

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

800 mg darunavirt (etanolát formájában), 150 mg kobicisztátot, 200 mg emtricitabint és 10 mg tenofovir-alafenamidot (fumarát formájában) tartalmaz filmtablettaként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Sárga vagy sárgásbarna, 22 mm × 11 mm-es, kapszula alakú tabletták, egyik oldalán „8121” és a másik oldalán „JG” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Symtuza az I-es típusú humán immundeficiencia vírus (HIV-1) okozta fertőzések kezelésére javallott felnőtteknél és serdülőknél (12 éves és idősebb, legalább 40 kg-os testtömeggel).

A Symtuza alkalmazásának genotípus-vizsgálaton kell alapulnia (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést HIV-1-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

A javasolt adagolási rend felnőtteknél és 12 éves és idősebb, legalább 40 kg-os serdülőknél naponta egyszer egy tablettát, étellel együtt bevéve.

Retrovírus-ellenes kezelést (antiretroviral therapy – ART) korábban még nem kapott betegek

A javasolt adagolási rend egy Symtuza filmtabletta, naponta egyszer, étellel együtt bevéve.

Retrovírus-ellenes kezelést már kapott betegek

Naponta egyszer egy Symtuza filmtabletta, étellel együtt bevéve, alkalmazható azoknál a betegeknél, akik korábban kaptak retrovírus-ellenes gyógyszereket, de nincsenek darunavir-rezisztenciával összefüggő mutációik (DRV-RAM-ok)*, és akiknél a plazmában a HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml, és a CD4⁺ sejtszám ≥ 100 sejt × 10⁶/l (lásd 5.1 pont).

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

Az elfelejtett dózisra vonatkozó tanácsok

Ha a Symtuza egy dózisa kimarad, és a bevétel a szokásos bevétel idejéhez képest 12 óránál kevesebbet késik, a betegeket tájékoztatni kell, hogy amilyen hamar csak lehet, étellel együtt vegyék be a Symtuza előírt dózisát. Ha a dózis kihagyása 12 óránál hosszabb idő múlva jut eszébe, mint a szokásos bevételi idő, azt nem szabad bevenni, és a betegnek vissza kell térnie a szokásos adagolási rendhez.

Abban az esetben, ha egy beteg a gyógyszer bevételét követő 1 órán belül hányta, akkor a lehető leghamarabb egy másik dózis Symtuza-t kell bevennie, étellel együtt. Ha egy beteg a gyógyszer bevételét követően több mint 1 órával hányta, akkor a betegnek a következő, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik dózis Symtuza-t.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Ebben a populációban korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre, és ezért a Symtuza-t a 65 évesnél idősebb betegeknek óvatossággal kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az enyhe (Child-Pugh A stádium) vagy a közepes fokú (Child-Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknek nem szükséges a Symtuza dózisának módosítása, ugyanakkor az ilyen betegeknek a Symtuza-t óvatossággal kell alkalmazni, mivel a darunavir és a kobicisztát, a Symtuza összetevői, a májon keresztül metabolizálódnak.

A Symtuza-t súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (Child-Pugh C stádium) nem vizsgálták, ezért a Symtuza-t a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek tilos alkalmazni (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nem szükséges a Symtuza dózisának módosítása azoknál a betegeknek, akiknél a becsült glomerulusfiltrációs ráta (estimated glomerular filtration rate – eGFR) Cockcroft–Gault képlet (eGFR_{CG}) szerint számított értéke ≥ 30 ml/perc.

A Symtuza adását nem szabad elkezdni azoknál a betegeknek, akinél az eGFR_{CG} < 30 ml/perc, mivel ebben a populációban nem állnak rendelkezésre adatok a Symtuza alkalmazásával kapcsolatban (lásd 5.1 és 5.2 pont).

A Symtuza adását abba kell hagyni azoknál a betegeknek, akiknél a kezelés alatt az eGFR_{CG} 30 ml/perc alá csökken.

Gyermekek és serdülők

A Symtuza biztonságosságát és hatásosságát a 3-11 éves vagy a 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Biztonságossági megfontolások miatt a Symtuza 3 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknek nem alkalmazható (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Terhesség és a szülést követő időszak

A terhesség alatti darunavir/kobicisztát (két hatóanyag a Symtuza összetevői közül)-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez (lásd 4.4 és 5.2 pont). Ezért a Symtuza-kezelést nem szabad elkezdni a terhesség alatt, és egy alternatív kezelési rendre kell átállni azoknál a nőknél, akik a Symtuza-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Az alkalmazás módja

A Symtuza-t naponta egyszer, étellel együtt, szájon át kell bevenni (lásd 5.2 pont). A tablettát nem szabad összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh C stádium).

A terápiás hatás potenciális csökkenése miatt erős CYP3A-induktorokkal, mint például az alább felsorolt gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont):

- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin,
- rifampicin,
- lopinavir/ritonavir,
- közöséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

A súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások lehetősége miatt, mint például az alább felsorolt gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont):

- alfuzozin,
- amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin,
- kolhicin, amikor vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazzák (lásd 4.5 pont),
- rifampicin,
- ergot-származékok (pl. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin és metilergonovin),
- dapoxetin,
- domperidon,
- naloxegol,
- pimoqid, kvetiapin, szertindol, lurazidon (lásd 4.5 pont),
- elbasvir/grazoprevir,
- triazolám, szájon át adott midazolám (a parenterálisan adott midazolámra vonatkozó óvintézkedéseket lásd a 4.5 pontban),
- szildenafil – pulmonalis artériás hypertonia kezelésére alkalmazva, avanafil,
- szimvasztatin, lovasztatin és lomitapid (lásd 4.5 pont),
- tikagrelor.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Retrovírus-ellenes kezelést már kapott betegek

A Symtuza nem alkalmazható azoknál a korábban már kezelt betegeknél, akiknek egy vagy több, DRV-RAM mutációjuk van (lásd 5.1 pont), vagy akiknél a HIV-1 RNS $\geq 100\,000$ kópia/ml, vagy a CD4+ sejtszám < 100 sejt $\times 10^6/l$.

Terhesség

A második és harmadik trimeszter alatti 800/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelésről kimutatták, hogy alacsony darunavir-expozíciót eredményez, és a c_{min} csökkenése megközelítőleg 90%-os (lásd 5.2 pont). A kobicisztát-szint csökken, és feltehetőleg nem biztosít kielégítő hatásfokozást. A darunavir-expozíció jelentős csökkenése virológiai sikertelenséget eredményezhet, valamint a HIV-fertőzés anyáról-gyermekre történő transzmissziójának fokozott kockázatával járhat. Ezért a Symtuza-kezelést nem szabad elkezdeni a terhesség alatt, és egy alternatív kezelési rendre kell áttérni azoknál a nőknél, akik a Symtuza-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.2 és 4.6 pont).

HIV- és hepatitis B- vagy C-vírus okozta társfertőzésben szenvedő betegek

A krónikus hepatitis B- vagy C-fertőzésben szenvedő, retrovírus-ellenes kezelést kapó betegeknél fokozott a súlyos és potenciálisan végzetes kimenetelű hepaticus mellékhatások kockázata.

A Symtuza biztonságosságát és hatásosságát az egyidejűleg HIV-1- és hepatitis C-vírus (HCV) fertőzésben szenvedő betegeknél nem igazolták. A tenofovir-alafenamid hatékony a hepatitis B-vírus (HBV) ellen.

Egyidejű hepatitis C-vírus elleni antivirális kezelés esetén kérjük, olvassa el ezeknek a gyógyszereknek az Alkalmazási előírását is.

Az egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél a Symtuza-kezelés abbahagyása a hepatitis súlyos, akut exacerbációjával járhat. Azokat az egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegeket, akiknél abbahagyták a Symtuza alkalmazását, a kezelés abbahagyása után legalább néhány hónapig mind klinikailag, mind laboratóriumi vizsgálatokkal követve, szorosan monitorozni kell. Ha szükséges, akkor a hepatitis B elleni kezelés elkezdése indokolt lehet. Az előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegeknél a kezelés abbahagyása nem javasolt, mivel a kezelés utáni hepatitis exacerbatio hepaticus decompensációhoz vezethet.

A Symtuza-t nem szabad egyidejűleg alkalmazni a HBV-fertőzés kezelésére alkalmazott, tenofovir-dizoproxilt (pl. fumarát, foszfát vagy szukcinát), lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmazó gyógyszerekkel.

Mitokondriális dysfunctio

In vitro és *in vivo* kimutatták, hogy a nukleozid- és a nukleotid analógok különböző fokú mitokondriális károsodást okoznak. Beszámoltak mitokondriális dysfunctióról nukleozid analóg-expozíciónak *in utero* és/vagy posztnatálisan kitett, HIV-negatív csecsemőknél. A legfontosabb, jelentett mellékhatások a haematologiai kórképek (anaemia, neutropenia) és anyagcsere-betegségek (hyperlactataemia, hyperlipasaemia). Ezek az események gyakran átmenetiek. Beszámoltak néhány késői megjelenésű neurológiai kórképről (hypertonia, convulsio, szokatlan viselkedés). Az, hogy a neurológiai kórképek átmeneti jellegűek vagy maradandóak, jelenleg nem ismert. Minden, nukleozid és nukleotid analóg-expozíciónak *in utero* kitett gyermeket, még a HIV-negatív gyermekeket is, klinikailag és laboratóriumi vizsgálatokkal követni kell, és releváns jelek vagy tünetek esetén a lehetséges mitokondriális dysfunctio irányában teljes egészében ki kell vizsgálni. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális kezelésnek a terhes nőknél a HIV vertikális transzmisszió megelőzésére történő, az érvényes nemzeti ajánlásokban javasolt alkalmazását.

Idősek

Mivel a Symtuza alkalmazásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre 65 éves vagy ennél idősebb betegeknél, számításba kell venni a csökkent májfunkció és a kísérőbetegségek gyakoribb előfordulását vagy az egyéb kezeléseket, ezért elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Hepatotoxicitás

Hepatitist (pl. akut hepatitis, cytolyticus hepatitis) jelentettek a darunavir/ritonavir kombináció esetén. A darunavir/ritonavir klinikai fejlesztési programja során (N = 3063) a darunavir/ritonavir kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegek 0,5%-ánál számoltak be hepatitissről. A már fennálló májműködési zavarban szenvedő betegeknél, beleértve a krónikus hepatitis B vagy C fertőzést is, fokozott a májműködési zavarok, köztük a súlyos és potenciálisan végzetes kimenetelű hepaticus mellékhatások kockázata. Egyidejű hepatitis B vagy C vírus elleni antivirális kezelés esetén kérjük, olvassa el ezeknek a gyógyszereknek az Alkalmazási előírását is.

Megfelelő laboratóriumi vizsgálatot kell végezni a Symtuza-kezelés előtt, és a betegeket a kezelés alatt monitorozni kell. A GOT/GPT- (ASAT/ALAT) értékek fokozott ellenőrzése mérlegelendő az egyidejűleg krónikus hepatitisben, cirrhosisban szenvedő, illetve a kezelés előtt emelkedett transzaminázszintekkel rendelkező betegeknél, különösen a Symtuza-kezelés első néhány hónapjában.

Ha a Symtuza-t alkalmazó betegeknél májműködési zavar megjelenésére, illetve romlására utaló bizonyíték van (beleértve a májenzimek szintjének klinikailag jelentős emelkedését és/vagy olyan tüneteket, mint a fáradtság, anorexia, hányinger, sárgaság, sötét vizelet, a máj nyomásérzékenysége, hepatomegalia), akkor azonnal mérlegelni kell a kezelés felfüggesztését vagy végleges abbahagyását (lásd 5.3 pont).

Nephrotoxicitás

A forgalombahozatalt követően a tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítményekkel kapcsolatban veseelégtelenségről számoltak be, beleértve az akut veseelégtelenséget és a proximális renális tubulopathiát. A tenofovir-alafenamid adagolása miatti, alacsony szintű, krónikus tenofovir-expozícióból eredő nephrotoxicitás potenciális kockázata nem zárható ki (lásd 5.3 pont). A Symtuza-kezelés előtt vagy annak megkezdésekor a vesefunkciót minden betegnél javasolt megvizsgálni, majd a kezelés során klinikailag megfelelően monitorozni kell. A Symtuza-kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akiknél a vesefunkció klinikailag jelentős csökkenése vagy proximális renális tubulopathia bizonyítéka alakul ki.

Vesekárosodás

Kimutatták, hogy a kobicisztát a kreatinin tubuláris szekréciójának gátlása következtében csökkenti a számított kreatinin-clearance-t. Ez a szérumban kreatininszintre gyakorolt hatás a számított

kreatinin-clearance csökkenéséhez vezet, amit figyelembe kell venni, ha a Symtuza-t olyan betegeknek adják, akiknél a számított kreatinin-clearance-t alkalmazzák a klinikai kezelésük aspektusainak irányítására, köztük az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek dózisének módosítására. További információkért olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírását.

Társbetegségek

Májkárosodás

A Symtuza-nak vagy annak összetevőinek a biztonságosságát és hatásosságát súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Ezért a Symtuza a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt. A szabad darunavir plazmakoncentrációjának emelkedése miatt a Symtuza-t az enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

Haemophiliás betegek

Beszámoltak fokozott vérzékenységről, köztük spontán cutan haematomákról és haemarthrosról az A és B típusú haemophiliában szenvedő, HIV proteáz-inhibitorokkal (PI) kezelt betegeknél. Néhány betegnek kiegészítő kezelésként VIII-as faktort adtak. A jelentett esetek több mint felében a HIV PI-kezelést folytatták, vagy újraindították, ha a kezelés abbahagyásra került. Ok-okozati összefüggést feltételeztek, bár a hatásmechanizmus nem tisztázott. Ezért a haemophiliás betegeknek tisztában kell lenniük a fokozott vérzékenység lehetőségével.

Súlyos bőrreakciók

A darunavir/ritonavir klinikai fejlesztési programja során (N = 3063) a betegek 0,4%-ánál súlyos bőrreakciókat jelentettek, melyeket láz és/vagy a transzaminázok szintjének emelkedése kísérhet. Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta bőrkiütést (DRESS - Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) és Stevens–Johnson-szindrómát ritkán (< 0,1%) jelentettek, továbbá a forgalomba hozatalt követően toxicus epidermalis necrolysis és akut, generalizált exanthemás pustulosist jelentettek. A Symtuza adását azonnal abba kell hagyni, ha súlyos bőrreakció okozta jelek vagy tünetek jelentkeznek. Ezek közé tartozhat a súlyos bőrkiütés vagy lázzal járó bőrkiütés, általános gyengeség, kimerültség, izom- vagy ízületi fájdalmak, hólyagok, szájnyálkahártya léziók, conjunctivitis, hepatitis és/vagy eosinophilia, de nem kizárólag csak ezek.

Szulfonamid allergia

A darunavir egy szulfonamid részt tartalmaz. A Symtuza-t ismert szulfonamid allergiában szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Testtömeg és metabolikus paraméterek

Az antiretrovirális kezelés alatt a testtömeg növekedése és a vérsírok és a glükóz vérszintjének emelkedése jelentkezhet. Ezek a változások részben a betegség gyógyulásával és az életmóddal függhetnek össze. A lipidek esetén bizonyos esetekben van bizonyíték a terápiás hatásra, míg a testtömeg-növekedés esetén nincs meggyőző bizonyíték arra, hogy ez bármilyen speciális kezeléssel összefüggésben lenne. A vérsírok és a glükóz vérszintjének monitorozását az elfogadott, HIV terápiás ajánlások szerint kell végezni. A lipid-rendellenességeket a klinikumnak megfelelően kell kezelni.

Osteonecrosis

Bár etiológiája multifaktoriálisnak tekinthető (beleértve a kortikoszteroidok alkalmazását, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót, a magasabb testtömeg-indexet is), osteonecrosis eseteket különösen előrehaladott HIV-betegségben szenvedő betegeknél és/vagy kombinált retrovírus-ellenes terápiának (combination antiretroviral therapy – CART) hosszabb távon kitett betegek esetén jelentettek. A betegeknek azt kell tanácsolni hogy kérjenek orvosi segítséget, ha ízületi fájdalmakat, az ízületek merevségét vagy mozgási nehézségeket észlelnek.

Immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma (immune reconstitution inflammatory syndrome – IRIS)

A CART-tal kezelt, HIV-fertőzött betegeknél IRIS-ről számoltak be. Súlyos immunhiányban szenvedő, HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor gyulladásos reakció léphet fel a tünetmentes vagy reziduális opportunisták kórokozókkal szemben, ami súlyos klinikai állapotok kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciókat jellemző módon a CART

indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Releváns példa a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* (korábbi nevén *Pneumocystis carinii*) okozta pneumonia. Valamennyi gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Emellett darunavir és alacsony dózisu ritonavir együttadásakor klinikai vizsgálatokban herpes simplex és herpes zoster reaktiválódását figyelték meg. Autoimmun betegségek (például Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az IRIS során, azonban a megjelenésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.8 pont).

