobna primjena ciklosporina povisiti plazmatske koncentracije tenofoviralfenamida. (inhibicija P-glikoproteina)	Kod istodobne primjene s lijekom Symtuza mora se provoditi praćenje koncentracije imunosupresiva.
Everolimus		Ne preporučuje se istodobna primjena everolimusa i lijeka Symtuza.
INHALACIJSKI BETA AGONISTI		
Salmeterol	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije salmeterola. (inhibicija CYP3A)	Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i lijeka Symtuza. Primjena navedene kombinacije može dovesti do povećanog rizika od kardiovaskularnih štetnih događaja povezanih sa salmeterolom, uključujući produljenje QT intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju.
NARKOTIČKI ANALGETICI / LIJEČENJE OVISNOSTI O OPIJATIMA		
Buprenorfin/nalokson	Na temelju teorijskih razmatranja, DRV/KOBI može povisiti plazmatske koncentracije buprenorfina i/ili norbuprenorfina.	Možda neće biti potrebna prilagodba doze buprenorfina kada se primjenjuje istodobno s lijekom Symtuza, no preporučuje se pažljivo kliničko praćenje kako bi se uočili znakovi opijatne toksičnosti.
Metadon	Na temelju teorijskih razmatranja, DRV/KOBI može povisiti plazmatske koncentracije metadona. Kod primjene darunavira pojačanog ritonavinom primijećeno je malo sniženje plazmatske koncentracije metadona. Za dodatne informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za darunavir.	Ne očekuje se prilagodba doze metadona kada se započinje njegova istodobna primjena s lijekom Symtuza. Preporučuje se kliničko praćenje zbog moguće potrebe za prilagodbom terapije održavanja u nekih bolesnika.
Fentanil Oksikodon Tramadol	Na temelju teorijskih razmatranja, DRV/KOBI može povisiti plazmatske koncentracije tih analgetika. (inhibicija CYP2D6 i/ili CYP3A)	Kod istodobne primjene lijeka Symtuza i ovih analgetika preporučuje se kliničko praćenje.

KONTRACEPTIVI NA BAZI ESTROGENA		
Drospirenon etinilestradiol (3 mg/0,02 mg jedanput na dan) Etinilestradiol Noretindron	drospirenon AUC ↑ 58% drospirenon C_{max} ↑ 15% drospirenon C_{min} NO etinilestradiol AUC ↓ 30% etinilestradiol C_{max} ↓ 14% etinilestradiol C_{min} NO Na temelju teorijskih razmatranja, DRV/KOBI može promijeniti plazmatske koncentracije noretindrona.	Preporučuju se dodatne ili zamjenske kontracepcijske mjere kada se kontraceptivi na bazi estrogena primjenjuju istodobno s lijekom Symtuza. U bolesnica koje koriste estrogene kao hormonsku nadomjesnu terapiju trebaju se klinički pratiti znakovi estrogenske deficijencije. Kada se Symtuza istodobno primjenjuje s lijekovima koji sadrže drospirenon, preporučuje se kliničko praćenje radi mogućnosti nastanka hiperkalemije.
ANTAGONISTI OPIOIDA		
Naloksegol	Nije ispitano.	Istodobna primjena lijeka Symtuza s naloksegolom je kontraindicirana.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE TIP 5 (PDE5)		
Za liječenje erektilne disfunkcije Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije ovih inhibitora PDE5. (inhibicija CYP3A)	Istodobnu primjenu inhibitora PDE5 za liječenje erektilne disfunkcije i lijeka Symtuza treba provoditi uz oprez. Ako je indicirana istodobna primjena lijeka Symtuza sa sildenafilom, vardenafilom ili tadalafilom, preporučuju se sljedeće doze: jednokratna doza sildenafilu koja ne prelazi 25 mg u 48 sati, jednokratna doza vardenafila koja ne prelazi 2,5 mg u 72 sata ili jednokratna doza tadalafila koja ne prelazi 10 mg u 72 sata. Kombinacija avanafila i lijeka Symtuza je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Za liječenje plućne arterijske hipertenzije Sildenafil Tadalafil	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će DRV/KOBI povisiti plazmatske koncentracije ovih inhibitora PDE5. (inhibicija CYP3A)	Nije utvrđena sigurna i učinkovita doza sildenafilu za liječenje plućne arterijske hipertenzije kada se primjenjuje istodobno s lijekom Symtuza. Povećana je mogućnost razvoja nuspojava povezanih sa sildenafilom (uključujući poremećaje vida, hipotenziju, produljenu erekciju i sinkopu). Stoga je kontraindicirana istodobna primjena lijeka Symtuza i sildenafilu kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena tadalafila za liječenje plućne arterijske hipertenzije i lijeka Symtuza.

ukazuju na izravne štetne učinke kobicistata ili tenofoviralfenamida vezano uz reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Liječenje darunavirom/kobicistatom (dvije komponente lijeka Symtuza) tijekom trudnoće rezultira niskom izloženosti darunaviru (vidjeti dio 5.2), što može biti povezano s povećanim rizikom neuspjeha liječenja i povećanim rizikom prijenosa HIV-a na dijete. Stoga se liječenje lijekom Symtuza ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja ovom fiksnom kombinacijom trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dojenje

Emtricitabin se izlučuje u majčino mlijeko. Na temelju objavljenih podataka, tenofoviralfenamid se izlučuje u majčino mlijeko u niskim razinama. Procjenjuje se da je vrijednost relativne doze u dojenčeta (engl. *relative infant dose*, RID) manja od 0,1% majčine doze prilagođene za tjelesnu težinu. Nije poznato izlučuju li se darunavir ili kobicistat u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se darunavir i kobicistat izlučuju u mlijeko. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se darunavir izlučuje u mlijeko i u visokim razinama (1000 mg/kg/dan) dovodi do toksičnosti u mladunčadi.

Zbog mogućih nuspojava u dojenčadi na majčinom mlijeku, žene treba uputiti da ne doje ako se liječe lijekom Symtuza.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku darunavira, kobicistata, emtricitabina ni tenofoviralfenamida na plodnost u ljudi. Nije bilo učinaka na parenje ni plodnost u životinja (vidjeti dio 5.3). Temeljem ispitivanja na životinjama, ne očekuje se da će Symtuza utjecati na reprodukciju ili plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Symtuza malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da se tijekom liječenja lijekom Symtuza može javiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan sigurnosni profil lijeka Symtuza temelji se na podacima iz randomiziranog, dvostruko slijepog, usporednog ispitivanja faze 2, GS-US-299-0102 (N= 103 na darunaviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofoviralfenamidu [D/K/F/TAF]), podacima iz 2 ispitivanja faze 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N= 362 na D/K/F/TAF) i TMC114IFD3013 (EMERALD, N= 763 na D/K/F/TAF) i na svim dostupnim podacima za njegove sastavnice prikupljenima u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da Symtuza sadrži darunavir, kobicistat, emtricitabin i tenofoviralfenamid, mogu se očekivati nuspojave povezane sa svakom od tih pojedinačnih sastavnica.

Najčešće nuspojave (> 5%) prijavljene u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni u ispitivanju faze 2 (GS-US-299-0102) i ispitivanju faze 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analiza u 96. tjednu) bile su proljev (22,6%), glavobolja (13,1%), osip (12,7%), mučnina (9,7%), umor (8,0%) i bol u abdomenu (5,8%).

Najčešće nuspojave (> 5%) prijavljene u prethodno liječenih virološki suprimiranih bolesnika (ispitivanje EMERALD, TMC114IFD3013, analiza podataka u 96. tjednu) bile su proljev (10,5%), glavobolja (10,4%), artralgiya (7,7%), bol u abdomenu (7,5%), umor (5,9%) i osip (5,1%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i kategorijama učestalosti u tablici 2. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\leq 1/10$), često ($\leq 1/100$ i $< 1/10$), manje često

($\leq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\leq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2	
Organski sustav prema MedDRA klasifikaciji	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
često	anemija
<i>Poremećaji imunosnog sustava</i>	
često	preosjetljivost (na lijek)
manje često	upalni sindrom imunosne rekonstitucije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
često	dijabetes melitus, anoreksija, hiperkolesterolemija, povišeni lipoproteini niske gustoće, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija, dislipidemija
manje često	hiperglikemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
često	neuobičajeni snovi
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
vrlo često	glavobolja
često	omaglica
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	proljevi
često	povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, distenzija abdomena, dispepsija, flatulencija
manje često	akutni pankreatitis, povišene vrijednosti gušteračnih enzima
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
često	povišene vrijednosti jetrenih enzima
manje često	akutni hepatitis ^a , citolitički hepatitis ^a
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
vrlo često	osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni, pruritički osip, generalizirani osip i alergijski dermatitis)
često	pruritus, urtikarija
manje često	angioedem
rijetko	reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima ^a , Stevens-Johnsonov sindrom ^a
nepoznato	toksična epidermalna nekroliza ^a , akutna generalizirana egzantematозна pustuloza ^a
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
često	artralgija, mialgija
manje često	osteonekroza

<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
rijetko	kristalna nefropatija ^{a§}
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
manje često	ginekomastija ^a
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	astenija, umor
<i>Pretrage</i>	
često	povišene vrijednosti kreatinina u krvi

^a Dodatne nuspojave zabilježene samo uz darunavir/ritonavir u drugim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet

[§] Nuspojava utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet. Prema smjernicama o Sažetku opisa svojstava lijeka (2. revizija, rujan 2009.), učestalost ove nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet utvrđena je primjenom „trojnog pravila“ (razmjera).

Opis odabranih nuspojava

Osip

Osip je česta nuspojava u bolesnika liječenih darunavirom. Osip je uglavnom bio blage do umjerene težine, a često se javljao unutar prva četiri tjedna liječenja te se povukao s nastavkom primjene (vidjeti dio 4.4). U ispitivanjima faze 2/3 u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, 12,7% (59/465) bolesnika koji uzimaju lijek Symtuza doživjelo je osip (većinom 1.stupnja), 1,5% (7/465) bolesnika prekinulo je liječenje radi osipa, od čega jedan radi osipa i prosjetljivosti. U ispitivanju faze 3 u virološki suprimiranih bolesnika koji su primali terapiju (EMERALD ispitivanje TMC114IFD3013), 5,1% (39/763) bolesnika koji su uzimali lijek Symtuza doživjelo je osip (većinom 1. stupnja), nitko nije prekinuo liječenje radi osipa.

Metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije može doći do porasta tjelesne težine te povišenja razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju faze 3 lijeka Symtuza provedenom u prethodno neliječeni bolesnika, primijećena su povišenja početnih vrijednosti lipidnih parametara natašte, ukupnog kolesterola, direktnih lipoproteina niske gustoće (LDL) i lipoproteina visoke gustoće (HDL), kolesterola te triglicerida u 48. i 96. tjednu (vidjeti tablicu 3). Medijani povišenja od početnih vrijednosti bili su veći u skupini koja se liječila kombinacijom D/K/F/TAF nego u onoj koja je primala DRV/kobicistat (KOBI)+F/tenofoviridizoproksilfumarat (TDF) u 48. tjednu.

Tablica 3				
Lipidni parametar	Početni medijan	Medijani povišenja od početne vrijednosti		
		48. tjedan D/K/F/TAF	48. tjedan D/K + F/TDF	96. tjedan* D/K/F/TAF
Ukupni kolesterol (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL kolesterol (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL kolesterol (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Trigliceridi (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

P < 0,001 za sva 4 lipidna parametra pri usporedbi D/K/F/TAF naspram D/K + F/TDF u 48. tjednu

* Nisu dostupni podaci za komparator nakon 48. tjedna

Mišićno-koštani poremećaji

Kod primjene inhibitora proteaze HIV-a, osobito u kombinaciji s NRTI-jima, prijavljene su povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK), mialgija, miozitis, a rijetko i rabdomioliza.

Osteonekroza

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajno izloženih KART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Upalni sindrom imunosne rekonstitucije

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja KART-a može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do njihova nastupa je varijabilno, pa se oni mogu javiti i više mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje u bolesnika s hemofilijom

Prijavljeno je pojačano spontano krvarenje u bolesnika s hemofilijom koji su primali antiretrovirusne inhibitore proteaze (vidjeti dio 4.4).

Smanjenje procijenjenog klirensa kreatinina

Zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina, kobicistat povisuje vrijednost serumskog kreatinina, ali pritom ne utječe na bubrežnu glomerularnu funkciju određenu, primjerice, uz pomoć cistatina C kao biljega filtracije.

