

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mg darunaviro (etanolato pavidalu) (*darunavirum*), 150 mg kobicistato (*cobicistatum*), 200 mg emtricitabino (*emtricitabinum*) ir 10 mg tenofoviro alafenamido (fumarato pavidalu) (*tenofovirum alafenamidum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Geltona ar geltonai ruda kapsulės formos 22 mm x 11 mm tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „8121“, o kitoje – „JG“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Symtuza yra skirtas I tipo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijos gydymui suaugusiesiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems, sveriantiems bent 40 kg).

Symtuza vartojimo orientyru turi būti genotipinis tyrimas (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ŽIV-1 infekcijos gydymo patirties turintis gydytojas.

Dozavimas

Rekomenduojamas dozavimo režimas suaugusiesiems ir 12 metų ar vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg, yra viena tabletė, vartojama kartą per parą su maistu.

Pacientai, kuriems antiretrovirusinis gydymas (ARG) netaikytas

Rekomenduojamas dozavimo režimas yra viena Symtuza plėvele dengta tabletė kartą per parą, vartojama su maistu.

Pacientai, kuriems ARG taikytas

Vieną Symtuza plėvele dengtą tabletę kartą per parą gali vartoti anksčiau antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais gydyti pacientai, kuriems nėra su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-RAM)* ir kurių ŽIV-1 RNR plazmoje yra < 100,000 kopijų/ml bei CD4⁺ ląstelių skaičius yra ≥ 100 ląstelių x 10⁶/l (žr. 5.1 skyrių).

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

Patarimas praleidus dozę

Jei dar nepraėjo 12 valandų nuo įprastinio Symtuza dozės vartojimo, pacientams reikia patarti paskirtą Symtuza dozę suvartoti kartu su maistu kiek galima greičiau. Jei nuo įprastinio dozės vartojimo laiko praėjo daugiau nei 12 valandų, pacientas šią dozę turi praleisti ir toliau vaistinį preparatą vartoti pagal įprastinį dozavimo grafiką.

Jei pacientas vemia praėjus mažiau kaip 1 valandai nuo vaistinio preparato pavartojimo, jis turi kuo greičiau suvartoti kitą Symtuza dozę su maistu. Jei pacientas vemia praėjus daugiau kaip 1 valandai po

vaistinio preparato pavartojimo, kitos Symtuza dozės vartoti nereikia, kol ateis laikas kitai nuolat vartojamai dozei.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Duomenys apie šios grupės pacientus yra riboti, todėl vyresniems kaip 65 metų pacientams Symtuza vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, Symtuza dozės koreguoti nereikia, tačiau šiems pacientams Symtuza vartoti reikia atsargiai, nes Symtuza veikliosios medžiagos darunaviras ir kobicistatas yra metabolizuojami kepenų sistemoje.

Symtuza nėra tirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), todėl Symtuza draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Symtuza dozės koreguoti nereikia pacientams, kuriems *Cockcroft-Gault* metodu ($eGFR_{CG}$) apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis ($eGFR$) ≥ 30 ml/min.

Symtuza negalima skirti pacientams, kurių $eGFR_{CG} < 30$ ml/min, nes nėra duomenų apie Symtuza vartojimą šioje populiacijoje (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Reikia nutraukti Symtuza vartojimą pacientams, kurių $eGFR_{CG}$ gydymo metu tampa mažesnis negu 30 ml/min. (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Symtuza saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 3 iki 11 metų amžiaus ar sveriantiems < 40 kg dar nenustatyti. Duomenų nėra.

Symtuza negalima vartoti jaunesniems kaip 3 metų amžiaus vaikams, kadangi yra abejonių dėl saugumo (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Gydymas darunaviru / kobicistato deriniu (dviem sudėtinėmis Symtuza dalimis) nėštumo metu lemia mažą darunaviru ekspoziciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Todėl gydymo Symtuza negalima pradėti nėštumo metu, ir moterims, kurios gydymo Symtuza metu pastojo, gydymą reikia pakeisti alternatyviu (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Vartojimo metodas

Symtuza reikia vartoti per burną su maistu vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Tabletės negalima smulkinti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems yra sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas.

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A induktoriais, tokiais kaip toliau išvardyti vaistiniai preparatai, dėl galimo gydymo poveikio praradimo (žr. 4.5 skyrių):

- karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu;
- rifampicinu;
- lopinaviru / ritonaviru;
- jonažole (*Hypericum perforatum*).

Vartojimas kartu su žemiau išvardytais vaistiniais preparatais dėl galimų sunkių ir (arba) gyvybei pavojingų nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.5 skyrius):

- alfuzozinu;
- amjodaronu, dronedaronu, ivabradinu, chinidinu, ranolazinu;
- kolchicinu, kai vartojama pacientams, sergantiems inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.5 skyrių);
- rifampicinu;
- skalsių alkaloidais (pvz., dihidroergotaminu, ergometrinu, ergotaminu, metilergonovinu);
- dapoksetinu;
- domperidonu;
- nalokseglu;
- pimozidu, kvetiapiu, sertindolu, lurazidonu (žr. 4.5 skyrių);
- elbasviru / grazopreviru;
- triazolamu, geriamuoju midazolamu (apie atsargumo priemonės vartojant midazolamą parenteriniu būdu žr. 4.5 skyriuje);
- sildenafiliu (kai vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai gydyti), avanafilium;
- simvastatinu, lovastatinu ir lomitapidu (žr. 4.5 skyrių);
- tikagreloru.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, kuriems buvo taikytas ARG

Symtuza neturi būti vartojamas anksčiau gydytiems pacientams, kuriems yra atsiradusi viena ar daugiau DRV-ASM (žr. 5.1 skyrių) arba ŽIV-1 RNR kiekis yra $\geq 100\,000$ kopijų/ml, arba CD4+ ląstelių kiekis yra < 100 ląstelių $\times 10^6/l$.

Nėštumas

Gydymas 800/150 mg darunaviru / kobicistato deriniu antrojo ir trečiojo trimestro metu parodė mažą darunaviru ekspoziciją, kai C_{min} sumažėjo maždaug 90 % (žr. 5.2 skyrių). Kobicistato koncentracijos sumažėjo ir jo sustiprinantis poveikis gali būti nepakankamas. Žymus darunaviru ekspozicijos sumažėjimas gali sukelti antivirusinio poveikio nepakankamumą ir padidinti ŽIV infekcijos perdavimo kūdikiui iš motinos riziką. Todėl gydymo Symtuza negalima pradėti nėštumo metu, ir moterims, kurios pastojo gydymo Symtuza metu, gydymą reikia pakeisti alternatyviu (žr. 4.2 ir 4.6 skyrius).

Pacientai, kuriems kartu yra ŽIV ir hepatito B ar C viruso infekcija

Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C, gydytiems antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, yra didesnė sunkių nepageidaujamų reakcijų kepenims, kurios gali būti mirtinos, rizika.

Symtuza saugumas ir veiksmingumas pacientams, kartu infekuotiems ŽIV-1 ir hepatito C virusu (HCV), dar nenustatyti. Tenofoviras alafenamidas aktyviai veikia hepatito B virusą (HBV).

Jeigu kartu taikomas antivirusinis gydymas nuo hepatito C, prašome taip pat remtis aktualiomis šių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukomis.