Opportunista fertőzések

A Symtuza-t vagy bármilyen más, antiretrovirális kezelést kapó betegeknél folytatódhat az opportunista fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményeinek a kialakulása, ezért a HIV-vel összefüggő betegségekben szenvedő betegek kezelésében jártas orvos szoros klinikai obszervációja alatt kell maradjanak.

Kölcsönhatás gyógyszerekkel

Egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása

A Symtuza alkalmazása a HIV-1-fertőzés kezelésére szolgáló, komplett kezelési rend részeként javallt, és nem szabad más retrovirus-ellenes készítményekkel együtt alkalmazni (lásd 4.5 pont). A Symtuza-t nem szabad egyidejűleg alkalmazni olyan gyógyszerekkel, amelyek mellé farmakokinetikai hatásfokozóként ritonavir vagy kobicisztát adása szükséges. A Symtuza-t nem szabad egyidejűleg alkalmazni a HBV-fertőzés kezelésére alkalmazott, tenofovir-dizoproxilt (fumarát, foszfát vagy szukcinát formájában), lamivudint vagy adefovir-dipovoxilt tartalmazó gyógyszerekkel.

Gyermekek és serdülők

A Symtuza 3 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél nem alkalmazható (lásd 4.2 és 5.3 pont).

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Symtuza alkalmazásával interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A Symtuza egyes összetevőivel, vagyis a darunavirral (alacsony dózisu ritonavirral kombinálva), kobicisztáttal, emtricitabinnal vagy tenofovir-alafenamiddal végzett vizsgálatokban azonosított kölcsönhatások meghatározzák a Symtuza mellett esetleg előforduló kölcsönhatásokat is.

Darunavir és kobicisztát

A darunavir egy CYP3A-inhibitor, egy gyenge CYP2D6-inhibitor és P-gp-inhibitor. A kobicisztát a mechanizmusa alapján CYP3A-inhibitor és gyenge CYP2D6-inhibitor. A kobicisztát gátolja a P-glikoprotein- (P-gp-), BCRP-, MATE1-, OATP1B1- és OATP1B3-transzportereket. A kobicisztát várhatóan nem gátolja a CYP1A2-t, CYP2B6-ot, CYP2C8-at, CYP2C9-et vagy CYP2C19-et. A kobicisztát várhatóan nem indukálja a CYP1A2-t, CYP3A4-et, CYP2C9-et, CYP2C19-et, UGT1A1-et vagy P-gp-t (MDR1).

A Symtuza és az elsősorban a CYP3A által metabolizált vagy a P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 és OATP1B3 által transzportált gyógyszerek egyidejű alkalmazása az ilyen gyógyszerek megnövekedett szisztémás expozícióját eredményezheti, ami fokozhatja vagy megnyújthatja azok terápiás hatását és mellékhatásait (lásd 4.3 pont vagy a táblázat, alább).

A Symtuza-t tilos olyan gyógyszerekkel kombinálni, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, és amelyek emelkedett szisztémás expozíciója súlyos és/vagy életveszélyes eseményekhez vezethet (szűk terápiás index).

A Symtuza és olyan gyógyszerek együttes alkalmazása, amelyeknek az aktív metabolitja(i) a CYP3A izoenzim által keletkeznek, ezen aktív metabolit(ok) csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti,

ami ezen gyógyszerek terápiás hatásának elvesztéséhez vezethet. Ezeket a gyógyszerkölsönhatásokat az alábbi „Interakció táblázat” írja le.

A darunavirt és a kobicisztátot a CYP3A metabolizálja. A CYP3A aktivitását indukáló gyógyszerek várhatóan növelik a darunavir és a kobicisztát clearance-ét, ami a darunavir és a kobicisztát csökkent plazmakoncentrációját eredményezi (például efavirenz, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, rifampicin, rifapentin, rifabutin, közösleges orbáncfü) (lásd 4.3 pont és az interakciós táblázat, alább).

A Symtuza olyan, egyéb gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek gátolják a CYP3A-t, csökkentheti a darunavir és a kobicisztát clearance-ét, ami a darunavir és a kobicisztát emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti (pl. azol-típusú gombaellenes szerek, mint például a klotrimazol). Ezek a kölcsönhatásokat az alábbi interakciós táblázatban írták le.

A ritonavirral ellentétben a kobicisztát nem induktora a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy UGT1A1 enzimeknek. A farmakológiai hatásfokozó ritonavirról erre a kobicisztátot tartalmazó kezelési rendre történő átállításkor a Symtuza-kezelés első két hete alatt elővigyázatosság szükséges, különösen akkor, ha bármelyik egyidejűleg adott gyógyszer dózisát a ritonavir alkalmazás alatt emelték vagy módosították.

Emtricitabin

In vitro és klinikai farmakokinetikai kölcsönhatás vizsgálatok azt mutatták, hogy más gyógyszerekkel az emtricitabint érintő, CYP-mediálta interakciók potenciálja alacsony.

Az emtricitabin *in vitro* nem gátolta egy nem specifikus UGT-szubsztrát glükuronidációs reakcióját. Az emtricitabin egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek aktív tubuláris szekrécióval eliminálódnak, növelhetik az emtricitabin és/vagy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer koncentrációját. A vesefunkciót csökkentő gyógyszerek növelhetik az emtricitabin koncentrációját.

Tenofovir-alafenamid

A tenofovir-alafenamidot a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrákrezisztencia-protein (BCRP) szállítja. A P-gp-aktivitást és a BCRP-t erősen befolyásoló gyógyszerek a tenofovir-alafenamid felszívódás megváltozásához vezethetnek. A P-gp-aktivitást indukáló gyógyszerek (pl. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbitál) várhatóan csökkentik a tenofovir-alafenamid felszívódását, ami a tenofovir-alafenamid csökkent plazmakoncentrációját eredményezi, ami a tenofovir-alafenamid terápiás hatásának elvesztéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet. A tenofovir-alafenamid olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek gátolják a P-gp-t (pl. kobicisztát, ritonavir, ciklosporin) várhatóan növelik a tenofovir-alafenamid felszívódását és plazmakoncentrációját. Nem ismert, hogy a tenofovir-alafenamid és a xantin-oxidáz-inhibitorok (pl. febuxosztát) egyidejű alkalmazása növeli-e a tenofovir szisztémás expozícióját.

A tenofovir-alafenamid *in vitro* nem gátolja a CYP1A2-t, CYP2B6-ot, CYP2C8-at, CYP2C9-et, CYP2C19-et vagy a CYP2D6-ot. *In vivo* nem CYP3A4-inhibitor. A tenofovir-alafenamid *in vitro* egy OATP1B1- és OATP1B3-szubsztrát. A tenofovir-alafenamid szervezetben történő eloszlását befolyásolhatja az OATP1B1- és OATP1B3-aktivitása.

Interakciós táblázat

A Symtuza és a potenciálisan egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek között várható kölcsönhatásokat az alábbi, 1. táblázat sorolja fel, ami a Symtuza összetevőivel, mint önállóan vagy kombinációban adott hatóanyagokkal végzett vizsgálatokon alapul, vagy olyan potenciális kölcsönhatások, amelyek jelentkezhetnek.

A Symtuza összetevőivel interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A darunavir kölcsönhatásprofilja attól függ, hogy a ritonavirt vagy a kobicisztátot alkalmazzák-e farmakokinetikai hatásfokozóként, ezért a darunavir és egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén adott javaslatok eltérőek lehetnek. További információkért olvassa el a darunavir Alkalmazási előírását.

Az alábbi, interakciós példákat bemutató lista nem teljes, ezért minden, a Symtuza-val együtt adott gyógyszer kisézőiratát el kell olvasni a metabolizmus útjával, interakciós útvonalakkal, potenciális kockázatokkal, és az együttadásra vonatkozó megfelelő intézkedésekkel kapcsolatos információkért.

1 táblázat: A Symtuza egyes összetevői és más gyógyszerek közötti kölcsönhatások

KÖLCSÖNHATÁSOK ÉS DÓZIS AJÁNÁSOK MÁS GYÓGYSZERREKKEL TÖRTÉNŐ EGYÜTTES ADÁS ESETÉN		
Gyógyszerkészítmény példák terápiás területenként	Interakció	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok
ALFA ADRENORECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Alfuzozin	Elméleti megfontolások alapján A DRV/KOBI várhatóan növeli az alfuzozin-koncentrációt. (CYP3A4-gátlás)	A Symtuza és az alfuzozin egyidejű alkalmazása kontraindikált (lásd 4.3 pont).
ANAESTHETICUM		
Alfentanil	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli az alfentanil plazmakoncentrációját.	A Symtuza-val történő egyidejű alkalmazás az alfentanil dózisának csökkentését teheti szükségessé, és szükségessé teszi a tartós vagy késleltetett légzésdepresszió kockázatának monitorozását.
ANTACIDOK		
Alumínium/magnézium-hidroxid Kalcium-karbonát	Elméleti megfontolások alapján hatásmechanizmusból fakadó kölcsönhatás nem várható.	A Symtuza és az antacidok dózismódosítás nélkül alkalmazhatók.
ANTIANGINÁS/ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK		
Dizopiramid Flekainid Mexiletin Propafenon Lidokain (szisztémásan adott)	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli ezeknek az antiarrhythmias szereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	Elővigyázatosság indokolt és ha rendelkezésre áll, ezeknél az antiarrhythmias szereknél a koncentráció monitorozása javasolt, amikor Symtuza-val adják egyidejűleg.
Amiodaron Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		Az amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin vagy ranolazin és a Symtuza egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Digoxin	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli a digoxin plazmakoncentrációját. (P-glikoprotein-gátlás)	A Symtuza-t kapó betegeknek kezdetben a digoxin lehető legalacsonyabb dózisának adása javasolt. A kívánt klinikai hatás elérése érdekében a digoxin dózisát körültekintően kell titrálni, a beteg általános klinikai állapotának értékelése mellett.
ANTIBIOTIKUM		
Klaritromicin	Elméleti megfontolások alapján a klaritromicin várhatóan növeli a darunavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás) A DRV/KOBI-val való egyidejű alkalmazáskor a klaritromicin-koncentráció növekedhet. (CYP3A-gátlás)	A Symtuza és a klaritromicin kombinálásokor elővigyázatosság szükséges. Vesekárosodásban szenvedő betegek esetén a klaritromicin Alkalmazási előírásban meg kell nézni a javasolt adagolást.

ANTIKOAGULÁNS/THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓ-GÁTLÓ		
Apixabán Rivaroxabán	Elméleti megfontolások alapján a Symtuza-nak ezekkel az antikoagulánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezeknek az antikoagulánsoknak a koncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-glikoprotein-gátlás)	A Symtuza alkalmazása nem javasolt egy olyan direkt oralis antikoagulánsal (DOAC), mely a CYP3A4-en metabolizálódik és a P-gp-vel transzportálódik, mert ez fokozott vérzési kockázathoz vezethet.
Dabigatrán-etexilát Edoxabán	dabigatrán-etexilát (150 mg): <u>darunavir/kobicisztát 800/150 mg egyszeri dózis:</u> dabigatrán AUC ↑ 164% dabigatrán C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/kobicisztát 800/150 mg naponta egyszer:</u> dabigatrán AUC ↑ 88% dabigatrán C _{max} ↑ 99%	A Symtuza DOAC-kal történő együttes alkalmazása esetén klinikai monitorozás és dóziscsökkentés szükséges, ha a P-gp-vel transzportálódó DOAC, ideértve a dabigatrán-etexilátot és az edoxabánt is, nem metabolizálódik a CYP3A4-en.
Tikagrelor	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI és a tikagrelor egyidejű alkalmazása növelheti a tikagrelor koncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-glikoprotein-gátlás)	A Symtuza tikagrelorral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Klopidogréll	Elméleti megfontolások alapján a Symtuza és a klopidogréll egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a klopidogréll aktív metabolitjának plazmakoncentrációját, ami csökkentheti a klopidogréll thrombocyta-aggregáció-gátló aktivitását.	A Symtuza klopidogrélllel történő egyidejű alkalmazása nem javasolt. Más, olyan thrombocyta-aggregáció-gátlók alkalmazása javasolt (pl. prazugrel), amit nem befolyásol a CYP-gátlás vagy -indukció (lásd 4.3 pont).
Warfarin	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI megváltoztathatja a warfarin plazmakoncentrációját.	A Symtuza és a warfarin egyidejű alkalmazásakor a nemzetközi normalizált arány (INR) monitorozása javasolt.
ANTI KONVULZÍV SZEREK		
Karbamazepin Fenobarbitál Fenitoin	Elméleti megfontolások alapján ezek az antikonvulzív szerek várhatóan csökkentik a darunavir és/vagy a kobicisztát és/vagy a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-glikoprotein-indukció)	A Symtuza és ezeknek az antikonvulzív szereknek az egyidejű alkalmazása kontraindikált (lásd 4.3 pont).
Oxkarbazepin		A Symtuza és az oxkarbazepin egyidejű alkalmazása nem javasolt. Alternatív antikonvulzív szerek alkalmazását kell mérlegelni.
Klonazepám	Elméleti megfontolások alapján a Symtuza várhatóan növeli a klonazepám koncentrációját.(CYP3A-gátlás)	A Symtuza és a klonazepám együttes alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt.

ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Gyógynövénykészítmények Közösleges orbáncfű	Elméleti megfontolások alapján a közösleges orbáncfű várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy a kobicisztát és/vagy a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-glikoprotein-indukció)	A közösleges orbáncfű és a Symtuza egyidejű alkalmazása kontraindikált (lásd 4.3 pont).
Paroxetin Szertralin	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli ezeknek az antidepresszánsoknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás) A ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirral nyert korábbi adatok ugyanakkor ezen antidepresszánsok plazmakoncentrációjának a csökkenését mutatták (ismeretlen mechanizmus). Lehet, hogy ez utóbbi a ritonavirra specifikus.	Ha ezeket az antidepresszánsokat a Symtuza-val együtt alkalmazzák, klinikai monitorozás javasolt, és az antidepresszáns dózisának módosítására lehet szükség.
Amitriptilin Dezipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli ezeknek az antidepresszánsoknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás)	
ANTIDIABETIKUMOK		
Metformin	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli a metformin plazmakoncentrációját. (MATE1-gátlás)	Gondos klinikai monitorozás és a metformin dózisának módosítása javasolt a Symtuza-t szedő betegeknél.
ANTIEMETIKUMOK		
Domperidon	Nem vizsgálták.	A domperidon együttdadása Symtuza-val ellenjavallt.
GOMBAELLENES SZEREK		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli ezeknek a gombaellenes szereknek a plazmakoncentrációját, és a darunavir, kobicisztát és/vagy tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját emelhetik a gombaellenes szerek. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	Elővigyázatosság indokolt és klinikai monitorozás javasolt. Amikor egyidejű alkalmazás szükséges, az itrakonazol napi dózisa nem haladhatja meg a 200 mg-ot.
Izavukonazol Pozakonazol		
Vorikonazol	A DRV/KOBI-val történő együttes adásakor a vorikonazol-koncentrációk növekedhetnek vagy csökkenhetnek.	A vorikonazol nem kombinálható a Symtuza-val, csak akkor, ha az előny-kockázat arány értékelése indokolja a vorikonazol alkalmazását.

KÖSZVÉNYELLENES GYÓGYSZEREK		
Kolhicin	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli a kolhicin plazmakoncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-glikoprotein-gátlás)	A kolhicin dózisának csökkentése, vagy a kolhicin-kezelés megszakítása javasolt a normál vesefunkciójú vagy májfunkciójú betegeknél, ha Symtuza-kezelés szükséges. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél a kolhicin és a Symtuza kombinációja kontraindikált (lásd 4.3 pont).
MALÁRIAELLENES SZEREK		
Artemeter/Lumefantrin	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli a lumefantrin plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A Symtuza és az artemeter/lumefantrin dózismódosítás nélkül alkalmazható. Ugyanakkor a lumefantrin-expozíció emelkedése miatt a kombinációt óvatosan kell alkalmazni.
MYCOBACTERIUM ELLENES SZEREK		
Rifampicin	Elméleti megfontolások alapján a rifampicin várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy a kobicisztát és/vagy a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-glikoprotein-indukció)	A rifampicin és a Symtuza kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifabutin Rifapentin	Elméleti megfontolások alapján ezek a mycobacterium ellenes szerek várhatóan csökkentik a darunavir és/vagy a kobicisztát és/vagy a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-glikoprotein-indukció)	A Symtuza és a rifabutin és rifapentin egyidejű alkalmazása nem javasolt. Ha a kombináció alkalmazása szükséges, a rifabutin javasolt dózisa hetente 3-szor 150 mg, meghatározott napokon (például hétfőn-szerdán-pénteken). A rifabutin-expozíció várható növekedése miatt a rifabutinnal járó mellékhatások, köztük a neutropenia és az uveitis fokozott monitorozása indokolt. A rifabutin további dóziscsökkentését nem vizsgálták. Nem szabad elfeledkezni arról, hogy előfordulhat, a heti kétszeri 150 mg-os dózis nem biztosít optimális rifabutin-expozíciót, ami a rifamicin-rezisztencia és a terápiás sikertelenség kockázatához vezet. A HIV-fertőzött betegek tuberculosisának kezelésére vonatkozó hivatalos ajánlásokat figyelembe kell venni. Ez a javaslat eltér a ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir esetén adottól. További részletekért olvassa el a darunavir Alkalmazási előírását.