Pri prvoj ocjeni tijekom liječenja (2. tjedan) u ispitivanju faze 3 lijeka Symtuza provedenom u prethodno neliječenih bolesnika zabilježen je porast vrijednosti serumskog kreatinina i pad $eGFR_{CG}$, koji su nakon toga ostali stabilni do 96. tjedna. Promjene od početne vrijednosti u 48. tjednu bile su manje uz D/K/F/TAF nego uz D/K+F/TDF. Medijan promjene vrijednosti $eGFR_{CG}$ iznosio je -5,5 ml/min uz D/K/F/TAF te -12,0 ml/min uz D/K+F/TDF ($p < 0,001$). Koristeći cistatin C kao biljeg filtracije utvrđeno je da je medijan promjene procijenjene brzine glomerularne filtracije izračunate jednadžbom CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI\ CystC}$) iznosio 4,0 ml/min/1,73 m² odnosno 1,6 ml/min/1,73 m² ($p < 0,001$). Medijan promjene vrijednosti $eGFR_{CG}$ u 96. tjednu iznosio je -5,2 ml/min uz D/K/F/TAF. Koristeći cistatin C kao biljeg filtracije utvrđeno je da je medijan promjene procijenjene brzine glomerularne filtracije izračunate jednadžbom CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI\ CystC}$) ($N = 22$) iznosio +4,4 ml/min/1,73 m² uz D/K/F/TAF.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka Symtuza (kao formulacija fiksne kombinacije) nije se ispitivala u pedijatrijskih bolesnika. Međutim, sigurnost njegovih pojedinačnih sastavnica ocjenjivala se u adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg u kliničkom ispitivanju TMC114-C230 ($N = 12$), u kojem se ocjenjivao darunavir u kombinaciji s ritonaviro, te u kliničkom ispitivanju GS-US-292-0106 ($N = 50$), u kojem se ocjenjivala fiksna kombinacija elvitegravira, kobicistata, emtricitabina i tenofoviralfenamida.

Sigurnost sastavnica lijeka Symtuza također se ocjenjivala kod ograničenog broja djece u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine od najmanje 25 kg do < 40 kg u kliničkom ispitivanju GS-US-216-0128 ($N = 9$, uz 24 tjedna praćenja), u kojem se ocjenjivao darunavir pojačan kobicistatom (DRV/KOBI) u kombinaciji s emtricitabinom/tenofoviralfenamidom (F/TAF). Podaci iz tih ispitivanja pokazali su da je ukupan sigurnosni profil sastavnica lijeka Symtuza u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina i tjelesne težine od najmanje 25 kg odgovarao onome opaženom u odrasloj populaciji (vidjeti dio 5.1).

U pedijatrijskih bolesnika koji su se tijekom 48 tjedana liječili drugim lijekovima koji sadrže tenofoviralfenamid prijavljena su smanjenja BMD-a kralježnice i TBLH-a za $\geq 4\%$ (vidjeti dio 4.4).

Druge posebne populacije

Bolesnici istodobno zaraženi virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Dostupne su ograničene informacije o primjeni sastavnica lijeka Symtuza u bolesnika istodobno zaraženih virusom hepatitisa B i/ili C.

Od 1968 prethodno liječenih bolesnika koji su primali darunavir istodobno s ritonavinom u dozi od 600/100 mg dvaput na dan, njih 236 bilo je istodobno zaraženo virusom hepatitisa B ili C. Bolesnici s istodobnom infekcijom češće su imali povišene početne vrijednosti jetrenih transaminaza i porast vrijednosti jetrenih transaminaza tijekom liječenja nego bolesnici bez kroničnog virusnog hepatitisa. Sigurnost emtricitabina i tenofoviralfenamida u kombinaciji s elvitegravinom i kobicistatom u tableti s fiksnom kombinacijom ocjenjivala se u približno 70 bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om koji su u tom trenutku primali liječenje za HIV infekciju u otvorenom kliničkom ispitivanju (GS-US-292-1249). S obzirom na to ograničeno iskustvo, čini se da je sigurnosni profil emtricitabina/tenofoviralfenamida u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om sličan onome u bolesnika koji su zaraženi samo virusom HIV-1 (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Iskustvo s akutnim predoziranjem lijekom Symtuza u ljudi je ograničeno.

Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi toksičnosti (vidjeti dio 4.8).

Nema specifičnog antidota za predoziranje lijekom Symtuza. Liječenje predoziranja sastoji se od općih potpornih mjera, koje uključuju praćenje vitalnih znakova i kliničkog statusa bolesnika.

Budući da se darunavir i kobicistat u velikoj mjeri vezuju za proteine u plazmi, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom. Emtricitabin se može ukloniti hemodijalizom, pa se tijekom 3-satne dijalize započete unutar 1,5 sati nakon primjene emtricitabina uklanja približno 30% doze. Tenofovir se učinkovito uklanja hemodijalizom, uz koeficijent ekstrakcije od približno 54%. Nije poznato mogu li se emtricitabin ili tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija, antivirotici za terapiju HIV, kombinacije, ATK oznaka: J05AR22

Mehanizam djelovanja

Darunavir je inhibitor dimerizacije i katalitičke aktivnosti HIV-1 proteaze (K_D od $4,5 \times 10^{-12}$ M). Selektivno inhibira cijepanje HIV-om kodiranih Gag-Pol poliproteina u stanicama zaraženima virusom, sprječavajući tako nastanak zrelih infektivnih virusnih čestica.

Kobicistat je inhibitor mehanizma djelovanja enzima citokroma P450 iz podskupine CYP3A. Inhibicijom metabolizma posredovanog putem CYP3A kobicistat povećava sistemsku izloženost supstratima CYP3A, kao što je darunavir, koji zbog metabolizma ovisnog o CYP3A imaju ograničenu bioraspoloživost i skraćen poluvijek.

Emtricitabin je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) i nukleozidni analog 2'-doksicitidina. Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin u emtricitabin trifosfat. Emtricitabin trifosfat inhibira replikaciju HIV-a ugradnjom u virusnu DNA uz pomoć reverzne transkriptaze (RT) HIV-a, što dovodi do prekida lanca DNA.

Tenofoviralfenamid je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) i fosforoamidatni predlijek tenofovira (analog 2'-deoksiadenozin

monofosfata). Tenofoviralafenamid ulazi u stanice, a zbog povećane stabilnosti u plazmi i unutarstanične aktivacije hidrolizom uz pomoć katepsina A učinkovitije od tenofovirdizoproksila koncentrira tenofovir u mononuklearnim stanicama periferne krvi (uključujući limfocite i druge stanice na koje cilja HIV) i makrofagima. Tenofovir se unutar stanice naknadno fosforilira u farmakološki aktivan metabolit tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat inhibira replikaciju HIV-a ugradnjom u virusnu DNA uz pomoć RT HIV-a, što dovodi do prekida lanca DNA.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

U ispitivanjima kombinacija dvaju lijekova na staničnoj kulturi darunavir, emtricitabin i tenofoviralafenamid pokazali su aditivne do sinergijske antivirusne učinke.

Darunavir pokazuje aktivnost protiv laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata virusa HIV-1 te laboratorijskih sojeva virusa HIV-2 u akutno zaraženim linijama T-stanica, ljudskim mononuklearnim stanicama iz periferne krvi i ljudskim monocitima/makrofagima, uz medijan vrijednosti EC_{50} u rasponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 – 5,0 ng/ml). Darunavir pokazuje antivirusnu aktivnost *in vitro* protiv širokog raspona primarnih izolata virusa HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) i skupine O, uz vrijednosti EC_{50} u rasponu od < 0,1 do 4,3 nM. Te vrijednosti EC_{50} znatno su ispod 50% raspona koncentracija za staničnu toksičnost od 87 μ M do > 100 μ M.

Kobicistat ne pokazuje mjerljivu antivirusnu aktivnost protiv virusa HIV-1 i ne antagonizira antivirusni učinak darunavira, emtricitabina ni tenofovira.

Antivirusna aktivnost emtricitabina protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 ocjenjivala se na limfoblastoidnim staničnim linijama, staničnoj liniji MAGI CCR5 i mononuklearnim stanicama iz periferne krvi. Vrijednosti EC_{50} za emtricitabin kretale su se u rasponu od 0,0013 do 0,64 μ M. Emtricitabin je u staničnoj kulturi pokazao antivirusnu aktivnost protiv virusa HIV-1 iz skupina A, B, C, D, E, F i G (vrijednosti EC_{50} kretale su se u rasponu od 0,007 do 0,075 μ M) i aktivnost protiv određenih sojeva virusa HIV-2 (vrijednosti EC_{50} kretale su se u rasponu od 0,007 do 1,5 μ M).

Antivirusna aktivnost tenofoviralafenamida protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 iz skupine B ocjenjivala se na limfoblastoidnim staničnim linijama, mononuklearnim stanicama iz periferne krvi, primarnim monocitnim/makrofagnim stanicama i CD4+ T-limfocitima. Vrijednosti EC_{50} za tenofoviralafenamid kretale su se u rasponu od 2,0 do 14,7 nM. Tenofoviralafenamid je u staničnoj kulturi pokazao antivirusnu aktivnost protiv virusa HIV-1 iz svih skupina (M, N i O), uključujući podtipove A, B, C, D, E, F i G (vrijednosti EC_{50} kretale su se u rasponu od 0,10 do 12,0 nM) i aktivnost protiv određenih sojeva virusa HIV-2 (vrijednosti EC_{50} kretale su se u rasponu od 0,91 do 2,63 nM).

Rezistencija

Izdvajanje virusa rezistentnog na darunavir iz virusa HIV-1 divljeg tipa *in vitro* trajalo je dugo (> 3 godine). Izdvojeni virusi nisu mogli rasti u prisutnosti darunavira u koncentracijama iznad 400 nM. Virus izdvojeni u tim uvjetima, koji su pokazivali smanjenu osjetljivost na darunavir (raspon: 23 – 50 puta), imali su 2 – 4 aminokiseline supstitucije u genu proteaze. Smanjena osjetljivost na darunavir kod virusa nastalih tijekom pokusa izdvajanja nije se mogla objasniti nastankom tih mutacija proteaze.

In vivo, mutacije proteaze virusa HIV-1 povezane s rezistencijom na darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ili M, T74P, L76V, I84V i L89V) temelje se na podacima iz kliničkih ispitivanja provedenih u bolesnika prethodno liječenih antiretrovirusnom terapijom, od kojih su svi prethodno primali inhibitor proteaze.

Smanjena osjetljivost na emtricitabin povezana je s mutacijama M184V/I u HIV-1 RT.

Izolati virusa HIV-1 sa smanjenom osjetljivošću na tenofoviralafenamid nose mutaciju K65R u HIV-1 RT; osim toga, kratkotrajno je primijećena mutacija K70E u HIV-1 RT. Izolati virusa HIV-1 koji imaju mutaciju K65R pokazuju malo smanjenje osjetljivosti na abakavir, emtricitabin, tenofovir i lamivudin.

Pojava rezistencije u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni i koji su imali virusnu supresiju

Tijekom 96 tjedana liječenja u ispitivanjima faze 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i TMC114IFD3013 (EMERALD) u prethodno liječenih virološki suprimiranih bolesnika, provedeno je testiranje rezistencije na uzorcima bolesnika koji su doživjeli protokolom definiran virološki neuspjeh i koji su imali HIV-1 RNA ≥ 400 kopija/ml u trenutku utvrđivanja neuspjeha liječenja ili pri kasnijem mjerenju. Pojava rezistencije u skupinama liječenima lijekom Symtuza prikazana je u tablici 4. Nisu opažene mutacije povezane s rezistencijom na DRV, primarnom rezistencijom na inhibitore proteaze ni rezistencijom na TDF/TAF.

Tablica 4: Pojava rezistencije u ispitivanjima AMBER i EMERALD (96. tjedan)							
Ispitivanje	Liječena skupina	Ispitanici, n	Ispitanici s PDVF-om, n (%)	Ispitanici s PDVF-om u kojih se ocjenjivala rezistencija, n (%)	Ispitanici u kojih se pojavila ≥ 1 mutacija povezana s rezistencijom, n (%)		
					Proteaza Primarna rezistencija na inhibitore proteaze/ DRV	TDF/ TAF	Reverzna transkriptaza 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
Ukupno u ispitivanjima faze 3	Symtuza	1125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a U 36. tjednu zabilježena je mutacija M184M/I/V, koja je dovela do rezistencije na FTC. Taj je ispitanik imao mutaciju K103N pri probiru, što ukazuje na prijenos rezistencije na nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. DRV = darunavir; FTC = emtricitabin; PDVF (*protocol-defined virologic failure*), protokolom definiran virološki neuspjeh; TDF = tenofovirdizoproksilfumarat; TAF = tenofoviralafenamid

Križna rezistencija u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni i koji su imali virusnu supresiju

Virus rezistentan na emtricitabin s mutacijom M184M/I/V bio je križno rezistentan na lamivudin, ali je zadržao osjetljivost na abakavir, stavudin, tenofovir i zidovudin.

Klinički podaci

Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni zbog HIV-1

U dvostuko slijepom ispitivanju faze 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER), bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni bili su randomizirani tako da prime ili lijek Symtuza (N = 362) ili kombinaciju fiksne kombinacije darunavira i kobicistata i fiksne kombinacije emtricitabina i tenofovirdizoproksilfumarata (F/TDF) (N = 363) jedanput na dan. Virološki odgovor je bio definiran kao < 50 kopija/ml korištenjem „snapshot“ pristupa (vidjeti tablicu 5).

Medijan dobi ukupno 725 bolesnika bio je 34 godine (raspon 18-71), 88,3% bilo je muškog spola, 83,2% bijele rase, 11,1% crne rase, 1,5% azijskog porijekla. Srednja vrijednost početne vrijednosti HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,48 log₁₀ kopija/ml (SD = 0,61), a medijan početne vrijednosti broja CD4⁺ stanica 453 x 10⁶ stanica/l (raspon 38 – 1456 x 10⁶ stanica/l).