Symtuza gydymo nutraukimas pacientams, kartu infekuotiems ŽIV ir HBV gali būti susijęs su sunkiu ūmiu hepatito pablogėjimu. Pacientus, kartu infekuotus ŽIV ir HBV, kurie nutraukė Symtuza gydymą, reikia atidžiai stebėti sekant klinikinę būklę ir laboratorinius tyrimus mažiausiai keletą mėnesių nutraukus gydymą. Jei reikia, gali būti pradedamas gydymas nuo hepatito B. Pacientams, kuriems yra pažengusi kepenų liga ar cirozė, nutraukti gydymo nerekomenduojama dėl hepatito pablogėjimo nutraukus gydymą ir dėl to galinčios pasireikšti kepenų dekomensacijos.

Symtuza neturi būti vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio (pvz., fumarato, fosfato ar sukcinato), lamivudino ar adefoviro dipivoksilio, vartojamų gydyti nuo HBV infekcijos.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas

In vitro ir *in vivo* tyrimų metu buvo nustatyta, kad nukleozidų ir nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir (ar) po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metaboliniai (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlai prasidėjusius neurologinius sutrikimus (hipertoniją, traukulius, elgesio sutrikimus). Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Turi būti stebima visų vaikų, kurie iki gimimo buvo paveikti nukleozidų ir nukleotidų analogais, net ir ŽIV neužkrėstų vaikų, klinikinė būklė ir laboratoriniai tyrimai ir esant atitinkamiems požymiams ar simptomams jie turi būti išsamiai ištirti dėl galimo mitochondrijų funkcijos sutrikimo. Šie duomenys nedaro įtakos dabartinėms nacionalinėms nėščių moterų antiretrovirusinio gydymo, siekiant užkirsti kelią vertikaliam ŽIV perdavimui, rekomendacijoms.

Senyviems pacientams

Kadangi duomenų apie 65 metų ir vyresnių pacientų gydymą Symtuza yra nedaug, reikia imtis atsargumo priemonių, nes tokių pacientų kepenų funkcija dažniau būna susilpnėjusi, jie dažniau serga kitomis ligomis ir dažniau gydomi kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Hepatotoksinis poveikis

Vartojant darunaviro ir ritonaviro derinį, buvo gauta pranešimų apie hepatitą (pvz., ūminį hepatitą, citolizinį hepatitą). Darunaviro ir ritonaviro derinio klinikinio vystymo programos metu (n = 3 063) hepatitas buvo diagnozuotas 0,5 % pacientų, kuriems buvo taikytas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas darunaviru / ritonaviru. Pacientams, kurių kepenų funkcija prieš pradedant gydymą yra sutrikusi, įskaitant sergančius lėtiniu hepatitu B ar C, kepenų funkcijos sutrikimų rizika yra didesnė, įskaitant sunkias nepageidaujamas reakcijas kepenims, kurios gali būti mirtinos. Jeigu kartu yra taikomas antivirusinis gydymas nuo hepatito B ar C, prašome taip pat remtis aktualiomis šių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukomis.

Prieš pradedant gydymą Symtuza, turi būti atlikti atitinkami laboratoriniai tyrimai ir pacientai gydymo metu turi būti stebimi. Reikia apsvarstyti būtinybę įdėmiau stebėti pacientų, kurie kartu serga lėtiniu hepatitu, kepenų ciroze arba kurių transaminazės prieš gydymą yra suaktyvėjusios, AST ir (arba) ALT, ypač pirmus keletą gydymo Symtuza mėnesių.

Jeigu pacientui vartojant Symtuza atsiranda arba pasunkėja buvęs kepenų funkcijos sutrikimas (įskaitant kliniškai reikšmingą kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą ir [arba] simptomus, tokius kaip nuovargis, anoreksija, pykinimas, gelta, šlapimo patamsėjimas, kepenų skausmingumas, hepatomegalija), reikia skubiai apsvarstyti būtinybę pertraukti arba nutraukti gydymą (žr. 5.3 skyrių).

Toksinis poveikis inkstams

Vaistinių preparatą pateikus į rinką, buvo pranešta apie inkstų funkcijos sutrikimo atvejus, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą ir proksimalinę inkstų tubulopatiją, kurie nustatyti vartojant tenofoviro alafenamido turinčius vaistinius preparatus. Negalima paneigti galimos nefrotoksinio poveikio rizikos dėl mažų tenofoviro koncentracijų ilgalaikės ekspozicijos vartojant tenofoviro alafenamido dozes (žr. 5.3 skyrių). Rekomenduojama prieš gydymą Symtuza arba jį pradedant visiems pacientams įvertinti inkstų funkciją ir visiems pacientams ją stebėti gydymo metu pagal klinikinę poreikį. Tiems pacientams, kurių inkstų funkcija kliniškai reikšmingai susilpnėja arba išsivysto proksimalinės inkstų tubulopatijos požymių, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti Symtuza vartojimą.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nustatyta, kad kobicistatas dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo mažina apskaičiuotąjį kreatinino klirensą. Skiriant Symtuza pacientams, kuriems pagal apskaičiuotą kreatinino klirensą koreguojamas gydymas ir kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės, reikia atsižvelgti į šį poveikį kreatinino koncentracijai serume, dėl kurio sumažėja apskaičiuotas kreatinino klirensas. Daugiau informacijos pateikiama kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Pacientai, sergantys gretutinėmis ligomis

Sutrikusi kepenų funkcija

Symtuza ar jo sudėtinių dalių veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems yra sunkių esminių kepenų funkcijos sutrikimų, nebuvo nustatytas, todėl pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Symtuza vartoti negalima. Dėl nesusijungusio darunaviro koncentracijos plazmoje padidėjimo pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, Symtuza vartoti reikia atsargiai (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Hemofilija sergantys pacientai

Esama pranešimų apie sustiprėjusį kraujavimą, įskaitant savaimines odos hematomas ir hemartrozes, gydant ŽIV proteazių inhibitoriais (PI) asmenis, sergančius A ir B tipo hemofilija. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriama VIII faktoriaus. Daugiau kaip 50 % atvejų gydymas ŽIV PI buvo tęsiamas arba atnaujinamas, jei buvo nutrauktas. Manoma, kad tarp kraujavimo ir gydymo ŽIV PI yra priežastinis ryšys, tačiau jo mechanizmas neišaiškintas. Hemofilija sergančius pacientus reikia įspėti apie sustiprėjusio kraujavimo galimybę.

Sunkios odos reakcijos

Darunaviro / ritonaviro klinikinio vystymo programos metu (n = 3063) apie sunkias odos reakcijas, pasireiškiančias kartu su karščiavimu ir (arba) transaminazių suaktyvėjimu, buvo pranešta 0,4 % pacientų. Retais atvejais (< 0,1 %) pasireiškė DRESS (vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, angl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) bei Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas, o po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo pranešimų apie toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę išplitusią egzanteminę pustuliozę. Jeigu atsiranda sunkios odos reakcijos požymių ar simptomų, Symtuza vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas. Tokie požymiai ar simptomai gali būti (bet ne vien tik šie) sunkus išbėrimas arba išbėrimas, pasireiškiantis kartu su karščiavimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių skausmais, pūslelėmis, burnos pažaida, konjunktyvitu, hepatitu ir (arba) eozinofilija.

Alergija sulfonamidams

Darunaviro sudėtyje yra sulfonamido dalis. Pacientams, kuriems nustatyta alergija sulfonamidams, Symtuza vartoti reikia atsargiai.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Lipidų ir gliukozės koncentracijos kraujyje kontroliuojamos remiantis nusistovėjusiomis ŽIV gydymo gairėmis. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Osteonekrozė

Nors yra manoma, kad osteonekrozę lemia daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų vartojimą, alkoholio vartojimą, sunkų imunitinės sistemos slopinimą bei didesnį kūno masės indeksą), yra buvę pranešimų apie osteonekrozės atvejus, ypač pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gavusiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG). Pacientams reikia patarti kreiptis į gydytoją atsiradus sąnarių skausmui, sustingimui ar pasunkėjus judesiams.