DAGANATELLENES SZEREK		
Dazatinib Nilotinib Vinblasztin Vinkrisztin Everolimusz Irinotekán	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli ezeknek a daganatellenes szereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	Ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációja emelkedhet, amikor Symtuza-val adják egyidejűleg, ami az ezekkel a gyógyszerekkel rendszerint járó nemkívánatos események potenciális gyakoribbá válását eredményezi. Ezen daganatellenes szerek egyikének Symtuza-val történő kombinálásakor elővigyázatosság javasolt. Az everolimusz vagy irinotekán és a Symtuza egyidejű alkalmazása nem javasolt.
ANTIPSZICHOTIKUMOK/NEUROLEPTIKUMOK		
Perfenazin Riszperidon Tioridazin Lurazidon Pimozid Kvetiapin Szertindol	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli ezeknek a neuroleptikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-, CYP2D6- és/vagy P-gp-gátlás)	A Symtuza perfenazinnal, riszperidonnal vagy tioridazinnal történő egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt. A Symtuza-val történő egyidejű alkalmazáskor ezen neuroleptikumok esetén a neuroleptikumok dózisának csökkentése mérlegelendő. A lurazidon, pimozid, kvetiapin vagy szertindol és a Symtuza kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
BÉTA-BLOKKOLÓK		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli ezeknek a béta-blokkolóknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6-gátlás)	A Symtuza és a béta-blokkolók egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és a béta-blokkolók alacsonyabb dózisban történő adagolása mérlegelendő.
KALCIUMCSATORNA-BLOKKOLÓK		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli ezeknek a kalciumcsatorna-blokkolóknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	Ezeknek a gyógyszereknek a Symtuza-val történő együttes adásakor klinikai monitorozás javasolt.

KORTIKOSZTEROIDOK		
Elsődlegesen a CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidok (köztük a betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamkinolon)	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli ezeknek a kortikoszteroidoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A Symtuza egyidejű alkalmazása a CYP3A által metabolizálódó kortikoszteroidokkal (minden alkalmazási mód esetén) fokozhatja a szisztémás kortikoszteroid hatások kialakulásának kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese-szuppressziót is. CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidokkal történő együttadás nem ajánlott, csak abban az esetben, ha a kezelés várhatóan nagyobb előnnyel jár a beteg számára, mint a kockázat, mely esetben a betegeknek a szisztémás kortikoszteroid hatások monitorozása szükséges. Különösen hosszú távú használat céljából megfontolandó olyan alternatív kortikoszteroidok alkalmazása, melyek metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A-tól, pl. beklometazon.
Dexametazon (szisztémásan adott)	Elméleti megfontolások alapján a dexametazon (szisztémásan adott) várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A Symtuza-val kombinált, szisztémásan adott dexametazont óvatosan kell alkalmazni.
ENDOTHELIN-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Boszentán	Elméleti megfontolások alapján a boszentán várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció) A Symtuza várhatóan növeli a boszentán plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A Symtuza és a boszentán egyidejű alkalmazása nem javasolt.
ERGOT-SZÁRMAZÉKOK		
Például: Dihidroergotamin Ergometrin Ergotamin Metilergonovin	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI növelheti az ergot-származékok expozícióját.	A Symtuza és az ergot-származékok egyidejű alkalmazása kontraindikált (lásd 4.3 pont).
HEPATITIS C VÍRUSRA (HCV) KÖZVETLENÜL HATÓ VÍRUSELLENES SZEREK		
NS3-4A-inhibitorok		
Elbasvir/grazoprevir	Elméleti megfontolások alapján a Symtuza növelheti a grazoprevir expozícióját. (OATP1B- és CYP3A-gátlás)	A Symtuza és elbasvir/grazoprevir egyidejűleg történő adása kontraindikált (lásd 4.3 pont).
Glekaprevir/pibrentasvir	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI növelheti a glekaprevir- és a pibrentasvir-expozíciót. (P-gp, BCRP és/vagy OATP1B1/3 gátlás)	A Symtuza és a glekaprevir / pibrentasvir együttes alkalmazása nem javasolt.

Daklataszvir Ledipasvir Szofoszbuvir	Elméleti megfontolások alapján klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható.	A Symtuza és a szofoszbuvir, szofoszbuvir/ledipasvir vagy daklataszvir dózismódosítás nélkül alkalmazhatók egyidejűleg.
Gyógynövénykészítmények		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Elméleti megfontolások alapján a közönséges orbáncfű jelentősen csökkentheti a DRV/KOBI- (CYP3A4-indukció) és TAF-expozíciót. (P-gp-indukció)	A Symtuza-nak és ezeknek a gyógyszereknek az egyidejű alkalmazása kontraindikált (lásd 4.3 pont).
HMG-COA-REDUKTÁZGÁTLÓK		
Atorvasztatin Fluvasztatin Pitavasztatin Pravasztatin Rozuvasztatin Lovasztatin Szimvasztatin	Atorvasztatin (10 mg naponta egyszer): atorvasztatin AUC ↑ 290% atorvasztatin c_{max} ↑ 319% atorvasztatin c_{min} ND Rozuvasztatin (10 mg naponta egyszer): rozuvasztatin AUC ↑ 93% rozuvasztatin c_{max} ↑ 277% rozuvasztatin c_{min} ND Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli a fluvasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, lovasztatin és szimvasztatin plazmakoncentrációját. (CYP3A gátlás és/vagy transzport)	A HMG-CoA-reduktáz gátlók és a Symtuza egyidejű alkalmazása növelheti a lipidcsökkentő szerek plazmakoncentrációját, ami mellékhatásokhoz, például myopathiához vezethet. Amikor a HMG-CoA-reduktáz gátlók és a Symtuza alkalmazása kívánatos, a kezelés legalacsonyabb dózissal történő elkezdése, majd a biztonságosság monitorozása közben a dózis kívánt klinikai hatás eléréséig történő emelése javasolt. A Symtuza lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
EGYÉB LIPIDSZINTET MÓDOSÍTÓ SZEREK		
Lomitapid	Elméleti megfontolások alapján a Symtuza várhatóan növeli a lomitapid expozícióját, ha együttesen alkalmazzák. (CYP3A gátlás)	Az együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
H₂-RECEPTOR-ANTAGONISTÁK		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Elméleti megfontolások alapján hatásmechanizmusból fakadó kölcsönhatás nem várható.	A Symtuza és a H ₂ -receptor antagonisták dózismódosítás nélkül kombinálhatók.
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
Ciklosporin Szirolimusz Takrolimusz Everolimusz	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli ezeknek az immunszuppresszánsoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás) A ciklosporin egyidejű alkalmazása várhatóan növeli a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját. (P-gp-gátlás)	A Symtuza-val történő egyidejű alkalmazáskor az immunszuppresszív szer koncentrációjának monitorozását kell végezni. Az everolimusz és a Symtuza egyidejű alkalmazása nem javasolt.

INHALÁCIÓS BÉTA-AGONISTÁK		
Szalmeterol	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli a szalmeterol plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A szalmeterol és a Symtuza egyidejű alkalmazása nem javasolt. A szalmeterollal való kombináció a cardiovascularis nemkívánatos események emelkedett kockázatát eredményezheti, beleértve a QT-megnyúlást, a palpitatiót és a sinus tachycardiát is.
KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK/ÓPIÁTFÜGGŐSÉG KEZELÉSE		
Buprenorfin/naloxon	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI növelheti a buprenorfin és/vagy a norbuprenorfin plazmakoncentrációját.	A buprenorfin dózismódosítása nem feltétlenül szükséges, amikor a Symtuza-val egyidejűleg alkalmazzák, de az ópiát-toxicitás jeleinek gondos klinikai monitorozása javasolt.
Metadon	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI növelheti a metadon plazmakoncentrációját. A ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir mellett a metadon plazmakoncentrációk kisfokú csökkenését figyelték meg. További részletekért olvassa el a darunavir Alkalmazási előírását.	A Symtuza-val való egyidejű alkalmazás elkezdésekor nem várható a metadon dózisának módosítása. Klinikai monitorozás javasolt, mivel előfordulhat, hogy a fenntartó kezelést bizonyos betegeknél módosítani kell.
Fentanil Oxikodon Tramadol	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI növelheti ezeknek a fájdalomcsillapítóknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás)	A Symtuza ezekkel a fájdalomcsillapítókkal történő egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt.
ÖSZTROGÉN ALAPÚ FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Drospirenon/Etinil-ösztadiol (3 mg/0.02 mg naponta egyszer)	drospirenon AUC ↑ 58% drospirenon c _{max} ↑ 15% drospirenon c _{min} ND	Alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátlás javasolt, ha ösztrogén alapú fogamzásgátlókat együtt alkalmaznak Symtuza-val. Az ösztrogént hormonpótlás céljából alkalmazó betegeket klinikailag monitorozni kell az ösztrogén deficiencia jelei miatt.
Etinil-ösztadiol	etinil-ösztadiol AUC ↓ 30% etinil-ösztadiol c _{max} ↓ 14% etinil-ösztadiol c _{min} ND	
Noretindron	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI megváltoztathatja a noretindron plazmakoncentrációját.	
OPIÁT-ANTAGONISTÁK		
Naloxegol	Nem vizsgálták.	Symtuza és naloxegol együttadása ellenjavallt.

5-ÖS TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ- (PDE-5) GÁTLÓK

Az erectilis dysfunctio kezelésére Szildenafil Tadalafil Vardenafil	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli ezeknek a PDE-5-inhibitoroknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A PDE-5-inhibitorok erectilis dysfunctio kezelésére történő alkalmazásakor a Symtuza-val való kombinált kezelést óvatosan kell végezni. Ha a Symtuza-val egyidejűleg sildenafil, vardenafil vagy tadalafil adása indikált, ajánlott, hogy a dózis nem haladhatja meg szildenafilnál az egyszeri 25 mg-ot 48 óránként, a vardenafilnál az egyszeri dózis nem haladhatja meg a 2,5 mg-ot 72 óránként, vagy a tadalafilnál az egyszeri dózis nem haladhatja meg a 10 mg-ot 72 óránként. Az avanafil és a Symtuza kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Pulmonalis artériás hypertonia kezelése esetén Szildenafil Tadalafil	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli ezeknek a PDE-5-inhibitoroknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A pulmonalis artériás hypertonia kezelésére alkalmazott sildenafil biztonságos és hatásos dózist a Symtuza-val való egyidejű alkalmazás esetén nem állapították meg. Magasabb a szildenafilnal összefüggő nemkívánatos események lehetősége (beleértve a látászavarokat, hypotóniát, tartós erectiót és ájulást is). Ezért a Symtuza és a pulmonalis artériás hypertonia kezelésére alkalmazott sildenafil egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A Symtuza és a pulmonalis artériás hypertonia kezelésére alkalmazott tadalafil egyidejű alkalmazása nem javasolt.
PROTONPUMPA-INHIBITOROK		
Dexlanzaprazol Ezomeprazol Lanzoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Elméleti megfontolások alapján hatásmechanizmusból fakadó kölcsönhatás nem várható.	A Symtuza és a protonpumpa-inhibitorok dózismódosítás nélkül kombinálhatók.

SZEDATÍVUMOK/HYPNOTICUMOK		
Buspiron Klorazepát Diazepám Esztazolám Flurazepám Midazolám (parenterálisan adott) Zolpidem	Elméleti megfontolások alapján a DRV/KOBI várhatóan növeli ezeknek a szedatívumoknak/hypnoticumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A Symtuza és ezeknek a szedatívumoknak/hypnoticumoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és a szedatívum/hypnoticum alacsonyabb dózisban történő adagolását mérlegelni kell. A Symtuza és a parenterálisan adott midazolám egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Ha a parenterális midazolámot Symtuza-val adják egyidejűleg, azt intenzív osztályon vagy hasonló, olyan környezetben kell végezni, ahol légzésdepresszió és/vagy tartós szedáció esetén biztosítható a szoros klinikai monitorozás és a megfelelő gyógyszeres kezelés. A midazolám dózismódosítását mérlegelni kell, különösen akkor, ha több mint egy dózis midazolámot adnak be. A szájon át adott midazolám vagy triazolám és a Symtuza egyidejű alkalmazása kontraindikált (lásd 4.3 pont).
EJACULATIO PRAECOX KEZELÉSE		
Dapoxetin	Nem vizsgálták.	Symtuza és dapoxetin együttadása ellenjavallt.
UROLÓGIAI GYÓGYSZEREK		
Fezoterodin Szolifenacin	Nem vizsgálták.	Kellő körültekintéssel adható. A fezoterodin vagy szolifenacin mellékhatásainak monitorozása. A fezoterodin vagy szolifenacin dózisának csökkentésére lehet szükség.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A Symtuza terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre vagy csak korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. A darunavir, kobicisztát vagy tenofovir-alafenamid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat (300-1000 terhességi vizsgálati eredmény) azt igazolja, hogy a darunavirnak, kobicisztátnak vagy tenofovir-alafenamidnek nincs malformatív vagy föto-/neonatólis toxikus hatása. A terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként nyert nagy mennyiségű adat (több mint 1000 expozíciós vizsgálati eredmény) nem igazolt az emtricitabinnal összefüggő malformatív vagy föto-/neonatólis toxicitást.

A terhesség alatti darunavir/kobicisztát (két hatóanyag a Symtuza összetevői közül)-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez (lásd 5.2 pont), ami a terápiás sikertelenség fokozott kockázatával és a HIV gyermekre történő átvitelének fokozott kockázatával járhat. Ezért a Symtuza-kezelést nem szabad elkezdni a terhesség alatt, és egy alternatív kezelési rendre kell átállni azoknál a nőknél, akik a Symtuza-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Szoptatás

Az emtricitabin kiválasztódik az anyatejbe. Nem ismert, hogy a darunavir, a kobicisztát vagy a tenofovir-alafenamid kiválasztódik-e az anyatejbe. Állatkísérletek igazolták, hogy a darunavir, a kobicisztát és a tenofovir kiválasztódik a tejbe. Patkányokon végzett kísérletek kimutatták a darunavir anyatejbe történő kiválasztódását, és nagy dózisok (1000 mg/kg/nap) alkalmazása az utódban toxicitást eredményezett.

A Symtuza-kezelésben részesülő nőket fel kell világosítani arról, hogy a szoptatott csecsemőben jelentkező mellékhatások lehetősége miatt nem szabad szoptatniuk.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

A darunavir, a kobicisztát, az emtricitabin vagy a tenofovir-alafenamid fertilitásra gyakorolt hatására vonatkozóan nincsenek humán adatok. Állatoknál nem volt a párzásra vagy a fertilitásra gyakorolt hatás (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek alapján nem várható, hogy a Symtuza hatást gyakorolna a reprodukcióra vagy a fertilitásra.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Symtuza kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a Symtuza-val történő kezelés során szédülés jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Symtuza általános biztonságossági profilja egy randomizált, kettős vak, összehasonlító II. fázisú vizsgálat, a GS-US-299-0102 vizsgálat adatain (N = 103 kapott darunavir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamidot [D/C/F/TAF]), két III. fázisú vizsgálat, a TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362 kapott D/C/F/TAF-ot) és a TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 kapott D/C/F/TAF-ot) adatain, valamint a gyógyszer összetevőinek összes, rendelkezésre álló klinikai vizsgálati adatain és a forgalomba hozatalukat követően nyert adatain alapul. Mivel a Symtuza darunavirt, kobicisztátot, emtricitabint és tenofovir-alafenamidot tartalmaz, az egyes összetevőkkel járó mellékhatások várhatóan előfordulhatnak.

A korábban még nem kezelt betegeknél a II. fázisú (GS-US-299-0102) és a III. fázisú vizsgálatban (AMBER, TMC114FD2HTX3001, 96. heti analízis) jelentett leggyakoribb (> 5%) mellékhatás a hasmenés (22,6%), a fejfájás (13,1%), a bőrkiütés (12,7%), a hányinger (9,7%), a fáradtság (8,0%) és a hasi fájdalom volt (5,8%).