Tablica 5: Virološki ishodi u ispitivanju AMBER u 48. i 96. tjednu (FDA Snapshot)			
	48. tjedan		96. tjedan*
	Symtuza N = 362	DRV/KOBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
Virološki odgovor, %			
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	91,4%	88,4%	85,1%
Razlika liječenja ^a	2,7 (95% CI: -1,6; 7,1)		-
Virološki neuspjeh^b	4,4%	3,3%	5,5%
HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml	2,5%	2,5%	1,7%

Virološki neuspjeh koji dovodi do prekida liječenja	0,3%	0	1,4% ^d
Prekid primjene ispitivanog lijeka zbog drugih razloga i posljednja dostupna vrijednost HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml	1,7%	0,8%	2,5%
Nema viroloških podataka^c	4,1%	8,3%	9,4%
Razlozi			
Prekid ispitivanja zbog štetnog događaja ili smrti	2,2%	4,4%	2,2%
Prekid primjene ispitivanog lijeka zbog drugih razloga i posljednja dostupna vrijednost HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	1,1%	2,5%	5,8%
Podaci nedostaju tijekom ovog vremenskog raspona, ali bolesnik je u ispitivanju	0,8%	1,4%	1,4%
Virološki odgovor (HIV-1-RNA < 50 kopija/ml; Snapshot analiza) prema podskupinama, n/N (%)			
Dob			
< 50 godina	299/326 (91,7%)	293/331 (88,5%)	276/326 (84,7%)
≥ 50 godina	32/36 (88,9%)	28/32 (87,5%)	32/36 (88,9%)
Spol			
Muški	292/318 (91,8%)	289/322 (89,8%)	270/318 (84,9%)
Ženski	39/44 (88,6%)	32/41 (78,0%)	38/44 (86,4%)
Rasa			
Crna	34/40 (85,0%)	34/40 (85,0%)	28/40 (70,0%)
Sve osim crne	281/305 (92,1%)	275/309 (89,0%)	266/305 (87,2%)
Početna vrijednost virusnog opterećenja			
$\leq 100\ 000$ kopija/ml	278/303 (91,7%)	265/293 (90,4%)	260/303 (85,8%)
$> 100\ 000$ kopija/ml	53/59 (89,8%)	56/70 (80,0%)	48/59 (81,4%)
Početna vrijednost broja CD4+ stanica			
< 200 stanica/mm ³	16/22 (72,7%)	25/29 (86,2%)	16/22 (72,7%)
≥ 200 stanica/mm ³	315/340 (92,6%)	296/334 (88,6%)	292/340 (85,9%)
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica od početne vrijednosti	188,7	173,8	228,8

^a Temeljeno na MH testu prilagođenom prema stratumu gdje su stratifikacijski faktori razina HIV-1 RNA ($\leq 100\ 000$ ili $> 100\ 000$ kopija/ml) i broj CD4+ stanica (< 200 ili ≥ 200 stanica/ μ l).

^b Uključeni ispitanici koji su imali HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml u rasponu oko 48./96. tjedna; ispitanici koji su prerano prekinuli liječenje radi nedostatka ili gubitka djelotvornosti prema procjeni ispitivača; ispitanici koji su prekinuli liječenje zbog drugih razloga osim nuspojava, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti i u vrijeme prekida uzimanja lijeka su imali HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml.

^c Raspon oko 48. tjedna: 295. – 378. dan; raspon oko 96. tjedna: 631. dan – 714. dan.

^d Pet je ispitanika isključeno iz ispitivanja zbog razloga povezanih s djelotvornošću prema ocjeni ispitivača (odluci liječnika), od kojih je njih troje imalo HIV-1 RNA < 50 kopija/ml pri posljednjem određivanju tijekom liječenja.

* Nisu dostupni podaci za komparator nakon 48. tjedna.

Promjene u mjerama mineralne gustoće kostiju

U ispitivanju faze 3 TMC114FD2HTX3001 kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, Symtuza nije bila povezana sa smanjenjima mineralne gustoće kostiju ili je bila povezana s manjim smanjenjima mineralne gustoće kostiju u usporedbi s DRV/KOBI+F/TDF, mjereno denzitometrijom (DXA) kuka (postotak promjene LS srednjih vrijednosti: 0,17% naspram -2,69%, $p < 0,001$) i lumbalne kralježnice (postotak promjene LS srednjih vrijednosti: -0,68% naspram -2,38%, $p = 0,004$) nakon 48 tjedana liječenja. Nakon 96 tjedana liječenja lijekom Symtuza, postotna promjena (95% CI) početne mineralne gustoće kostiju na području kuka i kralježnice iznosila je -0,26 (-0,96; 0,45) % odnosno -0,93 (-1,82; -0,05) %.

Promjene u mjerama funkcije bubrega

U ispitivanju kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, Symtuza je bila povezana s manjim utjecajem na procijenjenu brzinu glomerularne filtracije prema Cockcroft-Gaultovoj formuli u usporedbi s kontrolnom skupinom (DRV/KOBI+F/TDF).

Bolesnici koji su prethodno liječeni zbog HIV-1

Ispitivanje faze 3 TMC114IFD3013 (EMERALD) procijenilo je djelotvornost lijeka Symtuza u virološki suprimiranih (HIV-1 RNA manje od 50 kopija/ml) bolesnika s HIV-1 infekcijom. Bolesnici su bili virološki suprimirani barem 2 mjeseca te nisu više od jedanput imali porast virusnog opterećenja iznad 50 HIV-1 RNA kopija/ml tijekom godine prije uključjenja. Bolesnicima je bio dopušten ulazak u ispitivanje ako su prethodno imali neuspjeh na bilo kojem antiretrovirusnom režimu koji nije sadržavao darunavir. Bolesnici u anamnezi nisu imali virološki neuspjeh na režimima temeljenima na darunaviru, i ako su bili dostupni povijesni genotipovi, odsutnost mutacija koje su povezane s rezistencijom na darunavir. Bolesnici su bili na stabilnom antiretrovirusnom liječenju (barem 6 mjeseci), koje se sastojalo od pojačanog inhibitora proteaze [bilo darunavira jedanput na dan ili atazanavira (oboje pojačani ritonavirovom ili kobicistatom), ili lopinavira s ritonavirovom] kombiniranog s emtricitabinom i TDF. Oni su prešli ili na lijek Symtuza (N = 763) ili su nastavili svoj režim liječenja (N = 378) (randomizirano 2:1).

Medijan dobi bolesnika bio je 46 godina (raspon 19-78), 82% bilo je muškog spola, 75,5% bijele rase, 20,9% crne rase i 2,3% azijskog porijekla. Medijan početne vrijednosti broja CD4⁺ stanica bio je 628 x 10⁶ stanica/mm³ (raspon 111-1921 x 10⁶ stanica/mm³). Virološki ishodi u 48. i 96. tjednu ispitivanja EMERALD navedeni su u tablici 6.

Tablica 6: Virološki ishodi u 48. i 96. tjednu EMERALD ispitivanja			
	48. tjedan		96. tjedan*
	Symtuza N = 763	bPI+F/TDF N = 378	Symtuza N = 763
Kumulativni protokolom definirani virološki povrat ^a , %			
Stopa protokolom definiranog virološkog povrata	2,5%	2,1%	3,1%
(95% CI) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Razlika u udjelima	0,4 (95% CI: -1,5; 2,2)		-
FDA Snapshot ishod			
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	94,9%	93,7%	90,7%
Virološki neuspjeh ^c	0,8%	0,5%	1,2%
Razlika liječenja ^d	0,3 (95% CI: -0,7; 1,2)		-
HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml	0,5%	0,5%	0,7% ^f
Virološki neuspjeh – koji je doveo do prekida liječenja	0	0	0
Virološki neuspjeh – prekid zbog drugih razloga i posljednja dostupna HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml	0,3%	0	0,5%
Nema viroloških podataka ^e	4,3%	5,8%	8,1%
Razlozi			
Prekid ispitivanja zbog štetnog događaja ili smrti	1,4%	1,1%	2,4%
Prekid ispitivanja zbog drugih razloga	2,5%	4,2%	5,0%
Podaci nedostaju tijekom ovog vremenskog raspona, ali je bolesnik u ispitivanju	0,4%	0,5%	0,8%
Kumulativni protokolom definirani virološki povrat prema podskupinama, %			
Dob			
< 50 godina	13/507 (2,6%)	7/252 (2,8%)	18/507 (3,6%)
≥ 50 godina	6/256 (2,3%)	1/126 (0,8%)	6/256 (2,3%)
Spol			
Muški	14/623 (2,2%)	7/313 (2,2%)	20/623 (3,2%)
Ženski	5/140 (3,6%)	1/65 (1,5%)	4/140 (2,9%)
Rasa			
Crna	6/155 (3,9%)	1/82 (1,2%)	7/155 (4,5%)
Sve osim crne	13/597 (2,2%)	7/293 (2,4%)	17/597 (2,8%)
Prethodni neuspjeh antiretrovirusnog liječenja			
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 uzastopna mjerenja HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml, ili u slučaju prekida ili u 48./96. tjednu radi bilo kojeg razloga, (jedno mjerenje) HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml od početka liječenja (uključeno).
- ^b Dvostrani egzaktni Clopper-Pearsonov interval pouzdanosti 95% CI.
- ^c Uključeni ispitanici koji su imali ≥ 50 kopija/ml u rasponu oko 48./96. tjedna; ispitanici koji su prekinuli ispitivanje prerano radi nedostatka ili gubitka djelotvornosti prema procjeni ispitivača; ispitanici koji su prekinuli ispitivanje zbog drugih razloga osim štetnih događaja, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti, te su u vrijeme prekida imali vrijednost virusnog opterećenja ≥ 50 kopija/ml.
- ^d Temeljeno na MH testu podešavajući za bPI na probiru (ATV s rtv ili KOBİ, DRV s rtv ili KOBİ, LPV s rtv).
- ^e Raspon unutar 48 tjedana: 295. dan – 378. dan; raspon unutar 96 tjedana: 631. dan – 714. dan.
- ^f Za te je ispitanike opaženo sljedeće virusno opterećenje u 96. tjednu: 54 kopije/ml, 78 kopija/ml, 111 kopija/ml, 152 kopije/ml i 210 kopija/ml.
- * Nisu dostupni podaci za komparator nakon 48. tjedna.

Pedijatrijska populacija

Bolesnici u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg

Primjenu lijeka Symtuza u adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg koji se prethodno nisu liječili antiretrovirusnom terapijom podupiru dva ispitivanja provedena u pedijatrijskih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 (TMC114-C230 i GS-US-292-0106). Za više informacija vidjeti informacije o lijeku za darunavir i emtricitabin/tenofoviralfenamid.

Provedeno je otvoreno ispitivanje faze 2 (TMC114-C230) radi ocjenjivanja farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti darunavira u kombinaciji s niskom dozom ritonavira u 12 pedijatrijskih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 u dobi od 12 do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg koji se prethodno nisu liječili antiretrovirusnom terapijom. Ti su bolesnici primali darunavir/ritonavir u dozi od 800/100 mg jedanput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Virološki odgovor definirao se kao smanjenje plazmatskog virusnog opterećenja HIV-1 RNA za najmanje 1,0 log₁₀ u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti tablicu 7).

Tablica 7: Virološki ishod u adolescenata prethodno neliječenih antiretrovirusnom terapijom u 48. tjednu (algoritam vremena do gubitka virološkog odgovora [engl. <i>time to loss of virological response</i>, TLOVR])	
TMC114-C230	
Ishodi u 48. tjednu	Darunavir/ritonavir (N = 12)
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^a	83,3% (10)
Medijan promjene postotka CD4 ⁺ stanica od početne vrijednosti	14
Srednja vrijednost promjene broja CD4 ⁺ stanica od početne vrijednosti ^b	221
Smanjenje plazmatskog virusnog opterećenja za $\leq 1,0$ log ₁₀ od početne vrijednosti	100%

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

^b Bolesnik koji nije završio ispitivanje zabilježen je kao neuspjeh: bolesnicima koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promjena jednaka 0.

Djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika emtricitabina i tenofoviralfenamida ocjenjivale su se u otvorenom ispitivanju (GS-US-292-0106) u kojem je 50 prethodno neliječenih adolescenata zaraženih virusom HIV-1 primalo emtricitabin i tenofoviralfenamid (10 mg) zajedno s elvitegravinom i kobicistatom u tableti s fiksnom kombinacijom. Medijan dobi bolesnika iznosio je 15 godina (raspon: 12 – 17); 56% bolesnika bile su žene, 12% Azijci, a 88% crnci. Na početku ispitivanja medijan plazmatske vrijednosti HIV-1 RNA iznosio je 4,7 log₁₀ kopija/ml, medijan broja CD4⁺ stanica 456 stanica/mm³ (raspon: 95 – 1110), a medijan % CD4⁺ 23% (raspon: 7 – 45%). Sveukupno je 22% bolesnika imalo plazmatsku vrijednost HIV-1 RNA > 100 000 kopija/ml. HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u 48. tjednu postiglo je 92% (46/50) bolesnika, što je slično stopama odgovora u ispitivanjima provedenima u prethodno neliječenih odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1. Srednja vrijednost porasta broja CD4⁺ stanica od početne vrijednosti u 48. tjednu iznosila je 224 stanice/mm³. Do 48. tjedna nije opažena pojava rezistencije na E/K/F/TAF (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/ tenofoviralfenamid).