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas (IAUS)

Buvo pranešimų apie IAUS ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems buvo taikytas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG). Pradėjus ŽIV infekuotų asmenų, kurių imunitetas labai nuslopintas, sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali kilti uždegiminė reakcija į nesukeliančius simptomų ar išlikusius oportunistinius patogenus, pasireiškianti sunkiomis klinikinėmis būklėmis ar pasunkėjusiais simptomais. Paprastai tokia reakcija pastebima pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Būdingi pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, išplitusi ir (arba) židininė mikobakterinė infekcija ir *Pneumocystis jirovecii* (anksčiau žinomas kaip *Pneumocystis carinii*) sukelta pneumonija. Būtina įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, jei reikia, gydyti. Be to,

klinikinių tyrimų metu vartojant darunavirą su maža ritonaviro doze, buvo pastebėta paprastosios ir juostinės pūslelinės suaktyvėjimo atvejų.

Buvo pranešta, kad IAUS metu pasireiškia autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.8 skyrių).

Oportunistinės infekcijos

Pacientams, kuriems yra skiriamas Symtuza ar bet koks kitas antiretrovirusinis gydymas, gali toliau vystytis oportunistinės infekcijos ir kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl šiuos pacientus turi atidžiai stebėti gydytojai, turintys pacientų, kuriems yra su ŽIV susijusių ligų, gydymo patirties.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Symtuza skirtas vartoti pagal pilną ŽIV-1 infekcijos gydymo schemą; šio vaistinio preparato negalima vartoti su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių). Symtuza negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kartu su kuriais reikia vartoti ritonaviro ar kobicistato farmakokinetikai sustiprinti. Symtuza negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio (fumarato, fosfato ar sukcinato pavidalu), lamivudino ar adefoviro dipivoksilio, vartojamais gydyti nuo HBV infekcijos.

Vaikų populiacija

Symtuza negalima skirti jaunesniems kaip 3 metų vaikams (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Jokių sąveikos tyrimų su Symtuza neatlikta. Sąveikos, kurios buvo nustatytos atlikus tyrimus su atskiromis Symtuza sudėtinėmis dalimis, pvz., su darunaviru (vartojant kartu su maža ritonaviro doze), kobicistatu, emtricitabinu ar tenofoviru alafenamidu, apibrėžia sąveikas, kurios gali pasireikšti vartojant Symtuza.

Darunaviras ir kobicistatas

Darunaviras yra CYP3A inhibitorius, silpnas CYP2D6 inhibitorius ir P-gp inhibitorius. Kobicistatas yra veikimo mechanizmu paremtas CYP3A inhibitorius ir silpnas CYP2D6 inhibitorius. Kobicistatas slopina nešiklius P-glikoproteiną (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 ir OATP1B3. Nėra tikėtina, kad kobicistatas slopintų CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 arba CYP2C19. Nėra tikėtina, kad kobicistatas aktyvintų CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 arba P-gp (MDR1).

Kartu vartojant Symtuza ir vaistinių preparatų, kuriuos pirmiausia metabolizuoja CYP3A arba perneša P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 ir OATP1B3, gali padidėti tokių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, ir tai gali sustiprinti arba pailginti jų gydomąjį poveikį ir nepageidaujamas reakcijas (žr. 4.3 skyrių ar lentelę žemiau).

Symtuza negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie labai priklausomi nuo CYP3A klirenso ir kurių padidėjusi sisteminė ekspozicija yra susijusi su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais (siauras terapinis indeksas).

Symtuza vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurių aktyvieji metabolitai susidaro veikiant CYP3A, gali sumažėti šio (-ų) aktyviojo (-ųjų) metabolito (-ų) koncentracija (-os) kraujo plazmoje ir galimai sukelti jų terapinio poveikio praradimą. Šios sąveikos aprašytos toliau esančioje sąveikų lentelėje.

Darunaviras ir kobicistatas yra metabolizuojami CYP3A. Vartojant juos kartu su vaistiniais preparatais, kurie indukuoja CYP3A aktyvumą (pvz., efavirenzu, karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, rifampicinu, rifapentinu, rifabutinu, jonažolės preparatais), gali padidėti darunaviro ir

kobicistato klirensas, dėl ko sumažės šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje (žr. 4.3 skyrių ir sąveikos lentelę žemiau).

Vartojant Symtuza su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A aktyvumą (pvz., azolo priešgrybeliniais dariniais, tokiais kaip klotrimazolas), gali sumažėti darunaviro ir kobicistato klirensas, dėl ko gali padidėti darunaviro ir kobicistato koncentracijos plazmoje. Ši tarpusavio sąveika yra aprašyta toliau pateiktoje sąveikos lentelėje.

Kobicistatas, kitaip nei ritonaviras, nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar UGT1A1 induktorius. Jei ritonaviras, vartojamas farmakokinetikai sustiprinti, keičiamas į gydymo kobicistatu režimą, pirmąsias dvi gydymo Symtuza savaites reikia imtis atsargumo priemonių, ypačiai, jei kokių nors kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės buvo titruojamos ar koreguojamos ritonaviro vartojimo metu.

Emtricitabinas

In vitro ir klinikiniai farmakokinetinės sąveikos tyrimų rezultatai parodė, kad su CYP veikimu susijusios emtricitabino ir kitų vaistinių preparatų sąveikos galimybė yra maža.

Emtricitabinas neslopino nespecifinio UGT substrato gliukuronizacijos reakcijos *in vitro*. Emtricitabino vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie šalinami aktyvios sekrecijos inkstų kanalėliuose būdu, gali padidinti emtricitabino ir (arba) kartu vartojamo vaistinio preparato koncentraciją. Vaistiniai preparatai, kurie silpnina inkstų funkciją, gali padidinti emtricitabino koncentraciją.

Tenofoviras alafenamidas

Tenofovirą alafenamidą perneša P-glikoproteinas (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymas (KVAB, angl. *breast cancer resistance protein* [BCRP]). Vaistiniai preparatai, kurie smarkiai veikia P-gp aktyvumą ir KVAB, gali sukelti tenofoviro alafenamido absorbcijos pokyčius. Tikėtina, kad P-gp aktyvumą didinantys vaistiniai preparatai (pvz., rifampicinas, rifabutinas, karbamazepinas, fenobarbitalis) mažins tenofoviro alafenamido absorbciją, dėl to sumažės tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje, o tai gali mažinti tenofoviro alafenamido gydomąjį poveikį ir skatinti atsparumo atsiradimą. Manoma, kad tenofoviro alafenamido vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, slopinančiais P-gp (pvz., kobicistatu, ritonaviru, ciklosporinu), tenofoviro alafenamido absorbcija ir koncentracija plazmoje padidės. Nežinoma, ar kartu vartojant tenofoviro alafenamido ir ksantinoksidazės inhibitorių (pvz., feboksostato) padidės tenofoviro sisteminė ekspozicija.

Tenofoviras alafenamidas *in vitro* nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6 inhibitorius. Jis nėra CYP3A4 inhibitorius *in vivo*. Tenofoviras alafenamidas yra OATP1B1 ir OATP1B3 substratas *in vitro*. OATP1B1 ir OATP1B3 aktyvumas gali veikti tenofoviro alafenamido pasiskirstymą organizme.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos lentelė

Tikėtina Symtuza sąveika su potencialiais kartu vartojamais vaistiniais preparatais išvardyta 1 lentelėje ir yra paremta tyrimais, atliktais su Symtuza sudėtinėmis dalimis, vartojant jų kaip atskirų vaistinių preparatų arba vartojant jų kartu, arba kaip galima sąveika, kuri gali pasireikšti.