A korábban kezelésben már részesült, szupprimált betegeknél (EMERALD vizsgálat TMC114IFD3013, 96. heti analízis) jelentett leggyakoribb (> 5%) mellékhatás a hasmenés (10,5%), a fejfájás (10,4%), az arthralgia (7,7%), a hasi fájdalom (7,5%), a fáradtság (5,9%) és a bőrkiütés volt (5,1%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszeri (system organ class, SOC) és gyakoriság szerinti kategóriánként vannak felsorolva a 2. táblázatban. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon

gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat

MedDRA szervrendszeri kategóriák Gyakorisági kategória	Mellékhatás
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	anaemia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	(gyógyszer) túlérzékenység
nem gyakori	immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
gyakori	diabetes mellitus, anorexia, hypercholesterinaemia, megnövekedett kis sűrűségű lipoprotein szint, hypertriglyceridaemia, hyperlipidaemia, dyslipidaemia
nem gyakori	hyperglykaemia
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
gyakori	szokatlan álmok
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	fejfájás
gyakori	szédülés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hasmenés
gyakori	hányás, hányinger, hasi fájdalom, hasi distensio, dyspepsia, flatulencia
nem gyakori	akut pancreatitis, emelkedett pancreas-enzimszintek
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
gyakori	emelkedett májenzimszintek
nem gyakori	akut hepatitis ^a , cytolyticus hepatitis ^a
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
nagyon gyakori	bőrkiütés (beleértve a macularis, maculo-papularis, papularis, erythematosus, viszkető bőrkiütést, generalizált bőrkiütést és allergiás dermatitist)
gyakori	pruritus, urticaria
nem gyakori	angiooedema
ritka	eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakciók ^a , Stevens–Johnson-szindróma ^a
nem ismert	toxicus epidermalis necrolysis ^a , akut generalizált exanthemás pustulosis ^a
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
gyakori	arthralgia, myalgia
nem gyakori	osteonecrosis
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
ritka	kristály nephropathia ^{a§}
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	gynaecomastia ^a
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
gyakori	gyengeség, fáradtság
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
gyakori	emelkedett kreatininszint a vérben

^a Olyan további mellékhatások, amelyeket csak a darunavir/ritonavir mellett észleltek más vizsgálatokban vagy a forgalombahozatalt követően.

[§] A forgalombahozatalt követően azonosított mellékhatás. Az alkalmazási előírásra vonatkozó irányelv szerint (2. revízió, 2009. szeptember) ennek a mellékhatásnak a forgalombahozatalt követő gyakoriságát a „3-as szabály” alapján határozták meg.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bőrkiütés

A bőrkiütés egy gyakori mellékhatás a darunavirrel kezelt betegeknél. A bőrkiütés főként enyhe - közepes fokú volt, gyakran a kezelés első négy hetében jelentkezett, és az adagolás folytatása mellett elmúlt (lásd 4.4 pont). A korábban még nem kezelt betegekkel végzett II/III. fázisú vizsgálatban a Symtuza-t kapó betegek 12,7%-a (59/465) tapasztalt bőrkiütést (melyek legtöbbje 1. fokozatú volt), és a betegek 1,5%-a (7/465) hagyta abba a kezelést bőrkiütés miatt, akik közül egy bőrkiütés és túlérzékenység miatt hagyta azt abba. A korábban kezelésben már részesült, szupprimált betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatban (EMERALD vizsgálat, TMC114IFD3013) a Symtuza-t kapó betegek 5,1%-a (39/763) tapasztalt bőrkiütést (melyek legtöbbje 1. fokozatú volt), és egyikőjük sem hagyta abba a kezelést bőrkiütés miatt.

Metabolikus paraméterek

A testtömeg és a vér lipid- és glükózszerintje emelkedhet a retrovírus-ellenes kezelés alatt (lásd 4.4 pont).

A Symtuza korábban még nem kezelt betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatában az éhomi lipidparaméterek, az összkoleszterinszint, a direkt kis sűrűségű lipoprotein (LDL-) és nagy sűrűségű lipoprotein- (HDL-) koleszterinszint, valamint a trigliceridszint kiindulási értékekhez viszonyított emelkedését figyelték meg a 48. és a 96. héten (lásd 3. táblázat). A kiindulási értékhez viszonyított medián emelkedés a 48. héten nagyobb volt a D/K/F/TAF-csoportban, mint a DRV/ kobicisztát (KOBI)+F/ tenofovir-dizoproxil-fumarát- (TDF) csoportban.

3. táblázat

Lipidparaméterek	Kiindulási mediánérték	A kiindulási értékhez viszonyított, medián emelkedés		
		48. hét D/K/F/TAF	48. hét D/K + F/TDF	96. hét* D/K/F/TAF
Összkoleszterinszint (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL-koleszterinszint (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL-koleszterinszint (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Trigliceridszint (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 mind a 4 lipidparaméter esetén, a D/K/F/TAF versus D/K + F/TDF összehasonlításakor a 48. héten

* A 48. hetet követően nincsenek komparátor adatok

Musculoskeletalis rendellenességek

Emelkedett kreatin-foszfokináz- (CPK) aktivitást, myalgiát, myositist és ritkán rhabdomyolysist jelentettek a HIV proteáz-inhibitorok alkalmazásakor, különösen a NRTI-kel való kombináció esetén.

Osteonecrosis

Osteonecrosis eseteit jelentették, különösen az általánosan elfogadott kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél, előrehaladott HIV-betegség vagy hosszan tartó CART-expozíció esetén. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő, HIV-fertőzött betegeknél a CART időpontjában gyulladásos reakció léphet fel a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben. Autoimmun betegségekről (például Basedow-kór és autoimmun hepatitis) is beszámoltak, azonban a megjelenésig

eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Vérzés haemophiliás betegeknél

Vannak gyakoribb, spontán vérzésekről szóló beszámolók antiretrovirális proteáz-inhibitorokat kapó haemophiliás betegeknél (lásd 4.4 pont).

A számított kreatinin-clearance csökkenése

A kreatinin tubuláris szekréciójának gátlása miatt a kobicisztát növeli a szérumban a kreatininszintet, anélkül, hogy befolyásolná a renális glomeruláris funkciót, ami például a Cisztatin C (Cyst C) filtrációs markerként történő alkalmazásával mérhető.

A Symtuza korábban még nem kezelt betegeknél végzett III. fázisú vizsgálatában a szérumban a kreatininszint emelkedése és az $eGFR_{CG}$ csökkenése fordult elő az első, kezelés közbeni értékelés időpontjában (2. hét), és 96 héten át stabil maradt. A 48. héten a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás kisebb volt D/K/F/TAF, mint a D/K+F/TDF mellett. Az $eGFR_{CG}$ medián változása $-5,5$ ml/perc volt a D/K/F/TAF mellett, és $-12,0$ ml/perc volt a D/K+F/TDF mellett ($p < 0,001$). A Cyst C filtrációs markerként történő alkalmazásával, a számított glomerulus filtrációs rátában bekövetkezett medián változás a CKD-EPI képlettel ($eGFR_{CKD-EPI\ Cyst\ C}$) történő számítás után sorrendben $4,0$ ml/perc/ $1,73\ m^2$ és $1,6$ ml/perc/ $1,73\ m^2$ volt ($p < 0,001$). A 96. héten az $eGFR_{CG}$ -ben bekövetkezett medián változás $-5,2$ ml/perc volt a D/K/F/TAF mellett. A Cyst C filtrációs markerként történő alkalmazásával, a CKD-EPI képlettel ($eGFR_{CKD-EPI\ Cyst\ C}$) számított ($N = 22$), becsült glomerulus filtrációs rátában bekövetkezett medián változás $+4,4$ ml/perc/ $1,73\ m^2$ volt a D/K/F/TAF mellett.

Gyermekek és serdülők

A Symtuza biztonságosságát gyermekgyógyászati betegeknél nem vizsgálták. Ugyanakkor a Symtuza összetevőinek a biztonságosságát a ritonavirrel adott darunavir esetén a TMC114-C230 ($N = 12$), míg az elvitegravir, kobicisztát, emtricitabin és tenofovir-alafenamid tartalmú fix dózisé kombináció esetén a GS-US-292-0106 ($N = 50$) klinikai vizsgálatban értékelték. Az ezekből a vizsgálatokból származó adatok azt mutatták, hogy a Symtuza összetevőinek az általános biztonságossági profilja a 12 - < 18 éves, és legalább 40 kg-os testtömegű gyermekgyógyászati betegeknél a felnőtt populációban megfigyelthez hasonló volt (lásd 5.1 pont).

További különleges betegcsoportok

Hepatitis B és/vagy C vírus okozta társfertőzésben szenvedő betegek

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a Symtuza hepatitis B és/vagy C vírus okozta társfertőzésben szenvedő betegeknél történő alkalmazását illetően.

A naponta kétszer adott, 600/100 mg darunavir és ritonavir kombinált kezelésben részesülő 1968, korábban kezelésben már részesült beteg közül 236 beteg szenvedett hepatitis B vagy C vírus okozta társfertőzésben. A társfertőzésben szenvedő betegeknél nagyobb valószínűséggel észleltek magasabb kiindulási és a kezelés által kiváltott hepatikus transzaminázszint-emelkedést, mint azoknál, akiknek nem volt krónikus vírushepatitisük. A fix dózisé kombinált tabletta formájában adott, elvitegravirrel és kobicisztáttal kombinált emtricitabin és tenofovir-alafenamid biztonságosságát megközelítőleg 70 olyan, HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegeknél értékelték, akik egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (GS-US-292-1249) aktuálisan kapnak HIV-elleni kezelést. Ennek a korlátozott mennyiségű tapasztalatnak alapján az emtricitabin/tenofovir-alafenamid biztonságossági profilja a HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegeknél hasonlóknak tűnik a csak HIV-1-fertőzésben szenvedő betegeknél észlelthez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túladagolás

A Symtuza akut túladagolásával szerzett humán tapasztalat mennyisége korlátozott. Túladagolás előfordulása esetén a betegnél monitorozni kell a toxicitásra utaló tüneteket (lásd 4.8 pont).

A Symtuza túladagolásának nincs specifikus antidotuma. A Symtuza túladagolás kezelésének általános szupportív intézkedésekből, köztük a vitális paraméterek monitorozásából, valamint a beteg klinikai állapotának megfigyeléséből kell állnia.

Mivel a darunavir és a kobicisztát nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy a haemodialysis vagy a peritoneális dialysis jelentős mértékben eltávolítaná. Az emtricitabin eltávolítható haemodialysissel, ami az emtricitabin adagolását követő 1,5 órán belül elkezdve, egy 3 órás dialízis periódus alatt az emtricitabin dózis megközelítőleg 30%-át eltávolítja. A tenofovir hatékonyan eltávolítható a haemodialysissel, az extrakciós együttható körülbelül 54%. Nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir peritoneális dialysissel eltávolítható-e.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, HIV-fertőzés antivirális kezelésére, kombinációk, ATC-kód: J05AR22

Hatásmechanizmus

A darunavir a HIV-1-proteáz dimerizációjának és katalitikus aktivitásának inhibitora (K_D -érték: $4,5 \times 10^{-12}$ M). Szelektíven gátolja a HIV által kódolt Gag-Pol poliproteinek hasadását a vírus által fertőzött sejtekben, ezáltal megakadályozza az érett, fertőzőképes vírus partikulumok képződését.

A kobicisztát a CYP3A alcsaládba tartozó citokróm P450 mechanizmus-alapú inhibitora. A CYP3A-mediált metabolizmus kobicisztát általi gátlása fokozza a CYP3A szubsztrátok, mint például a darunavir szisztémás expozícióját, ahol a CYP3A-dependens metabolizmus miatt korlátozott a biohasznosulás és a felezési idő lerövidült.

Az emtricitabin egy nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI), és a 2'-deoxicitidin nukleozid-analógja. Az emtricitabint cellularis enzimek foszforilálják, emtricitabin-trifoszfáttá. Az emtricitabin-trifoszfát a HIV reverz transzkriptáz (RT) útján, a vírus DNS-ébe történő beépülésen keresztül gátolja a HIV replikációját, ami a DNS-lánc megszakadását eredményezi.

A tenofovir-alafenamid egy nukleotid reverz transzkriptáz inhibitor (NtRTI), és a tenofovir foszfonoamidát prodrug-ja (2'-deoxiadenozin monofoszfát analóg). A tenofovir-alafenamid bejut a sejtekbe, és az emelkedett plazma stabilitása, valamint katepszin A által végzett hidrolízisen keresztüli intracellularis aktivációja miatt a tenofovir-alafenamid a perifériás vérben lévő mononuclearis sejtekben (beleértve a lymphocytákat és az egyéb, HIV célsejteket is) és macrophagokban koncentrálnak. A tenofovir-alafenamid hatásosabb, mint a tenofovir-dizoproxil. Az intracellularis tenofovir ezután a farmakológiailag aktív metabolittá, tenofovir-difoszfáttá foszforilálódik. A tenofovir-difoszfát a HIV reverz transzkriptáz útján, a vírus DNS-ébe történő beépülésen keresztül gátolja a HIV replikációját, ami a DNS-lánc megszakadását eredményezi.

In vitro antivirális aktivitás

A darunavir, emtricitabin és tenofovir-alafenamid additív – szinergista antivirális hatásokat mutatott a két gyógyszer kombinációjával, sejtenyészeteken végzett vizsgálatokban.

A darunavir a laboratóriumi HIV-1 törzsek és a klinikai izolátumok, valamint a laboratóriumi HIV-2 törzsek ellen fejt ki hatását az akutan fertőzött T-sejt vonalakon, az emberi perifériás vér mononukleáris sejteiben (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) és az emberi

monocyta/macrophagokon, a EC_{50} 1,2-8,5 nM (0,7-5,0 ng/ml) medián-érték tartományban. A darunavir *in vitro* antivirális aktivitást mutat a HIV-1 M-csoport széles sávjában (A, B, C, D, E, F, G) és az O-csoport elsődleges izolátumaival szemben < 0,1- 4,3 nM érték között változó EC_{50} -értékkel. Ezek az EC_{50} értékek jóval az 50%-os celluláris toxicitási koncentráció értéke, a 87 mikromol - > 100 mikromol tartomány alatt vannak.

A kobicisztátnak nincs HIV-1 elleni, kimutatható vírusellenes aktivitása, és nem antagonizálja a darunavir, emtricitabin vagy tenofovir antivirális hatását.

Az emtricitabin laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumok elleni vírusellenes aktivitását lymphoblastoid sejtvonalakon, MAGI CCR5 sejtvonalon és perifériás vér mononukleáris sejteken vizsgálták. Az emtricitabin EC_{50} -értéke a 0,0013 - 0,64 mikromolos tartományba esett. Az emtricitabin a sejtenyészetekben az A, B, C, D, E, F és G HIV-1 kládokkal szembeni vírusellenes aktivitást mutatott (az EC_{50} -érték a 0,007 - 0,075 mikromolos tartományba esett), és a HIV-2 ellen törzs-specifikus aktivitást mutatott (az EC_{50} -érték a 0,007 - 1,5 mikromolos tartományba esett).

A tenofovir-alafenamid laboratóriumi és klinikai B altípusú HIV-1 izolátumok elleni vírusellenes aktivitását lymphoblastoid sejtvonalakon, perifériás vér mononukleáris sejteken, elsődleges monocyta/macrophag sejteken, valamint CD4+ T lymphocytaokon vizsgálták. Az tenofovir-alafenamid EC_{50} -értéke 2,0 - 14,7 nM szélső értékek közé esett. A tenofovir-alafenamid a sejtenyészetekben az minden HIV-1 csoporttal (M, N és O) szemben, az A, B, C, D, E, F és G altípusokat is beleértve, vírusellenes aktivitást mutatott (az EC_{50} -érték a 0,10 - 12,0 nM-os tartományba esett), és a HIV-2 ellen törzs-specifikus aktivitást mutatott (az EC_{50} -érték a 0,91 - 2,63 nM-os tartományba esett).

Rezisztencia

A vad típusú HIV-1 törzs darunavir-rezisztens vírusainak *in vitro* szelekciója hosszú időt (> 3 évet) vett igénybe. A kisselektálódott vírusok a darunavir 400 nM-t meghaladó koncentrációi mellett növekedésre képtelenek voltak. Az ilyen körülmények között kisselektálódott, és darunavirral szemben csökkent érzékenységet (szélső értékek: 23–50-szeres) mutató vírusok a proteáz génben 2–4 aminosav szubsztitúciót tartalmaztak. A kiválasztott kísérletben az újonnan megjelenő vírusok darunavirral szembeni csökkent érzékenységét nem magyarázhatja ezeknek a proteáz mutációknak a megjelenése.