Bolesnici u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine od najmanje 25 kg do < 40 kg

Primjenu lijeka Symtuza u djece u dobi od 6 do < 12 godina i tjelesne težine od najmanje 25 kg do < 40 kg podupire otvoreno ispitivanje GS-US-216-0128, u kojem su se ocjenjivale farmakokinetika, sigurnost i antivirusna aktivnost darunavira i kobicistata (primijenjenih u obliku pojedinačnih lijekova) u kombinaciji s emtricitabinom/tenofoviralfenamidom u 9 prethodno liječenih, virološki suprimiranih pedijatrijskih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 (kohorta 2, podskupina koja je primala DRV/KOBI+F/TAF u fiksnoj kombinaciji). Svi su bolesnici imali HIV-1 RNA < 50 kopija/ml na početku ispitivanja, a medijan početnog broja CD4⁺ stanica iznosio je 929 stanica/mm³ (raspon: 584 - 1232 stanice/mm³). U tablici 8 navedeni su podaci o virološkom ishodu u djece u podskupini kohorte 2.

Tablica 8: Virološki ishod u virološki suprimirane djece prethodno liječene antiretrovirusnom terapijom (podskupina kohorte 2 koja je primala DRV/KOBI+F/TAF u fiksnoj kombinaciji^a) u 24. tjednu (FDA Snapshot)	
GS-US-216-0128	
Ishodi u 24. tjednu	Podskupina kohorte 2 koja je primala DRV/KOBI+F/TAF u fiksnoj kombinaciji (N = 9)
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	100% (9)
Medijan promjene postotka CD4 ⁺ stanica od početne vrijednosti	0,60%
Medijan promjene broja CD4 ⁺ stanica od početne vrijednosti	72 stanice/mm ³

^a DRV (doza: tableta od 600 mg ili tablete od 600 mg + 75 mg, ovisno o tjelesnoj težini), KOBI (150 mg), F/TAF u fiksnoj kombinaciji (200/25 mg)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Utvrđena je bioekvivalentnost svih sastavnica lijeka Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg u usporedbi s darunavirom u dozi od 800 mg, kobicistatom u dozi od 150 mg i emtricitabinom/tenofoviralfenamidom u dozi od 200 mg/10 mg primijenjenih istodobno u obliku pojedinačnih lijekova u zdravih sudionika (N = 96) nakon primjene jedne doze na pun želudac. Također je opažena bioekvivalentnost lijeka Symtuza s fiksnom kombinacijom 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg i darunavira u dozi od 675 mg, kobicistata u dozi od 150 mg i emtricitabina/tenofoviralfenamida u dozi od 200 mg/10 mg primijenjenih istodobno u obliku pojedinačnih lijekova kod zdravih sudionika nakon primjene na pun želudac (N=32).

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost jednokratne doze darunavira od 600 mg iznosila je približno 37%, a povećala se na približno 82% u prisutnosti ritonavira u dozi od 100 mg dvaput na dan. Apsolutna bioraspoloživost kapsule emtricitabina od 200 mg iznosila je 93%.

Nakon peroralne primjene lijeka Symtuza u zdravih sudionika sve su se sastavnice brzo apsorbirale. Vršne plazmatske koncentracije darunavira, kobicistata, emtricitabina i tenofoviralfenamida postignute su 4,00, 4,00, 2,00 odnosno 1,50 sati nakon primjene. Primjena prepolovljene tablete kroz usta u usporedbi s tabletom koja je progutana cijela, nije utjecala na bioraspoloživost komponenti lijeka Symtuza.

Izloženost darunaviru i kobicistatu nakon primjene lijeka Symtuza bila je 30 – 45% odnosno 16 - 29% niža natašte nego nakon obroka. C_{max} emtricitabina bio je 1,26 puta veći kod primjene natašte, dok je površina ispod krivulje (AUC) bila usporediva i kod primjene natašte i kod primjene nakon obroka. C_{max} tenofoviralfenamida bio je 1,82 puta veći kod primjene natašte, dok je AUC bio 20% niži kod primjene natašte nego kod primjene nakon obroka. Symtuza tablete treba uzimati s hranom. Vrsta hrane ne utječe na izloženost lijeku Symtuza.

Distribucija

Darunavir

Približno 95% darunavira vezuje se za proteine u plazmi. Darunavir se prvenstveno vezuje za α_1 -kiselikoprotein u plazmi.

Volumen distribucije samo darunavira nakon intravenske primjene iznosio je $88,1 \pm 59,0$ l (srednja vrijednost $\pm$ SD), a povećao se na $131 \pm 49,91$ (srednja vrijednost $\pm$ SD) uz primjenu sa 100 mg ritonavira dvaput na dan.

Kobicistat

Udio kobicistata koji se vezuje za proteine u plazmi ljudi iznosi 97 – 98%, a srednja vrijednost omjera koncentracije između plazme i krvi iznosila je približno 2.

Emtricitabin

In vitro se za proteine u plazmi ljudi vezalo < 4% emtricitabina; vezivanje je bilo neovisno o koncentraciji u rasponu od 0,02 do 200 μ g/ml. Pri vršnoj koncentraciji u plazmi srednja vrijednost omjera koncentracije između plazme i krvi iznosila je približno 1,0, a srednja vrijednost omjera koncentracije između sjemena i plazme približno 4,0.

Tenofoviralafenamid

In vitro se za proteine u plazmi ljudi vezalo < 0,7% tenofovira; vezivanje je bilo neovisno o koncentraciji u rasponu od 0,01 do 25 μ g/ml. Vezivanje tenofoviralafenamida za proteine u plazmi ljudi *ex vivo* u uzorcima prikupljenima tijekom kliničkih ispitivanja iznosilo je približno 80%.

Biotransformacija

Darunavir

In vitro ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazuju da darunavir primarno prolazi kroz oksidacijski metabolizam. Darunavir se opsežno metabolizira putem jetrenog CYP sustava, gotovo isključivo izoenzimom CYP3A4. Ispitivanje [14 C]-darunavira u zdravih sudionika pokazalo je da većinu radioaktivnosti u plazmi nakon jednokratne doze darunavira pojačanog ritonavijem od 400/100 mg treba pripisati ishodišnoj djelatnoj tvari. Pronađena su najmanje 3 oksidacijska metabolita darunavira u ljudi; svi su pokazali aktivnost koja je bila najmanje 10 puta manja od aktivnosti darunavira protiv divljeg tipa HIV-a.

Kobicistat

Kobicistat se metabolizira oksidacijom posredovanom enzimima CYP3A (glavni put) i CYP2D6 (sporedni put) te ne prolazi glukuronidaciju. Nakon peroralne primjene [14 C]-kobicistata, 99% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi činio je nepromijenjen kobicistat. U mokraći i stolici pronađene su niske razine metabolita, koje ne pridonose inhibicijskom djelovanju kobicistata na CYP3A.

Emtricitabin

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da emtricitabin nije inhibitor ljudskih CYP enzima. Nakon primjene [14 C]-emtricitabina cijela je doza pronađena u mokraći (približno 86%) i fecesu (približno 14%). Trinaest posto doze pronađeno je u mokraći u obliku tri putativna metabolita. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolnog dijela molekule, pri čemu nastaju 3'-sulfoksid diastereomeri (približno 9% doze), i konjugaciju s glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (približno 4% doze). Nisu pronađeni nikakvi drugi metaboliti.

Tenofoviralafenamid

Glavni put eliminacije tenofoviralafenamida u ljudi je metabolizam, kojim se eliminira > 80% peroralno primijenjene doze. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se tenofoviralafenamid metabolizira u tenofovir (glavni metabolit) uz pomoć katepsina A u mononuklearnim stanicama periferne krvi (uključujući limfocite i druge ciljne stanice HIV-a) i makrofagima te uz pomoć karboksilesteraze-1 u hepatocitima. *In vivo* se tenofoviralafenamid hidrolizira u stanicama do tenofovira (glavni metabolit), koji se zatim fosforilira u aktivni metabolit tenofovirdifosfat.

In vitro se tenofoviralfenamid ne metabolizira putem CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6. Tenofoviralfenamid se minimalno metabolizira putem CYP3A4. Nakon probne istodobne primjene s umjerenim induktorom CYP3A efavirenzom, izloženost tenofoviralfenamidu nije se značajno promijenila. Nakon primjene tenofoviralfenamida, [¹⁴C]-radioaktivnost u plazmi pokazala je profil ovisan o vremenu, pri čemu je najzastupljeniji spoj tijekom prvih nekoliko sati bio tenofoviralfenamid, a tijekom preostalog razdoblja mokraćna kiselina.

Eliminacija

Darunavir

Nakon primjene [¹⁴C]-darunavira pojačanog ritonavinom u dozi od 400/100 mg približno 79,5% primijenjene doze [¹⁴C]-darunavira pronađeno je u fecesu, a 13,9% u mokraći. Nepromijenjen darunavir činio je približno 41,2% primijenjene doze u fecesu, odnosno 7,7% primijenjene doze u mokraći.

Klirens darunavira nakon njegove intravenske primjene samostalno (150 mg) i uz nisku dozu ritonavira (100 mg) iznosio je 32,8 l/h odnosno 5,9 l/h. Medijan terminalnog poluvijeka darunavira u plazmi nakon primjene lijeka Symtuza iznosi 5,5 sati.

Kobicistat

Nakon peroralne primjene [¹⁴C]-kobicistata 86% doze pronađeno je u fecesu, a 8,2% u mokraći. Medijan terminalnog poluvijeka kobicistata u plazmi nakon primjene lijeka Symtuza iznosi 3,6 sati.

Emtricitabin

Emtricitabin se prvenstveno izlučuje putem bubrega, pa se čitava doza pronalazi u mokraći (približno 86%) i fecesu (približno 14%). Trinaest posto (13%) doze emtricitabina pronađeno je u mokraći u obliku tri metabolita. Sistemske klirens emtricitabina u prosjeku je iznosio 307 ml/min. Medijan terminalnog poluvijeka eliminacije emtricitabina nakon peroralne primjene lijeka Symtuza iznosi 17,2 sata.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid se uglavnom eliminira nakon metabolizacije u tenofovir. Medijan terminalnog poluvijeka eliminacije tenofoviralfenamida nakon primjene lijeka Symtuza iznosio je 0,3 sata. Tenofovir se eliminira iz tijela putem bubrega glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Medijan poluvijeka tenofovira u plazmi iznosi približno 32 sata. Bubrežno izlučivanje nepromijenjenog tenofoviralfenamida sporedni je put, kojim se manje od 1% doze izlučuje kroz mokraću. Poluvijek farmakološki aktivnog metabolita, tenofovirdifosfata, u mononuklearnim stanicama periferne krvi iznosi 150 – 180 sati.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Dostupni farmakokinetički podaci za različite sastavnice lijeka Symtuza ukazuju na to da je izloženost u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od najmanje 25 kg, bila usporediva.

Starije osobe

Dostupne su ograničene informacije o farmakokinetici u starijih (starost ≥ 65 godina) za lijek Symtuza, kao i za njegove pojedine komponente.

Populacijska farmakokinetička analiza podataka prikupljenih u bolesnika zaraženih HIV-om pokazala je da se farmakokinetika darunavira ne razlikuje bitno unutar dobnog raspona (18 – 75 godina) koji se ocjenjivao u bolesnika zaraženih HIV-om (N = 12, dob ≤ 65 godina) (vidjeti dio 4.4).

Nisu utvrđene klinički značajne dobno uvjetovane farmakokinetičke razlike za kobicistat, emtricitabin ni tenofoviralfenamid u rasponu dobi ≤ 65 godina.

Spol

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je nešto višu izloženost darunaviru (16,8%) u žena nego u muškaraca zaraženih virusom HIV-1. Ta razlika nije klinički značajna.

Nisu utvrđene klinički značajne spolom uvjetovane farmakokinetičke razlike za kobicistat, emtricitabin ni tenofoviralfenamid.

Oštećenje funkcije bubrega

Symtuza nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Postoje farmakokinetički podaci za (pojedinačne) sastavnice lijeka Symtuza.

Darunavir

Rezultati ispitivanja masene bilance u kojem se primjenjivao [¹⁴C]-darunavir s ritonavinom pokazali su da se približno 7,7% primijenjene doze darunavira izlučuje kroz mokraću u nepromijenjenom obliku.

Iako darunavir nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da u bolesnika zaraženih HIV-om koji su imali umjereno oštećenje bubrežne funkcije nije bilo značajnog utjecaja na farmakokinetiku darunavira (eGFR_{CG} između 30 i 60 ml/min, N = 20) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kobicistat

Ispitivanje farmakokinetike kobicistata provedeno je u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije koji nisu bili zaraženi virusom HIV-1 (eGFR_{CG} ispod 30 ml/min). Nisu primijećene značajne razlike u farmakokinetici kobicistata između ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i zdravih ispitanika, što je u skladu s niskim stupnjem bubrežnog klirensa kobicistata.

Emtricitabin

Srednja vrijednost sistemske izloženosti emtricitabinu bila je viša u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR_{CG} < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) nego u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom (11,8 µg•h/ml).