Symtuza sudėtinių dalių sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

Darunaviro sąveikos pobūdis priklauso nuo to, ar ritonaviras, ar kobicistatas yra vartojamas kaip farmakokinetikos sustiprintojas, todėl darunaviro vartojimo kartu su kitu skiriamu vaistiniu preparatu rekomendacijos gali skirtis. Daugiau informacijos pateikiama darunaviro skyrimo informacijoje.

Toliau išvardytas sąveikos pavyzdžių sąrašas nėra išsamus, todėl reikia perskaityti kiekvieno kartu su Symtuza vartojamo vaistinio preparato informacinius dokumentus dėl metabolizmo būdo, sąveikos pobūdžio, galimos rizikos ir, jei vartojama kartu, reikia imtis tam tikrų veiksmų.

1 lentelė: Sąveika tarp atskirų Symtuza sudėtinių dalių ir kitų vaistinių preparatų		
SĄVEIKA IR DOZAVIMO VARTOJANT KARTU SU KITAIS VAISTINIAIS PREPARATAIS		
REKOMENDACIJOS		
Vaistinių preparatų pavyzdžiai pagal vartojimo sritį	Sąveika	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu
ALFA ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Alfuzozinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins alfuzozino koncentraciją plazmoje (CYP3A slopinimas).	Symtuza negalima vartoti su alfuzozinu (žr. 4.3 skyrių).
ANESTETIKAI		
Alfentanilis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins alfentanilio koncentraciją plazmoje.	Vartojant kartu su Symtuza gali reikėti sumažinti alfentanilio dozę ir stebėti, ar nepasireiškia ilgalaikis arba vėliau pasireiškiantis kvėpavimo slopinimas.
ANTACIDINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Aluminio / magnio hidroksidas Kalcio karbonatas	Remiantis teoriniais svarstymais, mechanizmo sąveikos nesitikima.	Symtuza ir antacidiniai vaistiniai preparatai gali būti vartojami kartu nekeičiant dozės.
ANTIANGININIAI / ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Dizopiramidas Flekainidas Meksiletinas Propafenonas Lidokainas (sisteminio poveikio)	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Šiuos antiaritminius preparatus kartu su Symtuza rekomenduojama atsargiai vartoti ir, jei įmanoma, sekti jų koncentracijas.
Amjodaronas Dronedaronas Ivabradinas Chinidinas Ranolazinas		Symtuza negalima vartoti su amjodaronu, dronedaronu, ivabradinu, chinidinu arba ranolazinu (žr. 4.3 skyrių).
Digoksinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins digoksino koncentraciją plazmoje. (P-glikoproteino slopinimas)	Pacientams, vartojantiems Symtuza, iš pradžių rekomenduojama skirti mažiausią įmanomą digoksino dozę. Vertinant bendrą paciento klinikinę būklę, digoksino dozę reikia atidžiai titruoti, kad būtų pasiektas pageidaujamas klinikinis poveikis.
ANTIBIOTIKAI		
Klaritromicinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad klaritromicinas padidins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas) Dėl vartojimo kartu su DRV/COBI gali padidėti klaritromicino koncentracijos (CYP3A slopinimas)	Klaritromiciną vartoti kartu su Symtuza reikia atsargiai. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dėl rekomenduojamos dozės reikia pažiūrėti klaritromicino preparato charakteristikų santraukoje
ANTIKOAGULIAITAI / TROMBOCITŲ AGREGACIJOS INHIBITORIAI		
Apiksabanas Rivaroksabanas	Remiantis teoriniais svarstymais, kartu vartojant Symtuza ir šiuos antikoaguliantus, gali padidėti antikoagulianto koncentracijos. (CYP3A ir [arba] P-glikoproteino slopinimas)	Symtuza vartoti kartu su tiesiogiai veikiančiu geriamuoju antikoaguliantu (TVGA), kurį metabolizuoja CYP3A4 ir perneša P-gp, nerekomenduojama, nes gali padidėti kraujavimo rizika.

Dabigatrano eteksilatas Edoksabanas	dabigatrano eteksilatas (150 mg): <u>vienkartinė darunaviro/kobicistato 800/150 mg dozė:</u> dabigatrano AUC ↑ 164 % dabigatrano C _{max} ↑ 164 % <u>darunaviro/kobicistato 800/150 mg dozė kartą per parą:</u> dabigatrano AUC ↑ 88 % dabigatrano C _{max} ↑ 99 %	Vartojant kartu su Symtuza, reikia kliniškai stebėti ir sumažinti dozę, kai TVGA yra pernešamas P-gp, bet nėra metabolizuojamas CYP3A4, įskaitant dabigatrano eteksilatą ir edoksabaną.
Tikagreloras	Remiantis teoriniais svarstymais, kartu vartojant DRV/COBI ir tikagrelorą, gali padidėti tikagreloro koncentracijos. (CYP3A ir (arba) P-glikoproteino slopinimas).	Symtuza kartu su tikagreloru vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
Klopidogrelis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad, kartu vartojant Symtuza ir klopidogrelį, sumažės klopidogrelio aktyviojo metabolito koncentracija kraujo plazmoje, kuri gali sumažinti klopidogrelio antitrombotinį aktyvumą.	Nerekomenduojama kartu vartoti Symtuza ir klopidogrelį. Rekomenduojama vartoti kitų trombocitų agregaciją slopinančių vaistinių preparatų, kuriems nedaro įtakos CYP slopinimas ar indukcija (pvz., prazugrelis) (žr. 4.3 skyrių).
Varfarinas	Remiantis teoriniais svarstymais, DRV/COBI gali pakeisti varfarino koncentracijas plazmoje.	Symtuza vartojant kartu su varfarinu, rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).
PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Karbamazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas Okskarbazepinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad šie prieštraukuliniai vaistiniai preparatai sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato, ir (arba) tenofoviro alafenamido koncentracijas plazmoje. (CYP3A ir (arba) P-gp indukcija).	Symtuza kartu su šiais prieštraukuliniais vaistiniais preparatais vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Nerekomenduojama Symtuza vartoti kartu su okskarbazepinu. Reikia apsvarstyti kitų prieštraukulinių vaistinių preparatų vartojimą.
Klonazepamas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad Symtuza padidins klonazepamo koncentracijas. (CYP3A slopinimas)	Jei Symtuza vartojamas kartu su klonazepamu, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas.
ANTIDEPRESANTAI		
Vaistažolių papildai Jonažolė	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad jonažolė sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato, ir (arba) tenofoviro koncentracijas plazmoje. (CYP3A ir [arba] P-gp indukcija)	Symtuza kartu su jonažole vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Paroksetinas Sertralinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins šių antidepresantų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir [arba] CYP3A slopinimas) Anksčiau gauti ritonaviru sustiprinto darunaviro duomenys vis dėlto parodė šių antidepresantų koncentracijų plazmoje sumažėjimą (mechanizmas nežinomas). Pastarasis gali būti būdingas ritonavirui.	Jeigu šių antidepresantų reikia vartoti su Symtuza, rekomenduojamas kliniškinis stebėjimas ir gali reikėti koreguoti antidepresanto dozę.
Amitriptilinas Dezipraminas Imipraminas Nortriptilinas Trazodonas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins šių antidepresantų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir [arba] CYP3A slopinimas)	
ANTIDIABETINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Metforminas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins metformino koncentraciją plazmoje. (MATE1 slopinimas)	Rekomenduojama atidžiai kliniškai stebėti ir koreguoti metformino dozę pacientams, kurie vartoja Symtuza.
VĖMIMĄ SLOPINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Domperidonas	Netirta.	Symtuza vartojimas kartu su domperidonu yra kontraindikuotinas.
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Klotrimazolas Flukonazolas Itrakonazolas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins šių priešgrybelinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje ir darunaviro, kobicistato ir (arba) tenofoviro alafenamido koncentracijos plazmoje gali padidėti vartojant priešgrybelinių vaistinių preparatų. (CYP3A ir [arba] P-gp slopinimas)	Vartoti kartu reikia atsargiai, rekomenduojama stebėti klinikinę paciento būklę. Jeigu šių vaistinių preparatų reikia skirti kartu, itrakonazolo paros dozė turi būti ne didesnė kaip 200 mg.
Izavukonazolas Pozakonazolas		
Vorikonazolas	Vartojant kartu su DRV/COBI gali padidėti arba sumažėti vorikonazolo koncentracijos.	Vorikonazolo negalima vartoti kartu su Symtuza, išskyrus atvejus, kai naudos ir rizikos santykio įvertinimas pateisina vorikonazolo skyrimą
ANTIPODAGRINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Kolchicinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins kolchicino koncentraciją plazmoje. (CYP3A ir (arba) P-glikoproteino slopinimas)	Jei Symtuza reikia skirti pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija yra normali, kolchicino dozę rekomenduojama sumažinti arba gydymą kolchicinu nutraukti. Kolchicino vartoti su Symtuza negalima pacientams, kuriems yra inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

ANTIMALIARINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Artemeteras / Lumefantrinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins lumefantrino koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Symtuza kartu su artemeteru / lumefantrinu galima vartoti nekeičiant dozės, tačiau, dėl lumefantrino ekspozicijos padidėjimo, derinį reikia vartoti atsargiai.
PRIEŠTUBERKULIOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifampicinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad rifampicinas sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato, ir (arba) tenofoviro alafenamido koncentracijas plazmoje. (CYP3A ir [arba] P-gp indukcija)	Rifampicino ir Symtuza kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
Rifabutinas Rifapentinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad šie prieštuberkulioziniai vaistiniai preparatai sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato, ir (arba) tenofoviro alafenamido koncentracijas plazmoje. (CYP3A ir [arba] P-gp indukcija)	Nerekomenduojama kartu vartoti Symtuza su rifabutinu ir rifapentinu. Jei reikia vartoti derinį, rekomenduojama rifabutino dozė yra 150 mg 3 kartus per savaitę nustatytais dienomis (pvz., pirmadienį – trečiadienį – penktadienį). Dėl tikėtinio rifabutino ekspozicijos padidėjimo rekomenduojama atidžiau stebėti, ar neatsiranda su rifabutino vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neutropeniją ir uveitą. Tolesnis rifabutino dozės mažinimas netirtas. Reikia turėti omenyje, kad skiriant 150 mg dozę du kartus per savaitę, rifabutino ekspozicija gali būti neoptimali ir tokiu būdu sąlygoti atsparumo rifampicinui išsivystymo riziką bei gydymo nesėkmę. Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo ŽIV infekuotų pacientų gydymo nuo tuberkuliozės rekomendacijas. Ši rekomendacija skiriasi nuo rekomendacijos ritonaviru sustiprintam darunavirui. Daugiau informacijos žr. darunaviro preparato charakteristikų santraukoje.
PRIEŠNAVIKINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Dazatinibas Nilotinibas Vinblastinas Vinkristinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins šių priešnavikinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Vartojant kartu su Symtuza gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracijos, todėl gali padidėti nepageidaujamų reiškinių, paprastai susijusių su šių vaistinių preparatų vartojimu, rizika. Symtuza vartoti kartu su vienu iš šių priešnavikinių vaistinių preparatų reikia atsargiai.
Everolimuzas Irinotekanas		Nerekomenduojama kartu vartoti everolimuzą ar irinotekaną ir Symtuza.

ANTIPSICHOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI / NEUROLEPTIKAI		
Perfenazinas Risperidonas Tioridazinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins šių neuroleptikų koncentracijas plazmoje. (CYP3A, CYP2D6 ir (arba) P-gp slopinimas)	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, kai Symtuza vartojamas kartu su perfenazinu, risperidonu arba tioridazinu. Vartojant kartu su Symtuza reikia apsvarstyti neuroleptikų dozės mažinimą.
Lurazidonas Pimozidas Kvetiapinas Sertindolas		Symtuza vartoti kartu su lurazidonu, pimozidu, kvetiapiu arba sertindolu negalima (žr. 4.3 skyrių).
β-BLOKATORIAI		
Karvedilolis Metoprololis Timololis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins šių β-blokatorių koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Symtuza skiriant vartoti kartu su β-blokatoriais, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas ir turi būti apsvarstyta mažesnė β-blokatorių dozė.
KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI		
Amlodipinas Diltiazemas Felodipinas Nikardipinas Nifedipinas Verapamilis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins šių kalcio kanalų blokatorių koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Šių vaistinių preparatų skiriant vartoti kartu su Symtuza, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas.
KORTIKOSTEROIDAI		
Kortikosteroidai pirmiausia metabolizuojami CYP3A (įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną)	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins šių kortikosteroidų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Vartojant kartu su Symtuza ir kortikosteroidus (visais vartojimo būdais), kurie yra metabolizuojami CYP3A, gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių žievės veiklos slopinimą, riziką. Kartu vartoti su CYP3A-metabolizuojamais kortikosteroidais nerekomenduojama, nebent galima nauda pacientui viršija riziką, tokiu atveju pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia sisteminis kortikosteroidų poveikis. Kitokių kortikosteroidų, kurie yra mažiau priklausomi nuo CYP3A metabolizmo, pvz., beklametazono, vartojimas turi būti apsvarstytas, ypač jeigu vartojama ilgą laiką.
Deksametazonas (sisteminio poveikio)	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad deksametazonas (sisteminio poveikio) sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija)	Sisteminio poveikio deksametazoną vartoti kartu su Symtuza reikia atsargiai.