A HIV-1 proteázban megjelenő, *in vivo* darunavir-rezisztenciával összefüggő mutációk (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vagy M, T74P, L76V, I84V és L89V) a retrovirus-ellenes kezelést már kapott betegekkel végzett klinikai vizsgálatok adataiból származtak, akik közül mindenki kapott már korábban proteáz-inhibítort.

Az emtricitabinnal szembeni csökkent érzékenység a HIV-1 RT-ben jelenlévő M184V/I-mutációkkal függ össze.

A tenofovir-alafenamiddal szemben csökkent érzékenységű HIV-1-izolátumok K65R-mutációt expresszálnak a HIV-1 RT-ben. Emellett egy, a HIV-1 RT-ben fellépő K70E-mutációt figyeltek meg átmenetileg. A K65R-mutációt mutató HIV-1-izolátumok alacsony szintű csökkent érzékenységgel rendelkeznek abakavirral, emtricitabinnal, tenofovirral és lamivudinnal szemben.

Megjelenő rezisztencia a HIV-1-fertőzött, korábban még nem kezelt és virológiailag szuppresszált betegeknél

A korábban még nem kezelt betegekkel végzett TMC114FD2HTX3001 (AMBER), és a virológiailag szuppresszált, korábban már kezelt betegekkel végzett TMC114IFD3013 (EMERALD) III. fázisú vizsgálatokban, 96 hetes kezelés után rezisztencia-vizsgálatot végeztek az olyan betegektől származó mintákon, akiknél protokoll-definiált virológiai sikertelenséget (PDVF) észleltek, és akiknél a sikertelenség időpontjában vagy egy későbbi időpontban a HIV-1 RNS ≥ 400 kópia/ml volt. A Symtuza-csoportban megjelenő rezisztenciát a 4. táblázat mutatja. DRV, elsődleges PI vagy TDF/TAF rezisztencia-asszociált mutációkat nem észleltek.

4. táblázat: Megjelenő rezisztencia az AMBER és az EMERALD vizsgálatban (96. hét)

Vizsgálat	Terápiás csoport	Alanyok, n	PDVF-t mutató alanyok, n (%)	A rezisztencia szempontjától értékelve, PDVF-t mutató alanyok, n (%)	≥ 1 megjelenő RAM-mal rendelkező alanyok, n (%)		
				Elsődleges PI/DRV	TDF/TAF	FTC	
							Proteáz
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
Összes III. fázisú	Symtuza	1,125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a A 36. héten M184M/I/V-t észleltek, ami FTC-rezisztenciához vezet. Ez az alany K103N-mutációt hordozott a szűrőkor, ami transzmittált NNRTI-rezisztenciát jelez.

DRV = darunavir; FTC = emtricitabin; PDVF = protokoll-definiált virológiai sikertelenség; PI = proteáz-inhibitor; RAM = rezisztencia-asszociált mutáció; TDF = tenofovir-dizoproxil-fumarát; TAF = tenofovir-alafenamid

Kereszt-rezisztencia a HIV-1-fertőzött, korábban még nem kezelt és virológiailag szuppresszált betegeknél

Az M184M/I/V-mutációval rendelkező, emtricitabin-rezisztens vírusok kereszt-rezisztenciát mutattak a lamivudinral, de érzékenyek maradtak az abakavirral, a sztavudinnal, tenofovirral és zidovudinnal szemben.

Klinikai adatok

HIV-1, korábban még nem kezelt betegek

A kettős vak, III. fázisú, TMC114FD2HTX3001 (AMBER) vizsgálatban a korábban még nem kezelt betegeket randomizálták vagy Symtuza-ra (N = 362) vagy a darunavir és kobicisztát fix dózisú kombinációjának és az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát (F/TDF) fix dózisú kombinációjának együttes adására (N = 363), naponta egyszer adva. A definíció szerinti virológiai válasz < 50 kópia/ml, a pillanatfelvétel módszert alkalmazva (lásd 5. táblázat).

Az összesen 725 beteg medián életkora 34 év volt (szélső értékek: 18–71), 88,3%-uk volt férfi, 83,2%-uk volt fehér bőrű, 11,1%-uk volt fekete bőrű, és 1,5%-uk volt ázsiai. Az átlagos kiindulási plazma HIV-1-RNS-szint és a kiindulási medián CD4+ sejt szám sorrendben 4,48 log₁₀ kópia/ml (SD = 0,61) és 453 × 10⁶ sejt/l volt (szélső értékek: 38–1 456 × 10⁶ sejt/l).

5. táblázat: Az AMBER vizsgálat 48. és 96. heti virológiai eredményei (FDA pillanatnyi eredmény)

	48. hét		96. hét*
	Symtuza N = 362	DRV/KOBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
Virológiai válasz, %			
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	91,4%	88,4%	85,1%
Kezelések közti különbség ^a	2,7 (95%-os CI: -1,6; 7,1)		-
Virológiai sikertelenség^b	4,4%	3,3%	5,5%
HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml	2,5%	2,5%	1,7%
Virológiai sikertelenség - ami a kezelés abbahagyásához vezetett	0,3%	0	1,4% ^d
A vizsgálati készítmény alkalmazásának más okok miatti befejezése, és az utolsó, rendelkezésre álló HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml	1,7%	0,8%	2,5%
Nincsenek virológiai adatok^c	4,1%	8,3%	9,4%
Okok			
A vizsgálat nemkívánatos esemény vagy haláleset miatti abbahagyása	2,2%	4,4%	2,2%

A vizsgálati készítmény alkalmazásának más okok miatti befejezése, és az utolsó, rendelkezésre álló HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	1,1%	2,5%	5,8%
Hiányzó adatok az időablakban, de részt vesz a vizsgálatban	0,8%	1,4%	1,4%
Virologiai válasz (HIV-1-RNS < 50 kópia/ml; pillanatnyi analízis) alcsoportonként, n/N (%)			
Életkor			
< 50 év	299/326 (91,7%)	293/331 (88,5%)	276/326 (84,7%)
≥ 50 év	32/36 (88,9%)	28/32 (87,5%)	32/36 (88,9%)
Nem			
Férfi	292/318 (91,8%)	289/322 (89,8%)	270/318 (84,9%)
Nő	39/44 (88,6%)	32/41 (78,0%)	38/44 (86,4%)
Rassz			
Fekete bőrű	34/40 (85,0%)	34/40 (85,0%)	28/40 (70,0%)
Nem fekete bőrű	281/305 (92,1%)	275/309 (89,0%)	266/305 (87,2%)
Kiindulási vírusterhelés			
≤ 100 000 kópia/ml	278/303 (91,7%)	265/293 (90,4%)	260/303 (85,8%)
> 100 000 kópia/ml	53/59 (89,8%)	56/70 (80,0%)	48/59 (81,4%)
Kiindulási CD4+ sejt szám			
< 200 sejt/mm ³	16/22 (72,7%)	25/29 (86,2%)	16/22 (72,7%)
≥ 200 sejt/mm ³	315/340 (92,6%)	296/334 (88,6%)	292/340 (85,9%)
CD4+ sejt szám átlagos változása a kiindulási értékhez képest	188,7	173,8	228,8

^a A strátumra korrigált MH teszt alapján, ahol a stratifikációs faktorok a HIV-1 RNS-szint (≤ 100 000 vagy > 100 000 kópia/ml) és a CD4+ sejt szám (< 200 vagy ≥ 200 sejt/mikroliter).

^b Beleértve azokat az alanyokat, akiknél a 48./96. heti időablakban a HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml volt, azokat az alanyokat, akik a vizsgálatot végző értékelése szerint a hatásosság hiánya vagy elvesztése miatt idő előtt abbahagyták a vizsgálatban való részvételt, valamint azokat az alanyokat is, akik nemkívánatos eseménytől, halálestétől vagy a hatásosság hiányától vagy megszűnésétől eltérő okok miatt fejezték be a vizsgálatban való részvételt, és az abbahagyás időpontjában a HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml volt.

^c 48. heti időablak: 295. nap – 378. nap; 96. heti időablak: 631. nap – 714. nap

^d A vizsgálatot végző értékelése (az orvos döntése) alapján a hatásossággal összefüggő okok miatt öt alanyt kizártak a vizsgálatból, akik közül 3-nál az utolsó, kezelés melletti mérés eredménye HIV-1 RNS < 50 kópia/ml volt.

* A 48. hetet követően nincsenek komparátor adatok

Változások a csont ásványianyag sűrűségének méréseiben

Egy korábban még nem kezelt betegekkel végzett III. fázisú TMC114FD2HTX3001 vizsgálatban a Symtuza nem vagy csak kisebb mértékben járt a csont ásványianyag sűrűségében (BMD) bekövetkezett csökkenéssel, szemben a DRV/KOBI+F/TDF-csoportban észlelt csökkenéssel, amit 48 hetes kezelés után a csípő (a legkisebb négyzetek átlagának százalékos változása: 0,17%, illetve –2,69%, $p < 0,001$) és a lumbalis gerinc (a legkisebb négyzetek átlagának százalékos változása: –0,68%, illetve –2,38%, $p = 0,004$) DXA-vizsgálatával mérték. A 96 hetes Symtuza-kezelés után a csípő- és a gerinc régiókban a kiindulási BMD-értékekhez képest bekövetkezett (95%-os CI) százalékos változás sorrendben a következő volt: –0,26 (–0,96; 0,45)% és –0,93 (–1,82; –0,05)%.

A vesefunkció mérésekben bekövetkezett változások

A korábban még nem kezelt betegekkel végzett vizsgálatokban a Symtuza kisebb hatással volt a Cockcroft–Gault-módszerrel becsült glomerulus filtrációs rátára, mint a kontrollcsoport (DRV/KOBI+F/TDF).

HIV-1, korábban már kezelt betegek

A TMC114IFD3013 (EMERALD) III. fázisú vizsgálat a Symtuza hatásosságát értékelte a virológiailag szuppresszált (HIV-1 RNS kevesebb mint 50 kópia/ml), HIV-1-fertőzött betegeknél. A betegek legalább 2 hónapig voltak virológiailag szuppresszáltak, és egyénél nem többször emelkedett a vírusterhelésük 50 HIV-1-RNS kópia/ml fölé a beválogatást megelőző 1 évben. A betegek vizsgálatban való részvétele akkor volt megengedett, ha korábban bármilyen, nem darunavir-tartalmú

antiretrovirális (ARV) kezelési rend szerinti kezelés sikertelen volt náluk. A betegek anamnézisben nem szerepelt a darunavir-alapú kezelési rendekre adott virológiai sikertelenség, és, ha korábbi genotípus rendelkezésre állt, akkor nem voltak jelen darunavir rezisztenciával összefüggő mutációk (resistance associated mutation – RAM). A betegek stabil ARV kezelési rend szerinti kezelést kaptak (legalább 6 hónapig), ami egy hatásfokozóval kiegészített proteáz-inhibitor [vagy naponta egyszer darunavir vagy atazanavir (minkettő ritonavirral vagy kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészítve), vagy lopinavir ritonavirral] tartalmazott, emtricitabinnal és TDF-fel kombinálva. A betegeket vagy átállították Symtuza-ra (N = 763), vagy folytatták a saját kezelési rendjük szerinti kezelést (N = 378) (2:1 arányú randomizáció).

A betegek medián életkora 46 év volt (szélső értékek: 19-78), 82%-uk volt férfi, 75,5%-uk volt fehér bőrű, 20,9%-uk volt fekete bőrű, és 2,3%-uk volt ázsiai. A medián kiindulási CD4+ sejtszám a 628×10^6 sejt/mm³ (tartomány: $111-1921 \times 10^6$ sejt/mm³) volt. Az EMERALD vizsgálat 48. és 96. heti virológiai kimenetelei a 6. táblázatban találhatók.

6. táblázat: Az EMERALD vizsgálat 48. és 96. heti virológiai kimenetelei

48. hét				96. hét*
	Symtuza N = 763	bPI+F/TDF N = 378	Symtuza N = 763	
Kumulatív, protokoll-definiált virológiai visszaesés ^a , %				
Protokoll-definiált visszaesési arány	2,5%	2,1%	3,1%	
(95%-os CI) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)	
Az arányok közötti különbség	0,4 (95%-os CI: -1,5; 2,2)		-	
FDA pillanatnyi eredmény				
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	94,9%	93,7%	90,7%	
Virológiai sikertelenség ^c	0,8%	0,5%	1,2%	
Kezelések közti különbség ^d	0,3 (95%-os CI: -0,7; 1,2)		-	
HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml	0,5%	0,5%	0,7% ^f	
Virológiai sikertelenség - ami a kezelés abbahagyásához vezetett	0	0	0	
Virológiai sikertelenség - az alkalmazás más okok miatti befejezése, és az utolsó, rendelkezésre álló HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml	0,3%	0	0,5%	
Nincsenek virológiai adatok ^e	4,3%	5,8%	8,1%	
Okok				
A vizsgálat nemkívánatos esemény vagy haláleset miatti abbahagyása	1,4%	1,1%	2,4%	
A vizsgálat egyéb okok miatti abbahagyása	2,5%	4,2%	5,0%	
Hiányzó adatok az időablakban, ^b de részt vesz a vizsgálatban	0,4%	0,5%	0,8%	
Kumulatív, protokoll-definiált virológiai visszaesés alcsoportonkénti adatai, %				
Életkor				
< 50 év	13/507 (2,6%)	7/252 (2,8%)	18/507 (3,6%)	
≥ 50 év	6/256 (2,3%)	1/126 (0,8%)	6/256 (2,3%)	
Nem				
Férfi	14/623 (2,2%)	7/313 (2,2%)	20/623 (3,2%)	
Nő	5/140 (3,6%)	1/65 (1,5%)	4/140 (2,9%)	
Rassz				
Fekete bőrű	6/155 (3,9%)	1/82 (1,2%)	7/155 (4,5%)	
Nem fekete bőrű	13/597 (2,2%)	7/293 (2,4%)	17/597 (2,8%)	
Korábbi ARV sikertelenség				
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, egymást követő HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml, vagy abbahagyás esetén, vagy a 48./96. héten bármilyen okból, (egyszeri) HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml, mint a vizsgálat megkezdésekor (beleértve).
- ^b Kétoldalas egzakt Clopper-Pearson 95%-os CI.
- ^c Beleértve azokat a betegeket, akiknél a 48./96. hetes időablakban a HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml volt, azokat a betegeket, akik a vizsgálatot végző értékelése szerint a hatásosság hiánya vagy elvesztése miatt idő előtt abbahagyták a vizsgálatban való részvételt, valamint az azokat a betegeket is, akik nemkívánatos eseménytől, halálesettől vagy a hatásosság hiányától vagy megszűnésétől eltérő okok miatt fejezték be a vizsgálatban való részvételt, és az abbahagyás időpontjában a vírusérték ≥ 50 kópia/ml volt.
- ^d A szűréskor bPI-re korrigált MH teszt (ATV ritonavirral vagy KOBI-val, DRV ritonavirral vagy KOBI-val, LPV ritonavirral).
- ^e 48. heti időablak: 295. nap – 378. nap; 96. heti időablak: 631. nap – 714. nap
- ^f Az alábbi vírusterhelési értékeket figyelték meg ezeknél az alanyoknál a 96. héten: 54 kópia/ml, 78 kópia/ml, 111 kópia/ml, 152 kópia/ml és 210 kópia/ml.
- * A 48. hetet követően nincsenek komparátor adatok.

Gyermekek és serdülők

A Symtuza alkalmazását a korábban retrovírus-ellenes kezelést nem kapott, 12 éves – < 18 éves, és legalább 40 kg-os testtömegű serdülőkorú betegeknél két, HIV-1-fertőzött gyermekgyógyászati betegekként végzett vizsgálat támasztja alá (TMC114-C230 és GS-US-292-0106 vizsgálat). További részletekért olvassa el a darunavir és az emtricitabin/tenofovir-alafenamid Alkalmazási előírását.