Tenofoviralfenamid

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici tenofoviralfenamida ili tenofovira između zdravih ispitanika i bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR_{CG} > 15 ali < 30 ml/min) u ispitivanjima tenofoviralfenamida. Nema podataka o farmakokinetici tenofoviralfenamida u bolesnika kojima je eGFR_{CG} < 15 ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Lijek Symtuza nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Postoje farmakokinetički podaci za (pojedinačne) sastavnice lijeka Symtuza.

Darunavir

Darunavir se prvenstveno metabolizira i eliminira putem jetre. U ispitivanjima primjene višekratnih doza darunavira/ritonavira (600/100 mg) dvaput na dan pokazalo se da su ukupne plazmatske koncentracije darunavira u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A, N = 8) i umjerenim (Child-Pugh stadij B, N = 8) oštećenjem jetrene funkcije usporedive s onima u zdravih ispitanika. Međutim, koncentracije nevezanog darunavira bile su približno 55% (Child-Pugh stadij A) odnosno 100% (Child-Pugh stadij B) više. Klinički značaj tog povišenja nije poznat. Učinak teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku darunavira nije ispitivan (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Kobicistat

Kobicistat se prvenstveno metabolizira i eliminira putem jetre. Ispitivanje farmakokinetike kobicistata provedeno je u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije koji nisu bili zaraženi virusom HIV-1 (Child-Pugh stadij B). Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici kobicistata između ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i zdravih ispitanika. Utjecaj teškog oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) na farmakokinetiku kobicistata nije ispitivan.

Emtricitabin

Farmakokinetika emtricitabina nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije; međutim, emtricitabin se neznatno metabolizira putem jetrenih enzima, pa bi učinak oštećenja jetrene funkcije trebao biti ograničen.

Tenofoviralafenamid

Nisu primijećene klinički značajne promjene u farmakokinetici tenofovira u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Utjecaj teškog oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) na farmakokinetiku tenofoviralafenamida nije ispitivan.

Istodobna infekcija virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Nije bilo dovoljno farmakokinetičkih podataka iz kliničkih ispitivanja da bi se utvrdio učinak infekcije virusom hepatitisa B i/ili C na farmakokinetiku darunavira, kobicistata, emtricitabina ili tenofoviralafenamida (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Liječenje darunavirom/kobicistatom od 800/150 mg primijenjenog jedanput na dan tijekom trudnoće rezultira niskom izloženosti darunaviru (vidjeti tablicu 9). U žena koje uzimaju darunavir/kobicistat tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} za ukupni darunavir bile su 49%, 56% odnosno 92% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} za ukupni darunavir bile su 37%, 50% i 89% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Nevezana frakcija je bila također značajno snižena, uključujući oko 90%-tno smanjenje razina C_{min} . Glavni uzrok ovih niskih izloženosti je znatno smanjenje izloženosti kobicistatu što je posljedica indukcije enzima povezane s trudnoćom (vidjeti niže).

Tablica 9

Farmakinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/kobicistata 800/150 mg jedanput na dan kao dijela antiretrovirusnog režima, tijekom drugog tromjesečja trudnoće, trećeg tromjesečja trudnoće i u postpartalnom razdoblju			
Farmakinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće (n=7)	Treće tromjesečje trudnoće (n=6)	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2,199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Izloženost kobicistatu je bila niža tijekom trudnoće, što potencijalno dovodi do suboptimalnog pojačanja darunavira. Tijekom drugog tromjesečja trudnoće, C_{max} , AUC_{24h} , i C_{min} kobicistata bile su 50%, 63% odnosno 83% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće C_{max} , AUC_{24h} , i C_{min} kobicistata bile su 27%, 49% odnosno 83% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem.

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za emtricitabin i tenofoviralafenamid tijekom trudnoće.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Darunavir

Neklinički podaci o darunaviru ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Darunavir ne utječe na plodnost ni rani razvoj embrija te ne pokazuje teratogeni potencijal, pri razinama izloženosti ispod onih pri preporučenoj kliničkoj dozi u ljudi.

U mladim štakora koji su primali darunavir do 23. – 26. dana života (što odgovara dobi od manje od 2 godine u ljudi) primijećen je povećan mortalitet, a u nekih su životinja opažene i konvulzije. Ti su nalazi pripisani nezrelosti jetrenih enzima i krvno-moždane barijere. S obzirom na nepoznanice oko

brzine razvoja krvno-moždane barijere i jetrenih enzima u ljudi, Symtuza se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine.

Kobicistat

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti. U ispitivanjima toksičnosti za razvoj štakora i kunića nisu opaženi teratogeni učinci. U štakora su primijećene osifikacijske promjene na kralješcima i segmentima prsne kosti fetusa pri dozi koja je uzrokovala značajnu toksičnost za majku.

Ispitivanja na kunićima *ex vivo* i ispitivanja na psima *in vivo* ukazuju na to da kobicistat ima nizak potencijal da uzrokuje produljenje QT intervala te da može malo produljiti PR interval i smanjiti funkciju lijeve klijetke pri srednjim vrijednostima koncentracija najmanje 10 puta većima od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dnevnoj dozi od 150 mg.

Dugoročno ispitivanje kancerogenosti kobicistata u štakora otkrilo je tumorogeni potencijal specifičan za tu vrstu koji se ne smatra značajnim za ljude. Dugoročno ispitivanje kancerogenosti u miševa nije pokazalo kancerogeni potencijal.

Emtricitabin

Neklinički podaci o primjeni emtricitabina ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Emtricitabin je pokazao nizak kancerogeni potencijal u miševa i štakora.

Tenofoviralafenamid

Neklinička ispitivanja tenofoviralafenamida u štakora i pasa otkrila su da su kost i bubreg primarni ciljni organi toksičnog djelovanja. Toksičnost za kost manifestirala se kao smanjena mineralna gustoća kosti u štakora i pasa pri izloženostima tenofovirusu najmanje četiri puta većima od onih očekivanih nakon primjene lijeka Symtuza. Primijećena je minimalna infiltracija histiocita u oku pasa kod izloženosti tenofoviralafenamidu i tenofovirusu koja je bila približno 15 odnosno 40 puta veća od one očekivane nakon primjene lijeka Symtuza.

Tenofoviralafenamid se nije pokazao mutagenim niti klastogenim u konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti.

Budući da je izloženost tenofovirusu u štakora i miševa nakon primjene tenofoviralafenamida manja nego kod primjene tenofovirdizoproksila, ispitivanja kancerogenosti te perinatalno i postnatalno ispitivanje u štakora provedena su samo za tenofovirdizoproksil. Konvencionalna ispitivanja kancerogenog potencijala te reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu ukazala na poseban rizik za ljude. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, skotnost ni parametre vezane uz plod. Ipak, tenofovirdizoproksil je smanjio indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnima za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablete

Jezgra tablete

Celuloza, mikrokristalična (E460(i))

Karmelozanatrij, umrežena (E468)

Magnezijev stearat (E572)

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Ovojnica tablete

Makrogol 4000

Poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran)

Talk (E553b)

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablete

Jezgra tablete

Celuloza, mikrokristalična (E460(i))

Karmelozanatrij, umrežena (E468)

Magnezijev stearat (E572)

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Ovojnica tablete

Makrogol 3350 (polietilenglikol)

Poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran)

Talk (E553b)

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

3 godine

Nakon prvog otvaranja: 6 tjedana

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

3 godine

Nakon prvog otvaranja: 6 tjedana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju sa sredstvom za sušenje u boci radi zaštite tableta od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Nakon prvog otvaranja boce: Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju sa sredstvom za sušenje u boci radi zaštite tableta od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Bijela boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa silikagelom kao sredstvom za sušenje (u posebnoj vrećici ili spremniku), zatvorena zaštitnom folijom i polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu.

Jedna boca sadrži 30 tableta.

Veličina pakiranja od jedne boce ili tri boce u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Bijela boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa silikagelom kao sredstvom za sušenje (u posebnoj vrećici ili spremniku), zatvorena zaštitnom folijom i polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu.

Jedna boca sadrži 30 tableta.

Veličina pakiranja od jedne boce.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

EU/1/17/1225/001 - 30 filmom obloženih tableta

EU/1/17/1225/002 - 90 filmom obloženih tableta (3 x 30)

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

EU/1/17/1225/003 - 30 filmom obloženih tableta

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. rujna 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. svibnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete
darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 800 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina i 10 mg tenofoviralfenamida (u obliku tenofoviralfenamidfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta (3 boce od kojih svaka sadrži 30 tableta)

Boce nisu namijenjene za pojedinačnu distribuciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nemojte koristiti nakon što prođe 6 tjedana od prvog otvaranja boce.

Datum otvaranja: _____

Datum bacanja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1225/001 - 30 filmom obloženih tableta

EU/1/17/1225/002 - 90 filmom obloženih tableta (3 x 30)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOCI****1. NAZIV LIJEKA**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablete
darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 800 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina i 10 mg tenofoviralfenamida (u obliku tenofoviralfenamidfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta
90 filmom obloženih tableta (3 boce od kojih svaka sadrži 30 tableta)
Boce nisu namijenjene za pojedinačnu distribuciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1225/001 - 30 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1225/002 - 90 filmom obloženih tableta (3 x 30)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete
darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 675 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina i 10 mg tenofoviralfenamida (u obliku tenofoviralfenamidfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nemojte koristiti nakon što prođe 6 tjedana od prvog otvaranja boce.

Datum otvaranja: _____

Datum bacanja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Nakon prvog otvaranja boce: Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1225/003 - 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOCI****1. NAZIV LIJEKA**

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablete
darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 675 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina i 10 mg tenofoviralfenamida (u obliku tenofoviralfenamidfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1225/003 - 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Symtuza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Symtuza
3. Kako uzimati lijek Symtuza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Symtuza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Symtuza i za što se koristi

Symtuza u dozi od 800 mg darunavira/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabina/10 mg tenofoviralfenamida antiretrovirusni je lijek koji se koristi za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) u odraslih i djece tjelesne težine najmanje 40 kg.

Symtuza sadrži četiri djelatne tvari:

- darunavir, lijek za HIV poznat kao inhibitor proteaze
- kobicistat, pojačivač darunavira
- emtricitabin, lijek za HIV poznat kao nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze
- tenofoviralfenamid, lijek za HIV poznat kao nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze

Symtuza smanjuje količinu HIV-1 u Vašem tijelu, a to će poboljšati Vaš imunosni sustav (prirodni obrambeni mehanizam Vašeg tijela) i smanjiti rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV infekcijom, ali Symtuza neće izliječiti HIV infekciju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Symtuza

Nemojte uzimati lijek Symtuza

- ako ste **alergični** (preosjetljivi) na darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid ili bilo koji drugi sastojak lijeka Symtuza (naveden u dijelu 6).
- ako imate **teške jetrene tegobe**. Ako niste sigurni u težinu jetrene bolesti, obratite se svom liječniku. Možda će biti potrebne dodatne pretrage.

Obavijestite svog liječnika o **svim** lijekovima koje uzimate, uključujući lijekove koji se uzimaju kroz usta, koji se udišu, primjenjuju injekcijom ili se primjenjuju na koži.

Nemojte kombinirati lijek Symtuza ni s jednim od sljedećih lijekova

Ako uzimate neki od navedenih lijekova, razgovarajte s liječnikom o prelasku na drugi lijek.

Lijek	Namjena lijeka
<i>alfuzozin</i>	za liječenje povećane prostate
<i>amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin ili ranolazin</i>	za liječenje određenih srčanih poremećaja (npr. nepravilnog srčanog ritma)
<i>karbamazepin, fenobarbital i fenitoin</i>	za sprječavanje napadaja
<i>kolhicin</i> (ako imate tegobe s bubrežima/jetrom)	za liječenje gihta
<i>kombinirani lijek lopinavir/ritonavir</i>	lijek protiv HIV-a
<i>rifampicin</i>	za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze
<i>pimozid, lurasidon, kvetiapin ili sertindol</i>	za liječenje psihijatrijskih bolesti
<i>alkaloidi ergota</i> kao što su <i>ergotamin, dihidroergotamin, ergometrin i metilergonovin</i>	za liječenje migrenskih glavobolja
<i>gospina trava (Hypericum perforatum)</i>	biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	za liječenje infekcije hepatitisom C
<i>lovastatin, simvastatin i lomitapid</i>	za snižavanje razina kolesterola
<i>triazolam ili midazolam</i> (koji se uzima kroz usta)	za pomoć pri spavanju i/ili ublažavanju tjeskobe
<i>sildenafil</i>	za liječenje srčanog i plućnog poremećaja koji se zove plućna arterijska hipertenzija. Sildenafil se koristi i za druge svrhe. Pogledajte dio „Drugi lijekovi i Symtuza“.
<i>avanafil</i>	za liječenje erektilne disfunkcije
<i>tikagrelor</i>	za pomoć pri zaustavljanju zgrušavanja krvnih pločica u liječenju bolesnika koji su preboljeli srčani udar
<i>naloksegol</i>	liječenje zatvora uzrokovanog opioidima
<i>dapoksetin</i>	liječenje prijevremene ejakulacije
<i>domperidon</i>	liječenje mučnine i povraćanja

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Symtuza.