ENDOTELINO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Bozentanas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad bozentanas sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija) Tikėtina, kad Symtuza padidins bozentano koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Nerekomenduojama kartu vartoti Symtuza ir bozentano.
SKALSIŲ DARINIAI		
Pvz., Dihidroergotaminas Ergometrinas Ergotaminas Metilergonovinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI gali padidinti skalsių darinių ekspoziciją.	Symtuza vartoti kartu su skalsių dariniais negalima (žr. 4.3 skyrių).
HEPATITO C VIRUSĄ (HCV) TIESIOGIAI VEIKIANTYS ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
NS3-4A inhibitoriai		
Elbasviras / grazopreviras	Remiantis teoriniais svarstymais, Symtuza gali padidinti grazopreviro ekspoziciją. (OATP1B ir CYP3A slopinimas)	Elbasviro / grazopreviro vartojimas kartu su Symtuza yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
Glekapreviras / pibrentasviras	Remiantis teoriniais svarstymais, DRV/COBI gali padidinti glekapreviro ir pibrentasviro ekspoziciją (P-gp, BCRP ir (arba) OATP1B1/3 slopinimas)	Nerekomenduojama skirti Symtuza kartu su glekapreviru / pibrentasviru.
Daklatasviras Ledipasviras Sofosbuviras	Remiantis teoriniais svarstymais, kliniškai reikšminga sąveika nėra tikėtina.	Symtuza ir sofosbuviro, sofosbuviro / ledipasviro arba daklatasviro galima vartoti kartu nekeičiant dozių.
VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Remiantis teoriniais svarstymais, jonažolė gali iš esmės sumažinti DRV/COBI (CYP3A4 indukcija) ir tenofoviro alafenamido ekspoziciją. (P-gp indukcija)	Symtuza vartoti kartu su šiais vaistiniais preparatais negalima (žr. 4.3 skyrių).
HMG KO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Atorvastatinas Fluvastatinas Pitavastatinas Pravastatinas Rozuvastatinas	atorvastatino (10 mg kartą per parą): atorvastatino AUC ↑ 290 % atorvastatino C _{max} ↑ 319 % atorvastatino C _{min} ND rozuvastatino (10 mg kartą per parą): rozuvastatino AUC ↑ 93 % rozuvastatino C _{max} ↑ 277 % rozuvastatino C _{min} ND	Symtuza vartojant kartu su HMG Ko-A reduktazės inhibitorium, gali padidėti lipidų kiekį mažinančio preparato koncentracijos plazmoje, o tai gali sukelti nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip miopatija. Tačiau norint kartu vartoti HMG Ko-A reduktazės inhibitorių ir Symtuza, rekomenduojama pradėti nuo mažiausios dozės ir titruoti iki norimo klinikinio poveikio, stebint saugumą.
Lovastatinas Simvastatinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins fluvastatino, pitavastatino, pravastatino, lovastatino ir simvastatino koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas ir [arba] pernešimas)	Symtuza negalima vartoti kartu su lovastatinu ir simvastatinu (žr. 4.3 skyrių).

KITI LIPIDUS MODIFIKUOJANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Lomitapidas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad kartu vartojamas Symtuza padidins lomitapido ekspoziciją. (CYP3A slopinimas)	Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
H₂-RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Cimetidinas Famotidinas Nizatidinas Ranitidinas	Remiantis teoriniais svarstymais, mechanistinės sąveikos nesitikima.	Symtuza galima vartoti kartu su H ₂ -receptorių antagonistais nekeičiant dozių.
IMUNOSUPPRESANTAI		
Ciklosporinas Sirolimuzas Takrolimuzas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins šių imunosupresantų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas) Vartojant kartu su ciklosporinu, tikėtina, jog padidės tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje. (P-gp slopinimas)	Reikia stebėti imunosupresantų koncentraciją, jei pradeda vartoti kartu su Symtuza.
Everolimuzas		Everolimuzo vartoti kartu su Symtuza nerekomenduojama.
INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAI		
Salmeterolis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins salmeterolio koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Nerekomenduojama kartu vartoti salmeterolio ir Symtuza. Derinys su salmeteroliu gali sukelti padidėjusią nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių riziką, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, palpitaciją ir sinusinę tachikardiją.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI / PRIKLAUSOMYBĖS NUO OPIOIDŲ GYDYMAS		
Buprenorfinas / naloksonas	Remiantis teoriniais svarstymais, DRV/COBI gali padidinti buprenorfino ir (arba) norbuprenorfino koncentracijas plazmoje.	Buprenorfino, vartojamo kartu su Symtuza, dozės keisti gali neprireikti, bet rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas dėl opiatų toksinio poveikio požymių atsiradimo.
Metadonas	Remiantis teoriniais svarstymais, DRV/COBI gali padidinti metadono koncentraciją plazmoje. Vartojant ritonaviru sustiprintą darunavirą buvo stebėtas nedidelis metadono koncentracijos plazmoje sumažėjimas. Daugiau informacijos žr. darunaviro preparato charakteristikų santraukoje.	Nėra tikėtina, kad pradėjus vartoti kartu su Symtuza, reikės keisti metadono dozę. Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, nes kai kuriems pacientams gali tekti keisti palaikomąjį gydymą.
Fentanilis Oksikodonas Tramadolis	Remiantis teoriniais svarstymais, DRV/COBI gali padidinti šių analgetikų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir [arba] CYP3A slopinimas)	Symtuza skiriant vartoti kartu su šiais analgetikais, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas.

KONTRACEPTIKAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA ESTROGENŲ		
Drospirenonas Etinilestradiolis (3 mg/0,02 mg kartą per parą) Etinilestradiolis Noretindronas	drospirenono AUC ↑ 58 % drospirenono C _{max} ↑ 15 % drospirenono C _{min} ND etinilestradiolio AUC ↓ 30 % etinilestradiolio C _{max} ↓ 14 % etinilestradiolio C _{min} ND Remiantis teoriniais svarstymais DRV/COBI gali pakeisti noretindrono koncentracijas plazmoje.	Kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogenų, vartojant kartu su Symtuza, rekomenduojama taikyti kitokias arba papildomas kontracepcijos priemones. Reikia stebėti, ar pacientėms, kurioms taikoma pakeičiamoji hormonų terapija estrogenais, neatsiranda klinikinių estrogenų stokos požymių. Kai Symtuza vartojamas kartu su vaistinėmis preparatais, kurių sudėtyje yra drospirenono, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas dėl galimos hiperkalemijos.
OPIOIDŲ ANTAGONISTAS		
Naloksegolas	Netirta.	Symtuza vartojimas kartu su nalokseglu yra kontraindikuotinas.
5 TIPO FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI		
Vartojami erekcijos funkcijos sutrikimams gydyti Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis Avanafilis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins šių FDE-5 inhibitorių koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Erekcijos sutrikimams gydyti skiriamus FDE-5 inhibitorius vartoti kartu su Symtuza reikia atsargiai. Jeigu sildenafilio, vardenafilio arba tadalafilio reikia vartoti kartu su Symtuza, rekomenduojama per 48 valandas suvartoti ne didesnę kaip 25 mg vienkartinę sildenafilio dozę, per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 2,5 mg vienkartinę vardenafilio dozę arba per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 10 mg vienkartinę tadalafilio dozę. Avanafilio vartoti kartu su Symtuza negalima (žr. 4.3 skyrių).
Vartojami plautinei arterinei hipertenzijai gydyti Sildenafilis Tadalafilis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad DRV/COBI padidins šių FDE-5 inhibitorių koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Saugi ir veiksminga sildenafilio dozė plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, kurią galima vartoti kartu su Symtuza, nenustatyta. Vartojant šių vaistinių preparatų kartu, padidėja su sildenafilio vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių atsiradimo tikimybė (įskaitant regėjimo sutrikimus, hipotenziją, erekcijos pailgėjimą ir apalpimą). Todėl Symtuza vartoti kartu su plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamu sildenafiliu negalima (žr. 4.3 skyrių). Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamo tadalafilio vartoti kartu su Symtuza nerekomenduojama.

[illegible]

Gydymas darunaviro / kobicistato deriniu (dviem sudėtinėmis Symtuza dalimis) nėštumo metu lemia mažą darunaviro ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių), kuri gali būti susijusi su padidėjusia gydymo nesėkme ir padidėjusia ŽIV perdavimo vaisiui rizika. Todėl gydymo Symtuza negalima pradėti nėštumo metu, ir moterims, kurios gydymo Symtuza metu pastojo, gydymą reikia keisti alternatyviu (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Žindymas

Emtricitabinas išsiskiria į motinos pieną. Nežinoma, ar darunaviras, kobicistatas arba tenofoviras alafenamidas išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad darunaviras, kobicistatas ir tenofoviras išsiskiria į gyvūnų pieną. Tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad darunaviras išsiskiria į gyvūnų pieną ir, vartojant dideles dozes (1 000 mg/kg kūno svorio per parą), sukelia toksinį poveikį palikuonims.

Siekiant išvengti galimų nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams, Symtuza gydomoms moterims reikia nurodyti, kad nežindytų kūdikių.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti.