Egy nyílt elrendezésű, II. fázisú vizsgálatot (TMC114-C230) végeztek a alacsony dózisú ritonavirral adott darunavir farmakokinetikai tulajdonságainak, biztonságosságának, tolerálhatóságának és hatásosságának értékelésére 12, korábban retrovírus-ellenes kezelést nem kapott, HIV-1-fertőzött, 12 éves - 18 évesnél fiatalabb, és legalább 40 kg-os testtömegű, gyermekgyógyászati betegnél. Ezek a betegek naponta egyszer 800/100 mg darunavirt/ritonavirt kaptak, más antiretrovirális szerekkel kombinációban. A virológiai válasz a definíció szerint a plazma HIV-1-RNS vírusterhelésének kiindulási értékhez viszonyított, legalább 1,0 log₁₀ értékű csökkenése volt (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: Virológiai eredmény az ART-naív serdülőknél a 48. héten (TLOVR algoritmus)

TMC114-C230	
48. heti eredmények	Darunavir/ritonavir (N = 12)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ százalékos változás mediánértéke a kiindulási értékhez képest	14
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest ^b	221
A plazma vírusterhelésében bekövetkezett $\geq 1,0$ log ₁₀ csökkenés a kiindulási értékhez képest	100%

^a TLOVR-algoritmus szerinti imputáció

^b A vizsgálatot be nem fejező beteg hibás adatot jelent: a vizsgálatot idő előtt megszakító betegeknél a változás 0-értékkel került bevitelre

A GS-US-292-0106 vizsgálatban az emtricitabin és tenofovir-alafenamid hatásosságát, biztonságosságát és farmakokinetikai tulajdonságait egy nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték, melyben 50, HIV-1-fertőzött, korábban még nem kezelt serdülő kapott emtricitabint és tenofovir-alafenamidot (10 mg), elvitegravirral és kobicisztáttal együtt, egy fix dózisú kombinált tablettában. A betegek medián életkora 15 év volt (tartomány: 12–17), és 56% volt nő, 12% volt ázsiai, és 88% volt fekete bőrű. A vizsgálat megkezdésekor a plazma medián HIV-1-RNS-szintje 4,7 log₁₀ kópia/ml, a medián CD4+ sejtszám 456 sejt/mm³ volt (tartomány: 95–1110), és a medián CD4+ % 23% volt (tartomány: 7–45%). Összességében a betegek 22%-ánál volt a kiindulási plazma HIV-1-RNS > 100 000 kópia/ml. A 48. héten a betegek 92%-a (46/50) ért el HIV-1-RNS < 50 kópia/ml értéket, ami hasonló volt a korábban még nem kezelt, HIV-1-fertőzött felnőttekkel végzett vizsgálatokban észlelt válaszarányokhoz. A CD4+ sejtszámnak a kiindulási értékhez viszonyított, átlagos emelkedése 224 sejt/mm³ volt a 48. héten. A 48. hétig nem mutattak ki az E/K/F/TAF-fal (elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid) szemben kialakuló rezisztenciát.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Symtuza vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a HIV-1 fertőzés kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Symtuza minden összetevőjének biohasznosulása hasonló volt ahhoz, amikor a 800 mg darunavirt, a 150 mg kobicisztátot és a 200/10 mg emtricitabin/tenofovir-alafenamidot különálló készítmények formájában adták egyidejűleg. A bioekvivalenciát egészséges vizsgálati alanyoknál, egyszeri dózis étkezést követő alkalmazása után igazolták (N = 96).

Felszívódás

Az önmagában adott egyszeri, 600 mg-os darunavir dózis abszolút biohasznosulása megközelítőleg 37% volt, és naponta kétszer 100 mg ritonavir jelenléte esetén megközelítőleg 82%-ra emelkedett. A 200 mg-os emtricitabin kapszula abszolút biohasznosulása 93% volt.

Egészséges vizsgálati alanyoknál szájon át történő alkalmazást követően a Symtuza minden összetevője gyorsan felszívódott. A darunavir, kobicisztát, emtricitabin és tenofovir-alafenamid maximális plazmakoncentrációját az adagolást követően sorrendben 4,00, 4,00, 2,00 és 1,50 óra múlva érte el. A Symtuza összetevőinek biohasznosulását nem befolyásolta, ha szájon át, kettévágott tablettá formájában alkalmazták, ahhoz képest, amikor a tablettákat egészben nyelték le.

Symtuza formájában adva a darunavir és a kobicisztát expozíciója sorrendben 30–45%-kal volt alacsonyabb, és 16–29%-kal volt alacsonyabb éhomi állapotban, mint étkezés után adva. Az emtricitabin esetén a C_{max} 1,26-szor magasabb volt éhomi állapotban, miközben a görbe alatti terület (AUC) éhomi állapotban és étkezést követően adva hasonló volt. A tenofovir-alafenamid esetén a C_{max} 1,82-szor magasabb volt éhomi állapotban, miközben az AUC 20%-kal alacsonyabb vagy hasonló volt éhomi állapotban, mint étkezést követően adva. A Symtuza tablettát étellel együtt kell bevenni. Az étel típusa nem befolyásolja a Symtuza expozícióját.

Eloszlás

Darunavir

A darunavir megközelítőleg 95%-a kötődik a plazmafehérjékhez. A darunavir elsősorban a plazma α_1 -savas glikoproteinhez kötődik.

Intravénás alkalmazást követően az önmagában alkalmazott darunavir eloszlási térfogata $88,1 \pm 59,0$ l (átlag $\pm$ SD) volt, és napi kétszer 100 mg ritonavir jelenlétében $131 \pm 49,9$ l-re (átlag $\pm$ SD) emelkedett.

Kobicisztát

A kobicisztát 97%-98%-a kötődik a humán plazmafehérjékhez, és az átlagos plazma/vér koncentráció arány megközelítőleg 2 volt.

Emtricitabin

Az emtricitabin *in vitro* kötődése a humán plazmaproteinekhez < 4% volt, és a 0,02–200 mcg/ml-es tartományban koncentrációfüggetlen volt. A plazma csúskoncentráció mellett az átlagos plazma/vér koncentráció arány megközelítőleg 1,0 volt, és az átlagos ondfolyadék/plazma koncentráció arány körülbelül 4,0 volt.

Tenofovir-alafenamid

A tenofovir *in vitro* kötődése a humán plazmaproteinekhez < 0,7%, és a 0,01–25 mcg/ml-es tartományban koncentrációfüggetlen. A tenofovir-alafenamid *ex vivo* kötődése a humán plazmaproteinekhez a klinikai vizsgálatok alatt gyűjtött mintákban megközelítőleg 80% volt.

Biotranszformáció

Darunavir

Humán máj mikroszómákon végzett *in vitro* kísérletek azt mutatják, hogy a darunavir elsődlegesen oxidatív metabolizmuson megy keresztül. A darunavirt nagymértékben metabolizálja a hepaticus CYP

rendszer, és csaknem kizárólag a CYP3A4 izoenzim. Egy, ^{14}C -izotóppal jelölt darunavirral egészséges önkénteseken végzett vizsgálat azt mutatta, hogy az egyszeri 400/100 mg darunavir/ritonavir dózis beadását követően a plazmában mért radioaktivitás döntő része az anyavegyületből származott. A darunavirnak legalább 3 oxidatív metabolitját azonosították emberben, mindegyik legalább 10-szer kisebb aktivitással rendelkezett a vad típusú HIV ellen, mint a darunavir.

Kobicisztát

A kobicisztát a CYP3A (nagyértékben) és a CYP2D6 (kismértékben) által mediált oxidáció útján metabolizálódik, és nem esik át glükuronidáción. ^{14}C -izotóppal jelölt kobicisztát szájon át történő alkalmazását követően a plazmában keringő radioaktivitás 99%-a a változatlan formában lévő kobicisztátból származott. A metabolitok alacsony szintjét figyelték meg a vizeletben és a székletben, és ezek nem járulnak hozzá a kobicisztát CYP3A-inhibitoros aktivitásához.

Emtricitabin

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy az emtricitabin nem gátolja a humán CYP-enzimeket. ^{14}C -izotóppal jelölt emtricitabin adása után az emtricitabin dózis teljesen visszanyerhető volt a vizeletből (megközelítőleg 86%) és a székletből (megközelítőleg 14%). A dózis 13%-a volt visszanyerhető a vizeletből három, lehetséges metabolit formájában. Az emtricitabin biotranszformációjához hozzátartozik a tiol-gyök 3'-szulfoxid diasztereomerekké történő oxidációja (megközelítőleg a dózis 9%-a), és a glükuronsavval 2'-O-glükuroniddá történő konjugációja (megközelítőleg a dózis 4%-a). Más metabolit nem volt azonosítható.

Tenofovir-alafenamid

Embernél a tenofovir-alafenamid fő eliminációs útvonala a metabolizmus, ami a szájon át adott dózis > 80%-át teszi ki. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a tenofovir-alafenamidot a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben (beleértve a lymphocytákat és az egyéb, HIV célsejteket is) és a macrophagokban a katepszin A, míg a hepatocytákban a karboxilészteráz-1 metabolizálja tenofovirrâ (fő metabolit). *In vivo* a sejteken belül a tenofovir-alafenamid tenofovirrâ (fő metabolit) hidrolizálódik, ami az aktív metabolit tenofovir-difoszfâtá foszforilálódik.

In vitro a tenofovir-alafenamidot nem metabolizálja a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy CYP2D6. A tenofovir-alafenamidot minimálisan metabolizálja a CYP3A4. A közepesen erős CYP3A-induktor szondavegyülettel, az efavirenzzel történő egyidejű alkalmazás nem befolyásolta jelentősen a tenofovir-alafenamid-expozíciót. A tenofovir-alafenamid alkalmazása után a plazma ^{14}C -radioaktivitás a tenofovir-alafenamiddal időfüggő profilt mutatott, mivel az első néhány órában ez a leggyakoribb vegyület, míg a fennmaradó időszakban a húgysav.

Elimináció

Darunavir

400/100 mg ^{14}C -izotóppal jelölt darunavir/ritonavir dózis beadása után az alkalmazott ^{14}C -izotóppal jelölt darunavir dózisnak kb. 79,5%-a a székletből és 13,9%-a a vizeletből volt visszanyerhető. A változatlan darunavir az alkalmazott dózis megközelítőleg 41,2%-át tette ki a székletben, és 7,7%-át a vizeletben.

Az önmagában adott darunavir (150 mg) intravénás clearance-e 32,8 l/óra, míg alacsony ritonavir dózis (100 mg) jelenlétében 5,9 l/óra volt. A darunavir medián terminális felezési ideje a Symtuza alkalmazása után 5,5 óra.

Kobicisztát

A ^{14}C -izotóppal jelölt kobicisztát szájon át történő alkalmazását követően az alkalmazott dózis 86%-a volt visszanyerhető a székletből és 8,2%-a a vizeletből. A kobicisztát medián terminális felezési ideje a Symtuza alkalmazása után 3,6 óra.

Emtricitabin

Az emtricitabin elsősorban a veséken keresztül választódik ki, és a dózis teljesen visszanyerhető a vizeletből (megközelítőleg 86%) és a székletből (megközelítőleg 14%). Az emtricitabin dózis 13%-a volt visszanyerhető a vizeletből három metabolit formájában. Az emtricitabin szisztémás clearance-e

átlagosan 307 ml/perc. A Symtuza szájon át történő alkalmazását követően az emtricitabin medián terminális eliminációs felezési ideje 17,2 óra.

Tenofovir-alafenamid

A tenofovir-alafenamid elsősorban a tenofovirról történő metabolizáció után eliminálódik. A tenofovir-alafenamid medián terminális eliminációs felezési ideje a Symtuza formájában történő adás esetén 0,3 óra volt. A tenofovir a szervezetből a veséken keresztül eliminálódik, mind glomerulus filtrációval, mind aktív tubuláris szekrécióval. A tenofovir medián plazma felezési ideje megközelítőleg 32 óra. Az intakt tenofovir-alafenamid renális excretiója csekély jelentőségű útvonal, a dózis kevesebb mint 1%-a eliminálódik a vizelettel. A farmakológiai aktív metabolit, a tenofovir-difoszfát felezési ideje a perifériás vér mononukleáris sejteiben 150-180 óra.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A Symtuza farmakokinetikáját gyermekgyógyászati betegeknél nem vizsgálták. Ugyanakkor a Symtuza különböző összetevőire vonatkozóan vannak farmakokinetikai adatok, amelyek azt mutatják, hogy a 800 mg-os darunavir, a 150 mg-os kobicisztát, a 200 mg-os emtricitabin és a 10 mg-os tenofovir-alafenamid dózis hasonló expozíciót eredményez a felnőtteknél és a 12 éves és idősebb, legalább 40 kg-os testtömegű serdülőknél.

Idősek

A Symtuza és egyes összetevői esetén is korlátozott mennyiségű farmakokinetikai információ áll rendelkezésre az időseknél (≥ 65 éves kor).

HIV-fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy a darunavir farmakokinetikája nem különbözik számottevően a HIV-fertőzött betegeknél értékelt életkor tartományban (18 - 75 év) ($N = 12$, életkor ≥ 65 év) (lásd 4.4 pont).

A ≤ 65 éves korosztályban nem azonosítottak az életkorból adódó, klinikailag jelentős farmakokinetikai különbségeket a kobicisztát, az emtricitabin vagy a tenofovir-alafenamid esetén.

Nemek

A populációs farmakokinetikai analízis kissé magasabb darunavir-expozíciót (16,8%) mutatott a HIV-1-fertőzött nőknél, mint férfiaknál. A különbség klinikailag nem jelentős.

Nem azonosítottak a nemi hovatartozásból adódó, klinikailag jelentős farmakokinetikai különbségeket a kobicisztát, az emtricitabin vagy a tenofovir-alafenamid esetén.

Vesekárosodás

A Symtuza-t vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Vannak farmakokinetikai adatok a Symtuza (egyes önálló) összetevőire vonatkozóan.

Darunavir

Egy ^{14}C -izotóppal jelölt darunavir/ritonavir-kezeléssel végzett tömeggyensúlyi vizsgálat azt mutatta, hogy a beadott darunavir dózis körülbelül 7,7%-a változatlan formában választódik ki a vizeletbe.

Bár a darunavirt nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeknél, a populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a darunavir farmakokinetikája nem változott számottevően közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő, HIV-fertőzött betegeknél (eGFR_{CG} 30-60 ml/perc között, $N = 20$) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Kobicisztát

Egy, a kobicisztát farmakokinetikai tulajdonságait értékelő vizsgálatot végeztek nem HIV-1-fertőzött, súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyokkal (eGFR_{CG} 30 ml/perc alatt). Nem észleltek jelentős, a kobicisztát farmakokinetikai tulajdonságaiban mutatkozó különbséget a súlyos vesekárosodásban szenvedő és az egészséges vizsgálati alanyok között, ami konzisztens a kobicisztát alacsony renális clearance-ével.

Emtricitabin

Az emtricitabin átlagos szisztémás expozíciója magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekénél ($eGFR_{CG} < 30$ ml/perc) ($33,7$ mcg•h/ml), mint az egészséges veseműködésű vizsgálati alanyoknál ($11,8$ mcg•h/ml).

Tenofovir-alafenamid

A tenofovir-alafenamiddal végzett vizsgálatokban nem észleltek klinikailag jelentős különbségeket a tenofovir-alafenamid vagy a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai között az egészséges vizsgálati alanyok és a súlyos vesekárosodásban ($eGFR_{CG} > 15$ de < 30 ml/perc) szenvedő betegek esetén. Nincsenek a tenofovir-alafenamidra vonatkozó farmakokinetikai adatok az $eGFR_{CG} < 15$ ml/perc értékű betegekénél.

Májkárosodás

A Symtuza-t májkárosodásban szenvedő betegekénél nem vizsgálták. Vannak farmakokinetikai adatok a Symtuza (egyes önálló) összetevőire vonatkozóan.

Darunavir

A darunavirt elsősorban a máj metabolizálja és eliminálja. Egy, a napi kétszeri darunavir/ritonavir ($600/100$ mg) kombináció többszöri adagolásával végzett vizsgálatban bebizonyosodott, hogy a darunavir teljes plazmakoncentrációja enyhe (Child–Pugh A stádium, $N = 8$) és közepes fokú (Child–Pugh B stádium, $N = 8$) májkárosodásban szenvedő betegekénél hasonló volt, mint egészséges vizsgálati alanyoknál. Ugyanakkor a nem kötött darunavir-koncentrációk azonban körülbelül 55%-kal (Child–Pugh A stádium), illetve 100%-kal (Child–Pugh B stádium) voltak magasabbak. Ennek a növekedésnek a klinikai jelentősége nem ismert. A súlyos májkárosodásnak a darunavir farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Kobicisztát

A kobicisztátot elsősorban a máj metabolizálja és eliminálja. Egy a kobicisztát farmakokinetikai tulajdonságait értékelő vizsgálatot végeztek nem HIV-1-fertőzött, közepes fokú májkárosodásban (Child–Pugh B stádium) szenvedő vizsgálati alanyokkal. Nem észleltek klinikailag jelentős, a kobicisztát farmakokinetikai tulajdonságaiban mutatkozó különbséget a közepes fokú károsodásban szenvedő és az egészséges vizsgálati alanyok között. A súlyos májkárosodásnak (Child–Pugh C stádium) a kobicisztát farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Emtricitabin

Az emtricitabin farmakokinetikai tulajdonságait májkárosodásban szenvedő betegekénél nem vizsgálták. Ugyanakkor az emtricitabint nem metabolizálják jelentős mértékben a májenzimek, így a májkárosodás hatásának korlátozottnak kell lennie.