U ljudi koji uzimaju lijek Symtuza i dalje se mogu javljati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom. Morate se redovito javljati svom liječniku.

Kod ljudi koji uzimaju lijek Symtuza može se razviti kožni osip. Manje često ovaj osip može postati težak ili po život opasan. Molimo obratite se svom liječniku kad god Vam se razvije osip.

Postoji mogućnost da Vam se jave tegobe s bubrežima ako uzimate lijek Symtuza tijekom dugog vremenskog razdoblja.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Symtuza. Odmah obavijestite svog liječnika ako se nešto od navedenog odnosi na Vas:

- ako ste već imali **jetrenih tegoba**, uključujući infekciju hepatitisom B ili C. Liječnik će možda procijeniti težinu jetrene bolesti prije nego što odluči možete li uzimati lijek Symtuza.
- ako imate infekciju **hepatitisom B**, jetrene tegobe mogu se pogoršati nakon što prestanete uzimati lijek Symtuza. Važno je da ne prestanete uzimati lijek Symtuza ako prethodno o tome niste razgovarali s liječnikom.
- ako ste imali **bolest bubrega** ili su krvne pretrage provedene prije ili tijekom liječenja pokazale da imate **probleme s bubrežima**. Prije početka ili tijekom liječenja lijekom Symtuza liječnik će možda zatražiti krvne pretrage da bi pratio rad bubrega. Liječnik će razmotriti je li lijek Symtuza pravi lijek za Vas.
- ako imate **šećernu bolest**. Symtuza može povišiti razine šećera u krvi.
- ako uočite bilo kakve **simptome infekcije** (npr. otečene limfne čvorove i vrućicu). U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom koji su zbog oslabljenog imunološkog sustava već imali neuobičajene infekcije (oportunističke infekcije) mogu se ubrzo nakon početka liječenja HIV-a pojaviti znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija. Smatra se da su ti simptomi

posljedica poboljšanog imunosnog odgovora tijela koji omogućuje da se tijelo bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.

- ako primijetite simptome kao što su mišićna slabost, slabost koja počinje u šakama i stopalima te se širi prema trupu, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, odmah recite svom liječniku. Nakon što započnete liječenje HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija mogu se javiti i **autoimuni poremećaji** (kada imunosni sustav napada zdravo tjelesno tkivo) kao posljedica poboljšanog imunosnog odgovora. Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja.
- ako imate **hemofiliju**. Symtuza može povećati rizik od krvarenja.
- ako ste **alergični na sulfonamide** (koriste se, primjerice, za liječenje nekih infekcija).
- ako uočite bilo kakve **tegobe s mišićima ili kostima**. U nekih bolesnika koji uzimaju lijekove protiv HIV-a može se razviti koštana bolest koja se zove osteonekroza (oštećenje kosti zbog prestanka opskrbe kosti krvlju). Njena je pojava vjerojatnija u slučaju dugotrajnog liječenja HIV-a, težeg oštećenja imunosnog sustava, prekomjerne težine te uzimanja alkohola ili lijekova koji se zovu kortikosteroidi. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako primijetite neki od tih simptoma, recite svom liječniku.

Starije osobe

Lijek Symtuza se primjenjivao u ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 ili više godina. Ako pripadate toj dobnoj skupini, razgovarajte s liječnikom o tome možete li uzimati lijek Symtuza.

Djeca i adolescenti

Lijek Symtuza u dozi od 800 mg darunavira/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabina/10 mg tenofoviralfenamida nije namijenjen za primjenu u djece tjelesne težine manje od 40 kg.

Symtuza je dostupna i u obliku tablete s urezom koja sadrži 675 mg darunavira/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabina/10 mg tenofoviralfenamida, a namijenjena je djeci u dobi od 6 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 25 kg do manje od 40 kg (pogledajte uputu o lijeku za Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete).

Drugi lijekovi i Symtuza

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Postoje lijekovi koje **ne smijete kombinirati** s lijekom Symtuza. Navedeni su u dijelu pod naslovom „**Nemojte kombinirati lijek Symtuza ni s jednim od sljedećih lijekova**“.

Symtuza se ne smije uzimati s drugim antivirusnim lijekom koji sadrži pojačivač ili drugim antivirotikom kojemu je potrebno pojačanje. U nekim slučajevima možda će biti potrebno prilagoditi dozu drugih lijekova. Stoga uvijek obavijestite liječnika ako uzimate druge lijekove za HIV i pažljivo slijedite upute liječnika o tome koji se lijekovi smiju kombinirati.

Lijek Symtuza nemojte uzimati ni s lijekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil (npr. fumarat, fosfat ili sukcinat), lamivudin ili adefovirdipivoksil, kao ni s lijekovima kojima je potrebno pojačanje ritonavirovom ili kobicistatom.

Učinci lijeka Symtuza mogu se smanjiti ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *bosentan* (za liječenje visokog krvnog tlaka u plućnoj cirkulaciji)
- *deksametazon* (injekcija) (kortikosteroid)
- *rifapentin*, *rifabutin* (za liječenje bakterijskih infekcija)
- *okskarbazepin* (za sprječavanje napadaja).

Primjena lijeka Symtuza može utjecati na učinke drugih lijekova i Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, felodipin, flekainid, meksiletin, nikardipin, nifedipin, propafenon, lidokain, verapamil* (za liječenje srčane bolesti), zbog mogućeg pojačanja njihova terapijskog učinka ili nuspojava.
- *bosentan* (za liječenje visokog krvnog tlaka u plućnoj cirkulaciji).
- *apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidoogrel* (smanjuju zgrušavanje krvi), zbog mogućih promjena njihova terapijskog učinka ili nuspojava.
- *klonazepam* (za sprječavanje napadaja).
- hormonske kontraceptive na bazi *estrogena* i hormonsku nadomjesnu terapiju. Symtuza može smanjiti njihovu učinkovitost. Za zaštitu od začeca preporučuju se metode nehormonske kontracepcije.
- *etinilestradiol/drospirenon*. Symtuza može povećati rizik od nastanka povišenih razina kalija radi drospirenona.
- *kortikosteroidi uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon*. Ovi lijekovi se koriste za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja kože, očiju, zglobova i mišića i drugih upalnih stanja. Ovi se lijekovi općenito uzimaju kroz usta, udišu (inhaliraju) se, injiciraju ili se primjenjuju na kožu. Ako se ne mogu primijeniti zamjenski lijekovi, ovi lijekovi se smiju primjenjivati samo nakon medicinske procjene te uz pomni liječnički nadzor zbog nuspojava kortikosteroida.
- *buprenorfin/nalokson, metadon* (za liječenje opioidne ovisnosti)
- *salmeterol* (za liječenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirani lijek za liječenje malarije)
- *dasatinib, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za liječenje raka)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za erektilnu disfunkciju ili za liječenje srčanog i plućnog poremećaja koji se zove plućna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za liječenje infekcije virusom hepatitisa C).
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za liječenje boli)
- *fesoterodin, solifenacin* (liječenje poremećaja mokraćnog sustava).

Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage možda će biti potrebno prilagoditi dozu drugih lijekova zbog moguće promjene terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova ili lijeka Symtuza kada se primjenjuju u kombinaciji. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *dabigatraneteksilat, edoksaban, varfarin* (za smanjenje zgrušavanja krvi)
- *alfentanil* (u obliku injekcije, jaki i kratkodjelujući lijek za liječenje boli koji se koristi u kirurškim zahvatima)
- *karvedilol, metoprolol, timolol* (za srčanu bolest)
- *digoksin* (za liječenje određenih srčanih poremećaja)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *klotrimazol, flukonazol, izavukonazol, itraconazol, posakonazol* (za liječenje gljivičnih infekcija). *Vorikonazol* se smije uzimati samo nakon medicinske procjene.
- *atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za sniženje razina kolesterola). Može se povećati rizik od oštećenja mišićnog tkiva. Liječnik će procijeniti koji je režim za snižavanje razina kolesterola najbolji za Vas.
- *rifabutin* (za liječenje bakterijskih infekcija)
- *tadalafil, sildenafil, vardenafil* (za liječenje erektilne disfunkcije ili visokog krvnog tlaka u plućnoj cirkulaciji)
- *amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za liječenje depresije i tjeskobe)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (psihijatrijski lijekovi)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za potiskivanje imunosnog sustava), zbog mogućeg pojačanja njihova terapijskog učinka ili nuspojava.
- *kolhicin* (za liječenje gihta). Ako imate problema s bubrezima ili jetrom pogledajte dio **„Nemojte kombinirati lijek Symtuza ni s jednim od sljedećih lijekova“**.
- *buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam* kada se koristi u obliku injekcije (lijekovi za liječenje poteškoća sa spavanjem ili tjeskobe)
- *metformin* (za liječenje šećerne bolesti tipa 2)

Ovaj popis lijekova **nije** potpun. Obavijestite svog liječnika o **svim** lijekovima koje uzimate.

Trudnoća i dojenje

Odmah upozorite liječnika ako ste trudni ili planirate trudnoću. Trudnice ne smiju uzimati lijek Symtuza.

Žene koje primaju lijek Symtuza ne smiju dojit zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Symtuza može izazvati omaglicu. Ako nakon uzimanja lijeka Symtuza osjetite omaglicu, nemojte raditi sa strojevima niti upravljati vozilom.

Symtuza sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Symtuza

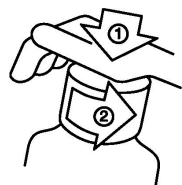
Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza u odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 40 kg je jedna tableta svaki dan s hranom.

Lijek Symtuza morate uzimati svaki dan i uvijek **s hranom**. Morate pojesti obrok ili međuobrok unutar 30 minuta prije uzimanja lijeka Symtuza. Vrsta hrane nije bitna.

- Tableta se ne smije drobiti, već je treba progutati cijelu. Tableta se može uzeti s pićem, kao što je voda, mlijeko ili nutritivni napitak. Lijek Symtuza uzmite svakoga dana u otprilike isto vrijeme.
- Ako Vam je teško progutati lijek Symtuza, recite to svom liječniku. Tableta se može prepoloviti rezačem tableta. Prepolovljenu tabletu treba odmah uzeti cijelu (obje polovice) s pićem poput vode ili mlijeka.

Otvaranje zatvarača sigurnog za djecu



Plastična boca ima zatvarač siguran za djecu i treba je otvoriti na sljedeći način:

- Pritisnite plastični zatvarač s navojem dok ga okrećete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
- Skinite zatvarač.

Ako uzmete više lijeka Symtuza nego što ste trebali

Odmah se za savjet obratite svom liječniku ili najbližoj hitnoj službi. Ponesite bocu sa sobom kako biste mogli liječniku pokazati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Symtuza

Važno je da ne propustite uzeti niti jednu dozu lijeka Symtuza.

Ako ipak propustite dozu:

- Ako primijetite da niste uzeli lijek **unutar 12 sati** od uobičajenog vremena uzimanja lijeka Symtuza, tabletu morate uzeti odmah s hranom. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- **Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek 12 ili više sati** nakon uobičajenog vremena uzimanja lijeka Symtuza, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu s hranom prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite unutar sat vremena od uzimanja lijeka, trebate uzeti još jednu dozu lijeka Symtuza što je prije moguće, s hranom. Ako povratite nakon više od sat vremena od uzimanja lijeka, ne trebate uzeti još jednu dozu lijeka Symtuza prije sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Obratite se svom liječniku ako niste sigurni što učiniti ako propustite uzeti dozu ili ako povratite.

Nemojte prestati uzimati lijek Symtuza ako prethodno o tome niste razgovarali s liječnikom

Od lijekova protiv HIV-a možete se početi osjećati bolje. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek Symtuza. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

Kad Vam se zaliha lijeka Symtuza približi kraju, nabavite novu količinu od svog liječnika ili ljekarnika. Ovo je izrazito važno jer se količina virusa može početi povećavati ako se primjena lijeka prekine čak i nakratko. U tom slučaju bolest može biti teže liječiti.

Ako istodobno imate HIV infekciju i hepatitis B, važno je da ne prekinete primjenu lijeka Symtuza bez prethodnog razgovora s liječnikom. Možda ćete morati obavljati krvne pretrage nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja lijekom Symtuza. U nekih bolesnika s uznapredovalom jetrenom bolešću ili cirozom prekid liječenja može dovesti do pogoršanja hepatitisa, koje može biti opasno po život.

Odmah obavijestite svog liječnika o novim ili neuobičajenim simptomima nakon prestanka liječenja, posebice o simptomima povezanim s infekcijom hepatitisom B.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava.

Prijavljene su jetrene tegobe, koje ponekad mogu biti teške. Prije početka uzimanja lijeka Symtuza liječnik Vas treba uputiti da napravite krvne pretrage. Ako imate kroničnu infekciju hepatitisom B ili C, liječnik Vam treba češće kontrolirati krvnu sliku zbog povećane mogućnosti razvoja jetrenih tegoba. Razgovarajte sa svojim liječnikom o znakovima i simptomima jetrenih tegoba. Oni mogu uključivati žutu boju kože ili bjeloočnica, tamnu mokraću (boje čaja), blijedu stolicu (pražnjenje crijeva), mučninu, povraćanje, gubitak teka ili bol, tupu bol ili bol i nelagodu na desnoj strani tijela ispod rebra.