Vaisingumas

Duomenų apie darunaviro, kobicistato, emtricitabino ar tenofoviro alafenamido poveikį žmonių vaisingumui nėra. Nėra poveikio gyvūnų poravimuisi ar vislumui (žr. 5.3 skyrių). Remiantis Symtuza tyrimais su gyvūnais, jokio poveikio reprodukcijai ar vaisingumui nesitikima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Symtuza gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Reikia informuoti pacientus, kad gydymo Symtuza metu gali pasireikšti svaigulys (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendrieji Symtuza saugumo duomenys yra pagrįsti atsitiktinių imčių dvigubai koduoto palyginamojo 2 fazės tyrimo (GS-US-299-0102) (N = 103, gydyti darunaviru / kobicistatu / emtricitabinu / tenofoviro alafenamidu [D/C/F/TAF]), dviejų 3 fazės tyrimų TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362, gydyti D/C/F/TAF) ir TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763, gydyti D/C/F/TAF) duomenimis ir visais turimais klinikinio tyrimo metu bei po vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra šiame vaistiniame preparate esančių veikliųjų medžiagų, registracijos gautais duomenimis. Kadangi Symtuza sudėtyje yra darunaviro, kobicistato, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido, tikėtina, kad gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kiekvienos atskiros medžiagos vartojimu.

Dažniausiai (>5 %) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos apie kurias buvo pranešta negydytiems pacientams 2 fazės tyrime (GS-US-299-0102) ir 3 fazės tyrime (AMBER, TMC114FD2HTX3001 96-osios savaitės analizė) buvo viduriavimas (22,6 %), galvos skausmas (13,1 %), išbėrimas (12,7 %), pykinimas (9,7 %), nuovargis (8,0 %) ir pilvo skausmas (5,8 %).

Dažniausiai (>5 %) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos apie kurias buvo pranešta slopinanti gydymą gavusiems pacientams (EMERALD tyrimas TMC114IFD3013 96-osios savaitės analizė) buvo viduriavimas (10,5 %), galvos skausmas (10,4 %), sąnarių skausmas (7,7 %), pilvo skausmas (7,5 %), nuovargis (5,9 %) ir išbėrimas (5,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos 2 lentelėje yra išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnio kategorijas. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė

MedDRA organų sistemų klasė Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	anemija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	padidėjusio jautrumo (vaistiniam preparatui) reakcija
Nedažni	imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Dažni	cukrinis diabetas, anoreksija, hipercholesterolemija, mažo tankio lipoproteinų koncentracijos padidėjimas, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija, dislipidemija
Nedažni	hiperglikemija
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažni	nenormalūs sapnai
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažni	galvos skausmas
Dažni	svaigulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažni	viduriavimas
Dažni	vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, pilvo įtempimas, dispepsija, dujų susikaupimas virškinimo trakte
Nedažni	ūmus pankreatitas, padidėjęs kasos fermentų aktyvumas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Dažni	padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
Nedažni	ūmus hepatitas ^a , citolizinis hepatitas ^a
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Labai dažni	išbėrimas (įskaitant makulinį, makulopapulinį, papulinį, eriteminį, niežtinį išbėrimą, išplitusį išbėrimą ir alerginį dermatitą)
Dažni	niežėjimas, dilgėlinė
Nedažni	angioneurozinė edema
Reti	vaistų sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais ^a , Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ^a
Dažnis nežinomas	toksinė epidermio nekrolizė ^a , ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė ^a
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažni	artralgija, mialgija
Nedažni	osteonekrozė

<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Reti	kristalinė nefropatija ^{a§}
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Nedažni	ginekomastija ^a
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažni	astenija, nuovargis
<i>Tyrimai</i>	
Dažni	padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje

^a Papildomos nepageidaujamos reakcijos buvo stebėtos tik kituose darunaviro / ritonaviro tyrimuose arba vaistiniam preparatui patekus į rinką.

[§] Nepageidaujama reakcija nustatyta vaistinio preparato poregistraciniu laikotarpiu. Remiantis preparato charakteristikų santraukos gairėmis (2-oji peržiūra, 2009 m. rugsėjo mėn.), šios nepageidaujamos reakcijos dažnis po vaistinio preparato registracijos buvo nustatytas, taikant „3-iąją taisyklę“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Išbėrimas

Išbėrimas yra dažniausia nepageidaujama reakcija, pasireiškusį pacientams, gydytiems darunaviru. Išbėrimas dažniausiai buvo lengvas ar vidutinio sunkumo, dažniausiai pasireiškė per pirmąsias keturias gydymo savaites ir išnyko toliau dozuojant vaistinį preparatą (žr. 4.4 skyrių).

2 / 3 fazės tyrimuose 12,7 % (59 iš 465) pirmiau negydytų pacientų, vartojusių Symtuza, pasireiškė išbėrimas (daugiausiai 1 laipsnio), 1,5 % (7 iš 465) pacientų nutraukė gydymą dėl išbėrimo, iš kurių vienas buvo dėl išbėrimo ir padidėjusio jautrumo. 3 fazės tyrimuose 5,1 % (39 iš 763) slopinantį gydymą gavusių pacientų (EMERALD tyrime TMC114IFD3013), vartojusių Symtuza, pasireiškė išbėrimas (daugiausiai 1 laipsnio), dėl išbėrimo nė vienas pacientas nenutraukė gydymo.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis 3 fazės tyrimo, kurio metu Symtuza vartojo pirmiau negydyti pacientai, duomenimis, buvo pastebėtas nevalgius išmatuotų lipidų rodmenų (bendrojo cholesterolio, tiesiogiai išmatuotų mažo tankio lipoproteinų (MTL) ir didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio bei trigliceridų koncentracijų) padidėjimas 48-ąją ir 96-ąją savaitę (žr. 3 lentelę), palyginti su pradiniais rodmenimis. Rodmenų padidėjimo, palyginti su pradiniais, mediana buvo didesnė D/C/F/TAF grupėje, palyginti su DRV/kobicistato (COBI)+F/ tenofoviro dizoproksilio fumarato (TDF) grupe 48-ąją savaitę.

3 lentelė

Lipidų rodmenys	Mediana tyrimo pradžioje	Medianos padidėjimas lyginant su tyrimo pradžia		
		48 savaitę D/C/F/TAF	48 savaitę D/C + F/TDF	96 savaitę* D/C/F/TAF
Bendrasis cholesterolis (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
MTL cholesterolis (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
DTL cholesterolis (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Trigliceridai (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 visiems 4 lipidų rodmenims, kai D/C/F/TAF lyginama su D/C + F/TDF 48-ąją savaitę

* Palyginamojo vaistinio preparato duomenų iki 48 savaitės nėra

Skeleto ir raumenų sutrikimai

Gauta pranešimų apie gydymo ŽIV proteazių inhibitoriais, ypač derinant juos su NATI, ryšį su padidėjusiu kreatinfosfokinazės (CPK) aktyvumu, mialgija, miozitu ir (retai) rabdomiolize.

Osteonekrozė

Gauta pranešimų apie osteonekrozę, ypač pacientams, kuriems buvo bendrai pripažintų rizikos veiksnių, sirgo pažengusia ŽIV liga arba jiems buvo taikytas ilgalaikis sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG). Šio reiškinių dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV infekuotiems asmenims, kuriems taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG) yra sunkus imuniteto nepakankamumas, gali kilti uždegiminė reakcija į besimptomę ar liekamąją oportunistinę infekciją. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kraujavimas hemofilija sergantiems pacientams

Hemofilija sergantiems ir antiretrovirusiniais proteazės inhibitoriais gydytiems pacientams buvo pastebėta padidėjusio spontaninio kraujavimo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Apskaičiuoto kreatinino klirenso mažėjimas

Kobicistatas, slopindamas kreatinino sekreciją inkstų kanalėliuose, padidina kreatinino kiekį serume, neveikdamas inkstų glomerulų funkcijos, pavyzdžiui, naudojant cistatiną C (Cyst C) kaip filtracijos žymenį.