Tenofovir-alafenamid

Az enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegekénél nem észlelték a tenofovir farmakokinetikai tulajdonságainak klinikailag jelentős mértékű változásait. A súlyos májkárosodásnak (Child–Pugh C stádium) a tenofovir-alafenamid farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Hepatitis B- és/vagy hepatitis C- társfertőzés

A klinikai vizsgálatokból nem származott elegendő mennyiségű farmakokinetikai adat ahhoz, hogy meghatározzák a hepatitis B- és/vagy hepatitis C-vírusfertőzésnek a darunavir, a kobicisztát, az emtricitabin vagy a tenofovir-alafenamid farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatását (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Terhesség és a szülést követő időszak

A terhesség alatti napi egyszeri $800/150$ mg darunavir/kobicisztát-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez (lásd 8. táblázat). A terhesség második trimesztere alatt darunavir/kobicisztátot kapó nőknél az összes darunavir c_{max} , AUC_{24h} és c_{min} átlagos, egyéni belüli értékek sorrendben 49%-kal, 56%-kal és 92%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követően. A terhesség harmadik trimesztere alatt az összes darunavir c_{max} , AUC_{24h} és c_{min} értékek sorrendben

37%-kal, 50%-kal és 89%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követően. A nem kötött frakció szintén jelentősen csökkent, beleértve a c_{min} -szintek megközelítőleg 90%-os csökkenését is. Ezeknek az alacsony expozícióknak a fő oka a kobicisztát-expozíció jelentős csökkenése, ami a terhességgel járó enzimindukció következménye (lásd alább).

8. táblázat

Az össz-darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta egyszer 800/150 mg darunavir/kobicisztát alkalmazása után, a terhesség második trimesztére, a terhesség harmadik trimesztére, valamint a szülést követő időszak alatt			
Az össz-darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag $\pm$ SD)	A terhesség második trimesztére (n = 7)	A terhesség harmadik trimesztére (n = 6)	Postpartum (6-12. hét) (n = 6)
c_{max} , ng/ml	4340 $\pm$ 1616	4910 $\pm$ 970	7918 $\pm$ 2199
AUC _{24h} , ng×óra/ml	47 293 $\pm$ 19 058	47 991 $\pm$ 9879	99 613 $\pm$ 34 862
c_{min} , ng/ml	168 $\pm$ 149	184 $\pm$ 99	1538 $\pm$ 1344

A terhesség alatt a kobicisztát-expozíció alacsonyabb volt, ami potenciálisan a darunavir szuboptimális hatásfokozódásához vezet. A terhesség második trimesztére alatt a kobicisztát c_{max} , AUC_{24h} és c_{min} -értékek sorrendben 50%-kal, 63%-kal és 83%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztére alatt a kobicisztát c_{max} , AUC_{24h} és c_{min} -értékek sorrendben 27%-kal, 49%-kal és 83%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

Az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid terhesség alatti alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Darunavir

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a darunavir alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A darunavirnak nincs a fertilitásra vagy a korai embrionális fejlődésre gyakorolt hatása, és a darunavir az embereknél ajánlott klinikai dózis alatti expozíciós szint mellett nem mutat teratogén potenciált.

A darunavirt legfeljebb 23–26 napig kapó fiatal patkányoknál (ami embereknél a 2 évesnél fiatalabb életkornak felel meg) emelkedett mortalitást figyeltek meg, néhány állatnál convulsiókkal. Ezeket az eltéréseket az éretlen májenzimeknek és vér-agy gátnak tulajdonították. Az emberi vér-agy gát és a májenzimek kialakulási sebességének bizonytalansága miatt a Symtuza-t 3 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél nem szabad alkalmazni.

Kobicisztát

A hagyományos – ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A nyulakkal és patkányokkal végzett fejlődési toxicitási vizsgálatokban teratogén hatásokat nem észleltek. Patkányoknál a foetus gerincoszlopának és sternum szegmentumainak ossificációs eltérései fordultak elő olyan dózisok mellett, amelyek jelentős anyai toxicitást idéztek elő.

Ex vivo nyulakon végzett vizsgálatok és *in vivo* kutyákon végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a kobicisztát a QT-megnyúlását okozó, alacsony potenciállal rendelkezik, és a javasolt, 150 mg-os napi dózis mellett humán expozíciónál legalább 10-szer magasabb átlagos koncentrációban kissé megnyújthatja a PR intervallumot, és csökkentheti a balkamra funkciót.

A kobicisztát patkányokkal végzett, hosszútávú karcinogenitási vizsgálata az erre a fajra specifikus daganatképző potenciált mutatott, amit embernél nem tekintenek relevánsnak. Az egerekkel végzett hosszútávú karcinogenitási vizsgálatok semmilyen karcinogén potenciált nem mutattak.

Emtricitabin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy az emtricitabin alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az emtricitabin egereknél és patkányoknál alacsony karcinogén potenciált mutatott.

Tenofovir-alafenamid

A tenofovir-alafenamid patkányokkal és kutyákkal végzett nem klinikai vizsgálatai a toxicitás elsődleges célszerveiként a csontokat és a veséket azonosították. A csont-toxicitást patkányoknál és kutyáknál a csontok csökkent ásványianyag sűrűségének formájában figyelték meg, olyan tenofovir-expozíció mellett, ami legalább négyszer magasabb, mint ami a Symtuza alkalmazása után várható. Kutyák szemének minimális histiocytás infiltrációja volt jelen a Symtuza alkalmazása után várható tenofovir-alafenamid- és tenofovir-expozíció sorrendben megközelítőleg 15-szörösénél és 40-szeresénél magasabb expozíció mellett.

A tenofovir-alafenamid a hagyományos genotoxicitási vizsgálatokban nem volt sem mutagén, sem klasztogén.

Mivel patkányoknál és egereknél a tenofovir-alafenamid alkalmazása után alacsonyabb a tenofovir-expozíció, mint a tenofovir-dizoproxil adása után, ezért a karcinogenitási vizsgálatokat és egy patkányokkal végzett, per- és posztnatális vizsgálatot csak a tenofovir-dizoproxillal végezték. A hagyományos – karcinogenitási, reprodukcióra- és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A patkányokkal és nyulakkal végzett reprodukzív toxicitási vizsgálatok nem mutattak a párházasra, a fertilitásra, a vemhességre vagy a foetalis paraméterekre gyakorolt hatásokat. Ugyanakkor a tenofovir-dizoproxil egy peri- és posztnatális toxicitási vizsgálatban az anyára toxikus dózisok mellett csökkentette a vitalitási indexet és a kölykök testtömegét.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát
mikrokristályos cellulóz
vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid

Tabletta bevonat

makrogol 4000
poli(vinil-alkohol) — részben hidrolizált
talkum
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Az első felbontást követően: 6 hét.

6.4 Különleges tárolási előírások

A tabletták a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandók, úgy, hogy a nedvességmegkötő a tartályon belül van. A tartályt tartsa jól lezárva. A tablettákat legfeljebb 7 napig lehet tárolni az eredeti tartályon kívül, és ezt követően el kell dobni, ha nem vették be. Az eredeti tartályon kívül tárolt tablettákat nem szabad visszatenni a tartályba.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén (PP) gyermekbiztonsági zárással és indukciós forrasztással lezárt, fehér, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály, ami szilikagél nedvességmegkötőt is tartalmaz (különálló tasakban vagy szűrőbetétben).

Tartályonként 30 tablettát tartalmaz.

Kiszerelés: dobozonként 1 tartály vagy 3 tartály.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 Különleges tárolási előírások

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1225/001 - 30 filmtabletta

EU/1/17/1225/002 - 90 filmtabletta (3 × 30)

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. szeptember 21.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. május 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI
ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmtabletta
darunavir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

800 mg darunavir (etanolát formájában), 150 mg kobicisztát, 200 mg emtricitabin és 10 mg tenofovir-alafenamid (fumarát formájában) filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta

90 filmtabletta (3 db, egyenként 30 tablettát tartalmazó tartály)

A tartályok egyenként nem hozhatók forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A tartály első felbontása után a gyógyszer 6 hétig használható fel.

Felbontás dátuma: _____

A gyógyszerhulladékba való kidobás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Az eredeti tartályból kivéve legfeljebb 7 napig tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1225/001 – 30 filmtabletta
EU/1/17/1225/002 – 90 filmtabletta (3 × 30)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

symtuza

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletta
darunavir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

800 mg darunavir (etanolát formájában), 150 mg kobicisztát, 200 mg emtricitabin és 10 mg tenofovir-alafenamid (fumarát formájában) filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta
90 filmtabletta (3 db, egyenként 30 tablettát tartalmazó tartály)
A tartályok egyenként nem hozhatók forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva. Az eredeti tartályból kivéve legfeljebb 7 napig tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1225/001 – 30 filmtabletta
EU/1/17/1225/002 – 90 filmtabletta (3 × 30)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmtabletta
darunavir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészt vagy gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Symtuza, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Symtuza szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Symtuza-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Symtuza-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Symtuza, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Symtuza egy retrovírus elleni gyógyszer, amit az I-es típusú humán immundeficiencia vírus (HIV-1) okozta fertőzés kezelésére alkalmaznak. Felnőtteknél és olyan, 12 éves és idősebb serdülőknél alkalmazják, akiknek a testtömege legalább 40 kg. A Symtuza négy hatóanyagot tartalmaz:

- darunavirt, ami egy proteázgátló néven ismert, HIV-ellenes gyógyszer,
- kobicisztátot, ami a darunavir hatását fokozza (hatásfokozó),
- emtricitabint, ami egy nukleozid reverz transzkriptáz-gátló néven ismert, HIV-ellenes gyógyszer,
- és tenofovir-alafenamidot, ami egy nukleotid reverz transzkriptáz-gátló néven ismert, HIV-ellenes gyógyszer.

A Symtuza csökkenti a HIV-1 mennyiségét a szervezetében, és ez javítani fogja az immunrendszere működését (a szervezete természetes védekezőrendszere), és csökkenti a HIV-fertőzéssel összefüggő betegségek kialakulásának kockázatát, de a Symtuza nem gyógyítja a HIV-fertőzést.

2. Tudnivalók a Symtuza szedése előtt

Ne szedje a Symtuza-t

- ha **allergiás** (túlérzékeny) a darunavirra, a kobicisztátra, az emtricitabinra, a tenofovir-alafenamidra vagy a Symtuza (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha **súlyos májbetegsége** van. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos a májbetegsége súlyosságában. Néhány kiegészítő vizsgálat elvégzésére lehet szükség.

Tájékoztassa kezelőorvosát **minden** gyógyszerkészítményről, amit használ, beleértve a szájon át, belélegezve, injekciószerűen vagy a bőrön alkalmazott szereket is.

Ne kombinálja a Symtuza-t az alábbi gyógyszerek egyikével se

Ha ezek bármelyikét szedi, kérdezze meg kezelőorvosát egy másik gyógyszerre történő átállításról.

Gyógyszer	Mire való a gyógyszer
<i>Alfuzozin</i>	megnagyobbodott dűlmirigy (prosztata) kezelésére
<i>Amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin vagy ranolazin</i>	bizonyos szívbetegségek (például szívritmuszavar) kezelésére
<i>Karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin</i>	görcsrohamok megelőzésére
<i>Kolhicin</i> (ha vese-/májbetegsége van)	a köszvény kezelésére
<i>A kombinált lopinavir/ritonavir készítmény</i>	egy HIV-ellenes gyógyszer
<i>Rifampicin</i>	bizonyos fertőzések, mint például tuberkulózis kezelésére
<i>Pimozid, lurazidon, kvetiapin vagy szertindol</i>	pszichiátriai betegségek kezelésére
<i>Ergot-alkaloidok, például ergotamin, dihidroergotamin, ergometrin és metilergonovin</i>	migrénes fejfájás kezelésére
<i>Közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum)</i>	a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	a hepatitisz C-fertőzés kezelésére
<i>Lovasztatin, szimvasztatin és lomitapid</i>	a koleszterinszint csökkentésére
<i>Triazolám vagy midazolám</i> (szájon át szedett)	segít az alvásban és/vagy enyhíti a szorongást
<i>Szildenafil</i>	a pulmonális artériás hipertóniának nevezett szív- és tüdőbetegség kezelésére. A sildenafilt másra is lehet alkalmazni. Kérjük, olvassa el az „Egyéb gyógyszerek és a Symtuza” pontot
<i>Avanafil</i>	a merevedési zavar kezelésére
<i>Tikagrelor</i>	ami segít megakadályozni a vérlemezék összetapadását az olyan betegek kezelése során, akiknek a kórelőzményében szívroham szerepel
<i>Naloxegol</i>	opiát okozta székrekedés kezelésére
<i>Dapoxetin</i>	korai magömlés kezelésére
<i>Domperidon</i>	hányinger és hányás kezelésére

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Symtuza szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Symtuza-t szedő embereknél még kialakulhatnak a HIV-fertőzéssel összefüggő fertőzések és egyéb betegségek. Rendszeresen járnia kell kezelőorvosához.

A Symtuza-t szedő betegeknél bőrkiütés alakulhat ki. Nem gyakran a kiütés súlyossá vagy potenciálisan életveszélyessé válhat. Kérjük, forduljon kezelőorvosához, ha bőrkiütése alakul ki.

A Symtuza hosszú időn át történő szedése alatt fennáll a veseproblémák előfordulásának lehetősége.

Beszéljen kezelőorvosával a Symtuza szedése előtt. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha ezek bármelyike igaz Önre.

- ha korábban **májbetegsége** volt, beleértve a hepatitisz B- vagy C-fertőzést. Kezelőorvosa kivizsgálhatja, milyen súlyos a májbetegsége, mielőtt arról dönt, hogy szedheti-e a Symtuza-t.
- ha Önnek **hepatitisz B**-fertőzése van, a májbetegsége romolhat a Symtuza szedésének abbahagyása után. Fontos, hogy ne hagyja abba úgy a Symtuza szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.
- ha korábban **vesebetegsége** volt, vagy ha a vizsgálatok **veseproblémákat** mutattak a kezelés előtt vagy alatt. A Symtuza-kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt kezelőorvosa vérvizsgálatokat rendelhet el veseműködésének figyelése érdekében. Kezelőorvosa mérlegeli majd, hogy a Symtuza a megfelelő gyógyszer-e az Ön számára.
- ha **cukorbeteg**. A Symtuza emelheti a vércukorszintjét.
- ha bármilyen, **fertőzésre utaló tünetet** észlel (például duzzadt nyirokcsomókat és lázat). Az előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő, és olyan betegek egy részénél, akiknek a legyengült

immunrendszer miatt kialakuló, szokatlan fertőzése (opportunist fertőzés) volt, a HIV-elleni kezelés elkezdése után nem sokkal a korábbi fertőzésekből származó gyulladás okozta jelek és tünetek jelentkezhetnek. Úgy gondolják, hogy ezeknek a tüneteknek az az oka, hogy javul a szervezete immunválasza, ami képessé teszi a szervezetet arra, hogy harcoljon az olyan, már esetleg jelenlévő fertőzésekkel szemben, amelyeknek nincs nyilvánvaló tünete.

- ha bármilyen tünetet, például izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, mondja el kezelőorvosának. Az opportunist fertőzések mellett a szervezet immunválaszának javulása következtében **autoimmun betegségek** (amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek.
- ha **hemofiliás**. A Symtuza növelheti a vérzés kockázatát.
- ha **allergiás a szulfonamidokra** (például bizonyos fertőzések kezelésére alkalmazzák).
- ha bármilyen **csont- és izomrendszeri problémákat** észlel. Néhány, HIV-ellenes gyógyszert szedő betegnél osteonekrózisnak nevezett csontbetegség fejlődhet ki (csontkárosodás, amit a csont vérellátásának megszűnése okozza). Ennek nagyobb a valószínűsége a hosszan tartó HIV-ellenes kezelés, az immunrendszer súlyosabb károsodása, túlsúly esetén, vagy alkohol fogyasztása vagy a kortikoszteroidoknak nevezett egyéb gyógyszerek alkalmazása mellett. A csontelhalás jelei az ízületi merevség, fájdalom (különösen csípő, térd és váll) és mozgási nehézség. Ha ezeknek a tüneteknek bármelyikét észleli, mondja el kezelőorvosának.

Idősek

A Symtuza-t csak korlátozott számú 65 éves vagy idősebb betegnél alkalmazták. Ha Ön ebbe a korcsoportba tartozik, kérjük, beszélje meg kezelőorvosával, hogy alkalmazhatja-e a Symtuza-t.

Gyermekek és serdülők

A Symtuza alkalmazása nem alkalmas 12 évesnél fiatalabb vagy 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek kezelésére, mivel azt 12 évesnél fiatalabb betegeknél nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Symtuza

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg szedett, nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Van néhány gyógyszer, amit **tilos kombinálni** a Symtuza-val. Ezek listáját feljebb, a „**Ne kombinálja a Symtuza-t az alábbi gyógyszerek egyikével se**” címszó alatt találja.