U više od 1 na 10 bolesnika koji uzimaju lijek Symtuza može se javiti kožni osip. Premda je osip u većini slučajeva blag i povlači se s nastavkom liječenja, ponekad može biti težak ili po život opasan. Važno je da u slučaju pojave osipa razgovarate s liječnikom. Liječnik će Vam savjetovati kako ublažiti simptome ili trebate li prestati uzimati lijek Symtuza.

Ostale teške nuspojave, zabilježene u do 1 na 10 bolesnika, bile su šećerna bolest, povišene razine masnoća u krvi i simptomi infekcije. Upala gušterače (pankreatitis) prijavljena je u do 1 na 100 bolesnika.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- proljev
- osip

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- alergijske reakcije kao što su koprivnjača (urtikarija), svrbež, smanjen tek (anoreksija)
- neuobičajeni snovi
- povraćanje, bol ili oticanje trbuha, probavne tegobe, vjetrovi
- odstupanja u rezultatima krvnih pretraga, kao što su nalazi testova kojima se ocjenjuje rad bubrega. Liječnik će Vam objasniti te pretrage.
- omaglica
- bol u zglobovima
- bol u mišićima, grčenje ili slabost u mišićima
- slabost
- umor
- mučnina

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- jako oticanje kože i drugih tkiva (najčešće usana ili očiju)
- simptomi infekcije ili autoimunih poremećaja (upalni sindrom imunosne rekonstitucije)
- povećanje dojki
- osteonekroza (oštećenje kosti zbog prestanka opskrbe kosti krvlju)
- odstupanja u rezultatima krvnih pretraga, kao što su neke pretrage kojima se procjenjuje rad gušterače. Liječnik će Vam objasniti te pretrage.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- reakcija koja se naziva DRESS [težak osip, koji može biti praćen vrućicom, umorom, oticanjem lica ili limfnih čvorova, povećanjem broja eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica), učincima na jetru, bubrege ili pluća]
- težak osip s mjehurima i ljuštenjem kože, naročito oko usta, nosa, očiju i spolovila (Stevens-Johnsonov sindrom)
- kristali darunavira u bubregu koji uzrokuju bubrežnu bolest

Nuspojave nepoznate učestalosti: osip može postati težak ili potencijalno opasan po život:

- osip s mjehurima ili ljuštenjem kože po velikoj površini tijela
- crveni osip, prekriven malim izbočenjima ispunjenim gnojem, koji se može proširiti po cijelom tijelu, ponekad praćen vrućicom

Neke su nuspojave tipične za lijekove protiv HIV-a koji su slični lijeku Symtuza. To su:

- povišena razina šećera u krvi i pogoršanje šećerne bolesti
- bol u mišićima, osjetljivost ili slabost mišića. U rijetkim su slučajevima ovi mišićni poremećaji bili ozbiljni
- upalni sindrom imunosne rekonstitucije. U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom (SIDA) koji su već imali oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije zbog oslabljenog imunosnog sustava) mogu se ubrzo nakon početka primjene lijeka za HIV, uključujući lijek Symtuza, pojaviti znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija. Nakon što započnete liječenje HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija mogu se javiti i autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunosni sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja.

Ako primijetite neki od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Tijekom liječenja HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina masnoća i šećera u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i načinom života, a u slučaju masnoća u krvi

katkad je povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš će liječnik obaviti pretrage potrebne za utvrđivanje tih promjena.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Symtuza

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Nemojte koristiti nakon što prođe 6 tjedana od prvog otvaranja boce.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. **Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.**

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Symtuza sadrži

Djelatne tvari su darunavir, kobicistat, emtricitabin i tenofoviralfenamid. Jedna filmom obložena tableta (tableta) sadrži 800 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina i 10 mg tenofoviralfenamida (u obliku tenofoviralfenamidfumarata).

Drugi sastojci su

Jezgra tablete:

Jezgra tablete sadrži koloidni silicijev dioksid (E551), umreženu karmelozunatrij (E468), magnezijev stearat (E572) i mikrokristaličnu celulozu (E460(i)) (pogledajte dio 2 „Symtuza sadrži natrij“).

Film ovojnica:

Film ovojnica sadrži makrogol (polietilenglikol), poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran), talk (E553b), titanijev dioksid (E171) i žuti željezov oksid (E172).

Kako Symtuza izgleda i sadržaj pakiranja

Žuta do žućkastosmeđa filmom obložena tableta u obliku kapsule, s utisnutom oznakom “8121” na jednoj strani i “JG” na drugoj strani.

Symtuza dolazi u bocama koje sadrže 30 tableta (sa silikagelom kao sredstvom za sušenje koje se mora čuvati u boci radi zaštite tableta). Silikagel se kao sredstvo za sušenje nalazi u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Symtuza tablete su dostupne u pakiranjima koja sadrže jednu ili tri boce u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.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
medinfo-de@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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@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: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je Vi ili Vaše dijete trebati ponovno pročitati.
- Ako Vi ili Vaše dijete imate dodatnih pitanja, obratite se svom ili djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili onima Vašeg djeteta.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti Vašeg ili djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Informacije u ovoj uputi namijenjene su Vama ili Vašem djetetu i u ovoj će se uputi „Vi” odnositi na oboje.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Symtuza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Symtuza
3. Kako uzimati lijek Symtuza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Symtuza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Symtuza i za što se koristi

Symtuza u dozi od 675 mg darunavira/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabina/10 mg tenofoviralfenamida antiretrovirusni je lijek koji se koristi za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) u djece u dobi od 6 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 25 kg do manje od 40 kg.

Symtuza sadrži četiri djelatne tvari:

- darunavir, lijek za HIV poznat kao inhibitor proteaze
- kobicistat, pojačivač darunavira
- emtricitabin, lijek za HIV poznat kao nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze
- tenofoviralfenamid, lijek za HIV poznat kao nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze

Symtuza smanjuje količinu HIV-1 u Vašem tijelu, a to će poboljšati Vaš imunosni sustav (prirodni obrambeni mehanizam Vašeg tijela) i smanjiti rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV infekcijom, ali Symtuza neće izliječiti HIV infekciju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Symtuza

Nemojte uzimati lijek Symtuza

- ako ste **alergični** (preosjetljivi) na darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid ili bilo koji drugi sastojak lijeka Symtuza (naveden u dijelu 6).
- ako imate **teške jetrene tegobe**. Ako niste sigurni u težinu jetrene bolesti, obratite se svom liječniku. Možda će biti potrebne dodatne pretrage.

Obavijestite svog liječnika o **svim** lijekovima koje uzimate, uključujući lijekove koji se uzimaju kroz usta, koji se udišu, primjenjuju injekcijom ili se primjenjuju na koži.

Nemojte kombinirati lijek Symtuza ni s jednim od sljedećih lijekova

Ako uzimate neki od navedenih lijekova, razgovarajte s liječnikom o prelasku na drugi lijek.

Lijek	Namjena lijeka
<i>alfuzozin</i>	za liječenje povećane prostate
<i>amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin ili ranolazin</i>	za liječenje određenih srčanih poremećaja (npr. nepravilnog srčanog ritma)
<i>karbamazepin, fenobarbital i fenitoin</i>	za sprječavanje napadaja
<i>kolhicin</i> (ako imate tegobe s bubrežima/jetrom)	za liječenje gihta
<i>kombinirani lijek lopinavir/ritonavir</i>	lijek protiv HIV-a
<i>rifampicin</i>	za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze
<i>pimozid, lurasidon, kvetiapin ili sertindol</i>	za liječenje psihijatrijskih bolesti
<i>alkaloidi ergota</i> kao što su <i>ergotamin, dihidroergotamin, ergometrin i metilergonovin</i>	za liječenje migrenskih glavobolja
<i>gospina trava (Hypericum perforatum)</i>	biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	za liječenje infekcije hepatitisom C
<i>lovastatin, simvastatin i lomitapid</i>	za snižavanje razina kolesterola
<i>triazolam ili midazolam</i> (koji se uzima kroz usta)	za pomoć pri spavanju i/ili ublažavanju tjeskobe
<i>sildenafil</i>	za liječenje srčanog i plućnog poremećaja koji se zove plućna arterijska hipertenzija. Sildenafil se koristi i za druge svrhe. Pogledajte dio „Drugi lijekovi i Symtuza“.
<i>avanafil</i>	za liječenje erektilne disfunkcije
<i>tikagrelor</i>	za pomoć pri zaustavljanju zgrušavanja krvnih pločica u liječenju bolesnika koji su preboljeli srčani udar
<i>naloksefol</i>	liječenje zatvora uzrokovanog opioidima
<i>dapoksetin</i>	liječenje prijevremene ejakulacije
<i>domperidon</i>	liječenje mučnine i povraćanja

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Symtuza.

U ljudi koji uzimaju lijek Symtuza i dalje se mogu javljati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom. Morate se redovito javljati svom liječniku.

Kod ljudi koji uzimaju lijek Symtuza može se razviti kožni osip. Manje često ovaj osip može postati težak ili po život opasan. Molimo obratite se svom liječniku kad god Vam se razvije osip.

Postoji mogućnost da Vam se jave tegobe s bubrežima ako uzimate lijek Symtuza tijekom dugog vremenskog razdoblja.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Symtuza. Odmah obavijestite svog liječnika ako se nešto od navedenog odnosi na Vas:

- ako ste već imali **jetrenih tegoba**, uključujući infekciju hepatitisom B ili C. Liječnik će možda procijeniti težinu jetrene bolesti prije nego što odluči možete li uzimati lijek Symtuza.
- ako imate infekciju **hepatitisom B**, jetrene tegobe mogu se pogoršati nakon što prestanete uzimati lijek Symtuza. Važno je da ne prestanete uzimati lijek Symtuza ako prethodno o tome niste razgovarali s liječnikom.
- ako ste imali **bolest bubrega** ili su krvne pretrage provedene prije ili tijekom liječenja pokazale da imate **probleme s bubrežima**. Prije početka ili tijekom liječenja lijekom Symtuza liječnik će možda zatražiti krvne pretrage da bi pratio rad bubrega. Liječnik će razmotriti je li lijek Symtuza pravi lijek za Vas.
- ako imate **šećernu bolest**. Symtuza može povišiti razine šećera u krvi.
- ako uočite bilo kakve **simptome infekcije** (npr. otečene limfne čvorove i vrućicu). U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom koji su zbog oslabljenog imunosnog sustava već

imali neuobičajene infekcije (oportunističke infekcije) mogu se ubrzo nakon početka liječenja HIV-a pojaviti znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija. Smatra se da su ti simptomi posljedica poboljšanog imunskog odgovora tijela koji omogućuje da se tijelo bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.

- ako primijetite simptome kao što su mišićna slabost, slabost koja počinje u šakama i stopalima te se širi prema trupu, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, odmah recite svom liječniku. Nakon što započnete liječenje HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija mogu se javiti i **autoimuni poremećaji** (kada imunski sustav napada zdravo tjelesno tkivo) kao posljedica poboljšanog imunskog odgovora. Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja.
- ako imate **hemofiliju**. Symtuza može povećati rizik od krvarenja.
- ako ste **alergični na sulfonamide** (koriste se, primjerice, za liječenje nekih infekcija).
- ako uočite bilo kakve **tegobe s mišićima ili kostima**. U nekih bolesnika koji uzimaju lijekove protiv HIV-a može se razviti koštana bolest koja se zove osteonekroza (oštećenje kosti zbog prestanka opskrbe kosti krvlju). Njena je pojava vjerojatnija u slučaju dugotrajnog liječenja HIV-a, težeg oštećenja imunskog sustava, prekomjerne težine te uzimanja alkohola ili lijekova koji se zovu kortikosteroidi. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako primijetite neki od tih simptoma, recite svom liječniku.

Starije osobe

Lijek Symtuza se primjenjivao u ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 ili više godina. Ako pripadate toj dobnoj skupini, razgovarajte s liječnikom o tome možete li uzimati lijek Symtuza.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 6 godina ili tjelesne težine manje od 25 kg.

Symtuza je dostupna i u obliku tablete od 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg, koja je namijenjena djeci tjelesne težine od najmanje 40 kg (pogledajte uputu o lijeku za Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete).

Drugi lijekovi i Symtuza

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Postoje lijekovi koje **ne smijete kombinirati** s lijekom Symtuza. Navedeni su u dijelu pod naslovom „**Nemojte kombinirati lijek Symtuza ni s jednim od sljedećih lijekova**“.

Symtuza se ne smije uzimati s drugim antivirusnim lijekom koji sadrži pojačivač ili drugim antirotikom kojemu je potrebno pojačanje. U nekim slučajevima možda će biti potrebno prilagoditi dozu drugih lijekova. Stoga uvijek obavijestite liječnika ako uzimate druge lijekove za HIV i pažljivo slijedite upute liječnika o tome koji se lijekovi smiju kombinirati.

Lijek Symtuza nemojte uzimati ni s lijekovima koji sadrže tenofovirdizoproksil (npr. fumarat, fosfat ili sukcinat), lamivudin ili adefovirdipivoksil, kao ni s lijekovima kojima je potrebno pojačanje ritonavirovom ili kobicistatom.

Učinci lijeka Symtuza mogu se smanjiti ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *bosentan* (za liječenje visokog krvnog tlaka u plućnoj cirkulaciji)
- *deksametazon* (injekcija) (kortikosteroid)
- *rifapentin*, *rifabutin* (za liječenje bakterijskih infekcija)
- *okskarbazepin* (za sprječavanje napadaja).

Primjena lijeka Symtuza može utjecati na učinke drugih lijekova i Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, felodipin, flekainid, meksiletin, nikardipin, nifedipin, propafenon, lidokain, verapamil* (za liječenje srčane bolesti), zbog mogućeg pojačanja njihova terapijskog učinka ili nuspojava.
- *bosentan* (za liječenje visokog krvnog tlaka u plućnoj cirkulaciji).
- *apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidoogrel* (smanjuju zgrušavanje krvi), zbog mogućih promjena njihova terapijskog učinka ili nuspojava.
- *klonazepam* (za sprječavanje napadaja).
- hormonske kontraceptive na bazi *estrogena* i hormonsku nadomjesnu terapiju. Symtuza može smanjiti njihovu učinkovitost. Za zaštitu od začeca preporučuju se metode nehormonske kontracepcije.
- *etinilestradiol/drospirenon*. Symtuza može povećati rizik od nastanka povišenih razina kalija radi drospirenona.
- *kortikosteroidi uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon*. Ovi lijekovi se koriste za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja kože, očiju, zglobova i mišića i drugih upalnih stanja. Ovi se lijekovi općenito uzimaju kroz usta, udišu (inhaliraju) se, injiciraju ili se primjenjuju na kožu. Ako se ne mogu primijeniti zamjenski lijekovi, ovi lijekovi se smiju primjenjivati samo nakon medicinske procjene te uz pomni liječnički nadzor zbog nuspojava kortikosteroida.
- *buprenorfin/nalokson, metadon* (za liječenje opioidne ovisnosti)
- *salmeterol* (za liječenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirani lijek za liječenje malarije)
- *dasatinib, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za liječenje raka)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za erektilnu disfunkciju ili za liječenje srčanog i plućnog poremećaja koji se zove plućna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za liječenje infekcije virusom hepatitisa C).
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za liječenje boli)
- *fesoterodin, solifenacin* (liječenje poremećaja mokraćnog sustava).

Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage možda će biti potrebno prilagoditi dozu drugih lijekova zbog moguće promjene terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova ili lijeka Symtuza kada se primjenjuju u kombinaciji. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *dabigatraneteksilat, edoksaban, varfarin* (za smanjenje zgrušavanja krvi)
- *alfentanil* (u obliku injekcije, jaki i kratkodjelujući lijek za liječenje boli koji se koristi u kirurškim zahvatima)
- *karvedilol, metoprolol, timolol* (za srčanu bolest)
- *digoksin* (za liječenje određenih srčanih poremećaja)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *klotrimazol, flukonazol, izavukonazol, itrakonazol, posakonazol* (za liječenje gljivičnih infekcija). *Vorikonazol* se smije uzimati samo nakon medicinske procjene.
- *atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za sniženje razina kolesterola). Može se povećati rizik od oštećenja mišićnog tkiva. Liječnik će procijeniti koji je režim za snižavanje razina kolesterola najbolji za Vas.
- *rifabutin* (za liječenje bakterijskih infekcija)
- *tadalafil, sildenafil, vardenafil* (za liječenje erektilne disfunkcije ili visokog krvnog tlaka u plućnoj cirkulaciji)
- *amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za liječenje depresije i tjeskobe)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (psihijatrijski lijekovi)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za potiskivanje imunosnog sustava), zbog mogućeg pojačanja njihova terapijskog učinka ili nuspojava.
- *kolhicin* (za liječenje gihta). Ako imate problema s bubrezima ili jetrom pogledajte dio **„Nemojte kombinirati lijek Symtuza ni s jednim od sljedećih lijekova“**.
- *buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam* kada se koristi u obliku injekcije (lijekovi za liječenje poteškoća sa spavanjem ili tjeskobe)
- *metformin* (za liječenje šećerne bolesti tipa 2)

Ovaj popis lijekova **nije** potpun. Obavijestite svog liječnika o **svim** lijekovima koje uzimate.

Trudnoća i dojenje

Odmah upozorite liječnika ako ste trudni ili planirate trudnoću. Trudnice ne smiju uzimati lijek Symtuza.

Žene koje primaju lijek Symtuza ne smiju dojiti zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Symtuza može izazvati omaglicu. Ako nakon uzimanja lijeka Symtuza osjetite omaglicu, nemojte raditi sa strojevima niti upravljati vozilom.

Symtuza sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Symtuza

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za djecu u dobi od 6 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 25 kg do manje od 40 kg je jedna tableta svaki dan s hranom.

Lijek Symtuza morate uzimati svaki dan i uvijek **s hranom**. Morate pojesti obrok ili međuobrok unutar 30 minuta prije uzimanja lijeka Symtuza. Vrsta hrane nije bitna.

- Tableta se ne smije drobiti, već je treba progutati cijelu. Tableta se može uzeti s pićem, kao što je voda, mlijeko ili nutritivni napitak. Lijek Symtuza uzmite svakoga dana u otprilike isto vrijeme.
- Ako Vam je teško progutati lijek Symtuza, recite to svom liječniku. Tableta ima urez i može se prepoloviti rukom. Urez služi samo zato da lakše prelomite tabletu. Prepolovljenu tabletu treba odmah progutati cijelu (obje polovice) kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Otvaranje zatvarača sigurnog za djecu



Plastična boca ima zatvarač siguran za djecu i treba je otvoriti na sljedeći način:

- Pritisnite plastični zatvarač s navojem dok ga okrećete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
- Skinite zatvarač.

Ako uzmete više lijeka Symtuza nego što ste trebali

Odmah se za savjet obratite svom liječniku ili najbližoj hitnoj službi. Ponesite bocu sa sobom kako biste mogli liječniku pokazati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Symtuza

Važno je da ne propustite uzeti niti jednu dozu lijeka Symtuza.

Ako ipak propustite dozu:

- Ako primijetite da niste uzeli lijek **unutar 12 sati** od uobičajenog vremena uzimanja lijeka Symtuza, tabletu morate uzeti odmah s hranom. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- **Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek 12 ili više sati** nakon uobičajenog vremena uzimanja lijeka Symtuza, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu s hranom prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite unutar sat vremena od uzimanja lijeka, trebate uzeti još jednu dozu lijeka Symtuza što je prije moguće, s hranom. Ako povratite nakon više od sat vremena od uzimanja lijeka, ne trebate uzeti još jednu dozu lijeka Symtuza prije sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Obratite se svom liječniku ako niste sigurni što učiniti ako propustite uzeti dozu ili ako povratite.

Nemojte prestati uzimati lijek Symtuza ako prethodno o tome niste razgovarali s liječnikom

Od lijekova protiv HIV-a možete se početi osjećati bolje. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek Symtuza. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

Kad Vam se zaliha lijeka Symtuza približi kraju, nabavite novu količinu od svog liječnika ili ljekarnika. Ovo je izrazito važno jer se količina virusa može početi povećavati ako se primjena lijeka prekine čak i nakratko. U tom slučaju bolest može biti teže liječiti.

Ako istodobno imate HIV infekciju i hepatitis B, važno je da ne prekinete primjenu lijeka Symtuza bez prethodnog razgovora s liječnikom. Možda ćete morati obavljati krvne pretrage nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja lijekom Symtuza. U nekih bolesnika s uznapredovalom jetrenom bolešću ili cirozom prekid liječenja može dovesti do pogoršanja hepatitisa, koje može biti opasno po život.

Odmah obavijestite svog liječnika o novim ili neuobičajenim simptomima nakon prestanka liječenja, posebice o simptomima povezanim s infekcijom hepatitisom B.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava.

Prijavljene su jetrene tegobe, koje ponekad mogu biti teške. Prije početka uzimanja lijeka Symtuza liječnik Vas treba uputiti da napravite krvne pretrage. Ako imate kroničnu infekciju hepatitisom B ili C, liječnik Vam treba češće kontrolirati krvnu sliku zbog povećane mogućnosti razvoja jetrenih tegoba. Razgovarajte sa svojim liječnikom o znakovima i simptomima jetrenih tegoba. Oni mogu uključivati žutu boju kože ili bjeloočnica, tamnu mokraću (boje čaja), blijedu stolicu (pražnjenje crijeva), mučninu, povraćanje, gubitak teka ili bol, tupu bol ili bol i nelagodu na desnoj strani tijela ispod rebra.

U više od 1 na 10 bolesnika koji uzimaju lijek Symtuza može se javiti kožni osip. Premda je osip u većini slučajeva blag i povlači se s nastavkom liječenja, ponekad može biti težak ili po život opasan. Važno je da u slučaju pojave osipa razgovarate s liječnikom. Liječnik će Vam savjetovati kako ublažiti simptome ili trebate li prestati uzimati lijek Symtuza.

Ostale teške nuspojave, zabilježene u do 1 na 10 bolesnika, bile su šećerna bolest, povišene razine masnoća u krvi i simptomi infekcije. Upala gušterače (pankreatitis) prijavljena je u do 1 na 100 bolesnika.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- proljev
- osip

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- alergijske reakcije kao što su koprivnjača (urtikarija), svrbež, smanjen tek (anoreksija)
- neuobičajeni snovi
- povraćanje, bol ili oticanje trbuha, probavne tegobe, vjetrovi
- odstupanja u rezultatima krvnih pretraga, kao što su nalazi testova kojima se ocjenjuje rad bubrega. Liječnik će Vam objasniti te pretrage.
- omaglica
- bol u zglobovima
- bol u mišićima, grčenje ili slabost u mišićima
- slabost
- umor
- mučnina

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- jako oticanje kože i drugih tkiva (najčešće usana ili očiju)
- simptomi infekcije ili autoimunih poremećaja (upalni sindrom imunosne rekonstitucije)
- povećanje dojki
- osteonekroza (oštećenje kosti zbog prestanka opskrbe kosti krvlju)
- odstupanja u rezultatima krvnih pretraga, kao što su neke pretrage kojima se procjenjuje rad gušterače. Liječnik će Vam objasniti te pretrage.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- reakcija koja se naziva DRESS [težak osip, koji može biti praćen vrućicom, umorom, oticanjem lica ili limfnih čvorova, povećanjem broja eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica), učincima na jetru, bubrege ili pluća]
- težak osip s mjehurima i ljuštenjem kože, naročito oko usta, nosa, očiju i spolovila (Stevens-Johnsonov sindrom)
- kristali darunavira u bubregu koji uzrokuju bubrežnu bolest

Nuspojave nepoznate učestalosti: osip može postati težak ili potencijalno opasan po život:

- osip s mjehurima ili ljuštenjem kože po velikoj površini tijela
- crveni osip, prekriven malim izbočenjima ispunjenim gnojem, koji se može proširiti po cijelom tijelu, ponekad praćen vrućicom

Neke su nuspojave tipične za lijekove protiv HIV-a koji su slični lijeku Symtuza. To su:

- povišena razina šećera u krvi i pogoršanje šećerne bolesti
- bol u mišićima, osjetljivost ili slabost mišića. U rijetkim su slučajevima ovi mišićni poremećaji bili ozbiljni
- upalni sindrom imunosne rekonstitucije. U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom (SIDA) koji su već imali oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije zbog oslabljenog imunosnog sustava) mogu se ubrzo nakon početka primjene lijeka za HIV, uključujući lijek Symtuza, pojaviti znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija. Nakon što započnete liječenje HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija mogu se javiti i autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunosni sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja.

Ako primijetite neki od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Tijekom liječenja HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina masnoća i šećera u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i načinom života, a u slučaju masnoća u krvi

katkad je povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš će liječnik obaviti pretrage potrebne za utvrđivanje tih promjena.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Symtuza

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Nakon prvog otvaranja boce: Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Nemojte koristiti nakon što prođe 6 tjedana od prvog otvaranja boce.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. **Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.**

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Symtuza sadrži

Djelatne tvari su darunavir, kobicistat, emtricitabin i tenofoviralfenamid. Jedna filmom obložena tableta (tableta) sadrži 675 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina i 10 mg tenofoviralfenamida (u obliku tenofoviralfenamidfumarata).

Drugi sastojci su

Jezgra tablete:

Jezgra tablete sadrži koloidni silicijev dioksid (E551), umreženu karmelozunatrij (E468), magnezijev stearat (E572) i mikrokristaličnu celulozu (E460(i)) (pogledajte dio 2. „Symtuza sadrži natrij”).

Film ovojnica:

Film ovojnica sadrži makrogol (polietilenglikol), poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran), talk (E553b), titanijev dioksid (E171) i crni željezov oksid (E172).

Kako Symtuza izgleda i sadržaj pakiranja

Plavkastosiva do siva ovalna filmom obložena tableta s urezom i s utisnutom oznakom “6121” na jednoj strani i “JG” na drugoj strani.

Symtuza dolazi u bocama koje sadrže 30 tableta (sa silikagelom kao sredstvom za sušenje koje se mora čuvati u boci radi zaštite tableta). Silikagel se kao sredstvo za sušenje nalazi u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Symtuza tablete su dostupne u pakiranjima koja sadrže jednu bocu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica, NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.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
medinfo-de@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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@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: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.