A Symtuza-t tilos olyan egyéb vírusellenes gyógyszerrel együtt alkalmazni, ami egy hatásfokozót vagy egy másik olyan vírusellenes szert tartalmaz, amelyhez hatásfokozó szükséges. Egyes esetekben szükség lehet az egyéb gyógyszerek adagjainak módosítására. Ezért mindig tájékoztassa kezelőorvosát, ha más HIV-ellenes gyógyszert is szed, és gondosan tartsa be kezelőorvosa utasításait arra vonatkozóan, hogy milyen gyógyszereket lehet együtt szedni.

Szintén nem szabad a Symtuza-t olyan gyógyszerekkel együtt szednie, amelyek tenofovir-dizoproxilt (például fumarát-, foszfát vagy szukcinát formájában), lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmaznak, vagy olyan gyógyszerekkel, amelyek mellé hatásfokozóként ritonavirra vagy kobicisztátra van szükség.

A Symtuza hatásai csökkenhetnek, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi. Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiakat szedi:

- *Boszentán* (a tüdő ereiben lévő magas vérnyomás kezelésére),
- *Dexametazon* (injekció) (kortikoszteroid),
- *Rifapentin, rifabutin* (baktériumok okozta fertőzések kezelésére),
- *Oxkarbazepin* (görcsrohamok megelőzésére).

Más gyógyszerek hatásait befolyásolhatja, ha Symtuza-t szed, ezért kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat végezhet. Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiakat szedi:

- *Amlodipin, diltiazem, dizopiramid, felodipin, flekainid, mexiletin, nikardipin, nifedipin, propafenon, lidokain, verapamil* (szívbetegségre), mivel ezeknek a gyógyszereknek a terápiás hatása vagy mellékhatásai fokozódhatnak.
- *Boszentán* (a tüdő ereiben lévő magas vérnyomás kezelésére).
- *Apixabán, dabigatrán-etexilát, edoxabán, rivaroxabán, warfarin, klopidozgrél* (véralkodás gátlók), mivel ezek terápiás hatása vagy mellékhatásai megváltozhatnak.
- *Klonazepám* (görcsrohamok megelőzésére).
- *Ösztrogén* alapú hormonális fogamzásgátlók és hormonpótló terápia. A Symtuza csökkentheti ezek hatásosságát. Amennyiben fogamzásgátlás céljából alkalmazza, a nem hormonális fogamzásgátló módszerek az ajánlottak.
- *Etinil-ösztrodiol/drospirenon*: A Symtuza növelheti a drospirenon miatt emelkedett káliumszint kockázatát.
- *Kortikoszteroidok, beleértve a betametazont, budezonidot, flutikazont, mometazont, prednizont, triamkinolont is*. Ezeket a gyógyszereket allergiák, asztma, gyulladásos bélbetegségek, gyulladásos bőrbetegségek, a szem, az ízületek és izmok gyulladásainak, valamint egyéb gyulladásos állapotok kezelésére használják. Ezeket a gyógyszereket általában szájon át, belélegezve, injekcióban vagy a bőrön alkalmazzák. Ha nincs más választás, ezeket a gyógyszereket csak orvosi vizsgálatot követően lehet alkalmazni, az alkalmazás során a kortikoszteroid mellékhatásait kezelőorvosának szorosan ellenőriznie kell.
- *Buprenorfin/naloxon, metadon* (az ópiátfüggőség kezelésére szolgáló gyógyszerek).
- *Szalmeterol* (az asztma kezelésére szolgáló gyógyszer).
- *Artemeter/lumefantrin* (a malária kezelésére szolgáló gyógyszerkombináció).
- *Dazatinib, irinotekán, nilotinib, vinblasztin, vinkrisztin* (rosszindulatú daganatok kezelésére szolgáló gyógyszerek).
- *Szildenafil, tadalafil, vardenafil* (a merevedési zavar vagy a pulmonális artériás hipertóniának nevezett szív- és tüdőbetegség kezelésére).
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (hepatitisz C vírus okozta fertőzés kezelésére).
- *Fentanil, oxikodon, tramadol* (fájdalomcsillapítók).
- *Fezoterodin, szolifenacin* (urológiai betegségek kezelésére).

Kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat fog végezni és más gyógyszerek adagolását esetleg meg kell változtatni, mivel kombinációban való alkalmazásuk befolyásolhatja ezen készítmények vagy a Symtuza terápiás hatását vagy a mellékhatásokat. Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiakat szedi:

- *Dabigatrán-etexilát, edoxabán, warfarin* (a véralkodás gátlására).
- *Alfentanil* (injekcióban adható erős és rövid hatású fájdalomcsillapító, amit sebészeti beavatkozásoknál alkalmaznak).
- *Karvedilol, metoprolol, timolol* (szívbetegség kezelésére).
- *Digoxin* (bizonyos szívbetegségek kezelésére).
- *Klaritromicin* (antibiotikum).
- *Klotrimazol, flukonazol, izavukonazol, itraconazol, pozakonazol* (gombás fertőzések kezelésére). *Vorikonazol*t csak orvosi vizsgálat után szabad szedni.
- *Atorvasztatin, fluvasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin* (a koleszterinszint csökkentésére). Az izomkárosodás kockázata növekedhet. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy melyik koleszterinszint-csökkentő kezelés a legalkalmasabb az Ön speciális helyzetében.
- *Rifabutin* (baktériumok okozta fertőzések ellen).
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (a merevedési zavar vagy a tüdő ereiben lévő magas vérnyomás kezelésére).
- *Amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin, trazodon* (a depresszió és a szorongás kezelésére).
- *Perfenazin, riszperidon, tioridazin* (pszichiátriai betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek).
- *Ciklosporin, everolimusz, takrolimus, szilolimusz* (az immunrendszert gátló gyógyszerek), mivel ezeknek a gyógyszereknek a terápiás hatása vagy mellékhatásai fokozódhatnak.
- *Kolhicin* (köszvény elleni gyógyszer). Ha Önnek vese és/vagy májbetegsége van, olvassa el a „Ne kombinálja a Symtuza-t az alábbi gyógyszerek egyikével se” részt.

- *Buspiron, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam, zolpidem, továbbá midazolám*, amikor injekció formájában alkalmazzák (az alvászavar vagy a szorongás kezelésére alkalmazott gyógyszerek).
- *Metformin* (2-es típusú cukorbetegség kezelésére).

Ez **nem** egy teljes gyógyszerlista. Sorolja fel az egészségügyi szakembernek az **összes** gyógyszert, amit szed!

Terhesség és szoptatás

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha Ön terhes vagy ha terhességet tervez. Terhes nőknek nem szabad Symtuza-t szedniük.

A Symtuza-kezelésben részesülő nőket fel kell világosítani arról, hogy a szoptatott csecsemőben jelentkező mellékhatások lehetősége miatt nem szabad szoptatniuk.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Symtuza szédülést okozhat. Ne kezeljen gépeket és ne vezessen gépjárművet, ha a Symtuza bevétele után szédülést érez.

A Symtuza nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Symtuza-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A javasolt adag felnőttek és 12 éves és idősebb, legalább 40 kg-os testtömegű serdülők esetén minden nap egy tablettát, étellel együtt bevéve.

A Symtuza-t minden nap kell szednie, és mindig **étellel együtt**. A Symtuza bevétele előtt 30 perccel ennie kell, legalább egy pár falatot. Az étel fajtája nem fontos.

- A tablettát nem szabad összetörni, hanem egészben kell lenyelni. A tablettát folyadékkal, például vízzel, tejjel vagy bármilyen folyékony tápszerrel be lehet venni. A Symtuza-t minden nap megközelítőleg ugyanabban az időpontban vegye be.

A gyermekbiztonsági-záras kupak levétele



A műanyag tartályon gyermekbiztonsági-záras kupak van, amit az alábbiak szerint kell kinyitni:

- Nyomja le a műanyag csavaros kupakot, miközben az óramutató járásával ellentétes irányba csavarja.
- Vegye le a kicsavart kupakot.

Ha az előírtnál több Symtuza-t vett be

Azonnal forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. Tartsa a tablettákat tartalmazó tartályt magánál, így megmutathatja, mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Symtuza-t

Fontos, hogy egyetlen adagot se felejtse el bevenni a Symtuza-ból.

Ha kimarad egy adag:

- Ha ezt a Symtuza szokásos bevételéhez képest **12 órán belül észreveszi**, azonnal be kell vennie a tablettát, étellel együtt. Ezután a következő adagot a szokott időben vegye be.
- Ha ezt a Symtuza szokásos bevételéhez képest **12 órával vagy még később veszi észre**, ne vegye be az elfelejtett adagot, és a következő adagot a szokásos időben, étellel együtt vegye be. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha Ön a gyógyszer bevételét követő 1 órán belül hányna, akkor amilyen hamar csak lehet, étellel együtt egy másik adag Symtuza-t kell bevennie. Ha Ön a gyógyszer bevételét követően több mint 1 órával hányna, akkor Önnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik adag Symtuza-t.

Forduljon kezelőorvosához, ha Ön bizonytalan abban, mit kell tennie, ha kihagy egy adagot, vagy ha hány.

Ne hagyja abba úgy a Symtuza szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

A HIV-ellenes gyógyszerektől jobban érezheti magát. Akkor se hagyja abba a Symtuza szedését, ha jobban érzi magát. Beszéljen előbb kezelőorvosával.

Ha már kevés van a Symtuza-ból, kérjen még kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Ez nagyon fontos, mert a vírusok mennyisége növekedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését akár csak rövid időre is abbahagyja. Ezt követően a betegség kezelése nehezebbé válhat.

Ha Önnek HIV és hepatitisz B vírus fertőzése van egyszerre, nagyon fontos, hogy ne hagyja abba úgy a Symtuza szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. A Symtuza-val végzett kezelés leállítását után néhány hónappal vérvizsgálatra lehet szükség Önnél. Az előrehaladott májbetegségben vagy májsugorodásban szenvedő betegek egy részénél a kezelés leállítása a májgyulladás súlyosbodásához vezethet, ami életveszélyes lehet.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a kezelés leállítását követően új vagy szokatlan tünetek jelentkeznek, különösen azokat a tüneteket, amelyeket a hepatitisz B fertőzéssel összefüggőnek gondol.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatások bármelyike kialakul Önnél:

Májbetegségeket jelentettek, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. Mielőtt elkezdi a Symtuza-kezelést, kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie. Ha Önnek B vagy C vírus okozta krónikus májgyulladása van, kezelőorvosának gyakrabban kell vérvizsgálatokat végeznie, mert ebben az esetben Önnél nagyobb a májbetegségek kialakulásának a kockázata. Beszéljen kezelőorvosával a májbetegségek okozta jelekről és tünetekről. Ezek közé tartozhat a bőr vagy a szem fehér részének sárgás elszíneződése, sötét (teához hasonló színű) vizelet, halvány színű széklet, hányinger, hányás, étvágytalanság vagy fájdalom, sajgó fájdalom vagy kellemetlen érzés a jobb oldalon, a bordaív alatt.

A bőrkiütés 10, Symtuza-t kapó beteg közül több mint 1 beteget érinthet. Bár a legtöbb bőrkiütés enyhe, és a kezelés folytatása után idővel elmúlik, a bőrkiütés alkalmanként súlyos vagy potenciálisan életveszélyes lehet. Fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával, ha bőrkiütése jelentkezik. Kezelőorvosa tanácsot fog adni arra vonatkozóan, hogyan kezelje tüneteit, vagy abba kell-e hagynia a Symtuza szedését.

További, súlyos mellékhatások, amelyek 10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél észlelhetők, a cukorbetegség, az emelkedett vérsírszint és a fertőzésre utaló tünetek. A hasnyálmirigy-gyulladásáról (pankréatitisz) 100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél számoltak be.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- fejfájás,
- hasmenés,
- bőrkiütés.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység),
- allergiás reakciók, mint például a csalánkiütés, a viszketés,
- csökkent étvágy (anorexia),
- szokatlan álmok,
- hányás, fájdalom vagy a has puffadása, emésztési zavarok, szélgörcs,
- kóros vérvizsgálati eredmények, például a vesék egyes vizsgálatainak esetén. Kezelőorvosa el fogja ezeket magyarázni Önnek.
- szédülés,
- ízületi fájdalom,
- izomfájdalom, izomgörcsök vagy izomgyengeség,
- gyengeség,
- fáradtság,
- hányinger.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- a bőr és egyéb szövetek súlyos duzzanata (legtöbbször az ajkaké vagy a szemeké),
- fertőzés vagy autoimmun betegségek tünetei (immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma),
- az emlők megnagyobbodása,
- oszteonekrózis (a csontkárosodás, amit a csont vérrellátásának megszűnése okozza),
- kóros vérvizsgálati eredmények, például a hasnyálmirigy egyes vizsgálatainak esetén. Kezelőorvosa el fogja ezeket magyarázni Önnek.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- úgynevezett DRESS-reakció [súlyos bőrkiütés, amely lázzal, fáradtsággal, az arc vagy a nyirokcsomók duzzanatával, az eozinofil sejtek (egy fehérvérsejt-típus) számának emelkedésével, a májra, a vesére és a tüdőre gyakorolt hatásokkal járhat],
- hólyagokkal és bőrhámlással járó súlyos bőrkiütés, különösen a száj, az orr, a szem és a nemiszervek körül (Stevens–Johnson-szindróma),
- vesebetegséget okozó darunavir kristályok a vesékben.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások: a kiütés súlyossá vagy potenciálisan életveszélyessé válhat:

- a bőr felhólyagosodásával és hámlásával járó bőrkiütés a test nagy részén,
- apró, gennyel telt dudorokkal borított vörös bőrkiütések, melyek testszerte terjedhetnek, néha lázzal kísérve.

Bizonyos mellékhatások jellegzetesek a Symtuza-hoz hasonló, HIV-elleni gyógyszerekre. Ezek a következők:

- emelkedett vércukorszint és a cukorbetegség súlyosbodása,
- izomfájdalom, izomérzékenység vagy izomgyengeség. Ritkán ezek az izombetegségek súlyosak voltak.
- immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma. Az előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő, és olyan betegek egy részénél, akiknek a kórelőzményében opportunista fertőzés (a legyengült immunrendszer következtében kialakuló szokatlan fertőzések) szerepel, a HIV-elleni kezelés elkezdése után, beleértve a Symtuza-t is, nem sokkal a korábbi fertőzésekből származó gyulladás okozta jelek és tünetek jelentkezhetnek. Az opportunista fertőzések mellett autoimmun betegségek (olyan betegség, ami akkor jelentkezik, amikor az immunrendszer a

szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek.

Ha ezeknek a tüneteknek bármelyikét észleli, mondja el kezelőorvosának!

A HIV-ellenes kezelés alatt növekedhet a testtömeg, valamint a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben a javuló egészségi állapot és az életmód, és a vérsírok esetén olykor magának a HIV-ellenes gyógyszereknek a következménye. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Symtuza-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A tartály első felbontása után a gyógyszer 6 hétig használható fel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. **A tartályt tartsa jól lezárva.** A tablettákat legfeljebb 7 napig lehet tárolni az eredeti tartályon kívül, és ezt követően el kell dobni, ha nem vették be. Az eredeti tartályon kívül tárolt tablettákat nem szabad visszatenni a tartályba.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Symtuza?

A hatóanyag a darunavir, a kobicisztát, az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid. 800 mg darunavir (etanolát formájában), 150 mg kobicisztát, 200 mg emtricitabin és 10 mg tenofovir-alafenamid (fumarát formájában) filmtablettánként (tablettánként).

Egyéb összetevők:

Tabletta mag:

A tabletta mag kroszkarmellóz-nátriumot, magnézium-sztearátot, mikrokristályos cellulózt és kolloid, szilícium-dioxidot tartalmaz (kérjük, olvassa el a 2. pontot: „A Symtuza nátriumot tartalmaz”).

Filmbevonat:

A filmbevonat polietilén-glikolt (makrogolt), poli(vinil-alkoholt) (részben hidrolizált), talkumot, titán-dioxidot (E171) és sárga vas-oxidot (E172) tartalmaz.

Milyen a Symtuza külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Sárga vagy sárgásbarna filmtabletta, egyik oldalán „8121” és a másik oldalán „JG” jelzéssel.

A Symtuza 30 tablettát tartalmazó tartályban kapható (szilikagél nedvességmegkötővel, amit a tartályban kell tartani, hogy segítsen megvédeni a tablettákat). A szilikagél nedvességmegkötő egy különálló tasakban vagy szűrőbetétben van, és nem szabad lenyelni!
A Symtuza tableta dobozonként 1 tartályt vagy 3 tartályt tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.