Remiantis 3 fazės tyrimo, kurio metu Symtuza buvo vartotas pirmiau negydytiems pacientams, duomenimis, pasireiškė kreatinino koncentracijos serume padidėjimas ir $aGFG_{CG}$ sumažėjimas per pirmąjį įvertinimą gydymo metu (2-ąją savaitę), kurie stabiliai išsilaikė per 96 savaičių laikotarpį. Rodmenų pokyčiai 48-ąją savaitę, palyginti su pradiniais, buvo mažesni vartojant D/C/F/TAF nei vartojant D/C+F/TDF. $aGFG_{CG}$ pokyčio mediana buvo -5,5 ml/min. vartojant D/C/F/TAF ir -12,0 ml/min. vartojant D/C+F/TDF ($p = <0,001$). Kaip filtracijos žymenį naudojant Cyst C, naudojant CKD-EPI formulę apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio ($aGFG_{CKD-EPI\ CystC}$) pokyčio mediana buvo atitinkamai 4,0 ml/min./1,73 m² ir 1,6 ml/min./1,73 m² ($p < 0,001$). 96-ąją savaitę $aGFG_{CG}$ pokyčio mediana buvo -5,2 ml/min. vartojant D/C/F/TAF. Kaip filtracijos žymenį naudojant Cyst C, naudojant CKD-EPI formulę apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio ($aGFG_{CKD-EPI\ CystC}$) pokyčio mediana buvo +4,4 ml/min./1,73 m² vartojant D/C/F/TAF ($n=22$).

Vaikų populiacija

Symtuza saugumas vaikams dar neištirtas. Tačiau Symtuza sudėtinių dalių saugumas buvo įvertintas darunaviro ir ritonaviro klinikinio tyrimo TMC114-C230 ($N = 12$) metu ir fiksuotos dozės derinio, kurio sudėtyje yra elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido, klinikinio tyrimo GS-US-292-0106 ($N = 50$) metu. Šių tyrimų duomenys parodė, kad Symtuza sudedamųjų dalių bendras saugumo profilis vaikams nuo 12 iki < 18 metų ir sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg buvo panašus į stebėtą suaugusių populiacijoje (žr. 5.1 skyrių).

Kitos ypatingos populiacijos

Pacientai, kuriems kartu yra hepatito B ir (arba) hepatito C virusinė infekcija

Duomenų apie Symtuza vartojimą pacientams, kuriems kartu yra hepatito B ir (arba) C virusinė infekcija, yra nedaug.

Tarp 1968 jau gydytų pacientų, kurie 600 mg darunaviro vartojo kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, buvo 236 pacientai, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) hepatito C virusine infekcija. Abejomis infekcijomis užsikrėtusiems pacientams kepenų transaminazių suaktyvėjimo tyrimo pradžioje ir gydymo metu tikimybė buvo didesnė, palyginti su tais, kurie nesirgo lėtiniu virusiniu hepatitu. Emtricitabino ir tenofoviro alafenamido derinio su elvitegraviru ir kobicistatu, kaip fiksuotos dozės derinio tablete, saugumas buvo įvertintas maždaug 70 pacientų, kuriems kartu yra ŽIV/HBV infekcija ir kurie tuo pačiu metu atvirame klinikiname tyrime (GS-US-292-1249) gauna gydymą nuo ŽIV. Remiantis šia ribota patirtimi, emtricitabino / tenofoviro alafenamido saugumo profilis pacientams, kuriems kartu yra ŽIV/HBV infekcija, atrodo panašus į tų pacientų, kuriems yra tik ŽIV-1 infekcija (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Symtuza ūminio perdozavimo žmonėms patirtis yra nedidelė.

Jei pasireiškia perdozavimas, pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio (žr. 4.8 skyrių).

Specifinio priešnuodžio perdozavus Symtuza nėra. Symtuza perdozavimo gydymas – tai bendros palaikomosios priemonės, įskaitant paciento gyvybinių rodiklių, taip pat ir klinikinės būklės stebėjimą.

Kadangi darunaviras ir kobicistatas gerai jungiasi su plazmos baltymais, nėra tikėtina, kad reikšmingas jų kiekis būtų pašalintas hemodializės arba peritoninės dializės metu. Emtricitabiną galima pašalinti hemodialize, kurios metu per 3 val. dializės laikotarpį, prasidedantį per 1,5 val. nuo emtricitabino vartojimo, pašalinama apie 30 % emtricitabino dozės. Hemodializės būdu veiksmingai pašalinamas tenofoviras, kraujo išvalymo koeficientas yra maždaug 54 %. Nežinoma, ar emtricitabinas ar tenofoviras gali būti pašalinti peritoninės dializės metu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemškai veikiantys antivirusiniai vaistiniai preparatai, antivirusiniai vaistai nuo ŽIV infekcijų, deriniai, ATC kodas – J05AR22.

Veikimo mechanizmas

Darunaviras yra ŽIV-1 proteazės dimerizacijos ir katalizinio aktyvumo inhibitorius (K_D yra $4,5 \times 10^{-12}$ mol). Jis selektyviai slopina ŽIV koduotą Gag-Pol poliproteinų skilimą virusu apkrėstose ląstelėse, tuo būdu trukdydamas susidaryti subrendusioms užkrečiamoms viruso dalelėms.

Kobicistatas yra veikimo mechanizmu paremtas CYP3A pošeimio P450 citochromo inhibitorius. CYP3A-sąlygojamo metabolizmo slopinimas kobicistatu didina CYP3A substratų sisteminę ekspoziciją (pvz., darunavirą), kai biologinis prieinamumas yra nedidelis ir pusinės eliminacijos periodas yra trumpesnis dėl nuo CYP3A-priklausomo metabolizmo.

Emtricitabinas yra nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NATI) ir nukleozido 2'-deoksicitidino analogas. Emtricitabinas ląstelių fermentų fosforilinamas iki emtricitabino trifosfato. Emtricitabino trifosfatas slopina ŽIV replikaciją, kadangi ŽIV atvirkštinei transkriptazei (AT) jį įtraukus į viruso DNR, nutraukiama DNR grandinė.

Tenofoviras alafenamidas yra nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NtATI) ir tenofoviro fosfonoamidatų pirmtakas (2'-deoksiadenozino monofosfato analogas). Tenofoviras alafenamidas prasiskverbia į ląsteles ir dėl padidėjusio plazmos stabilumo bei aktyvinimo ląstelių viduje, katapsinui A vykdant hidrolizę, tenofoviras alafenamidas veiksmingiau nei tenofoviras dizoproksilis sutelkia tenofovį periferinio kraujo vieno branduolio ląstelėse (angl. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (įskaitant limfocitus ir kitas ŽIV taikinio ląsteles) bei makrofaguose. Tada ląstelių viduje tenofoviras fosforilinamas į farmakologiškai veiklų metabolitą tenofoviro difosfatą. Tenofoviro difosfatas slopina ŽIV replikaciją, kadangi ŽIV AT įtraukus jį į viruso DNR, yra nutraukiama DNR grandinė.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Dviejų vaistinių preparatų derinio tyrimuose ląstelių kultūroje nustatytas papildomas darunavirą, emtricitabiną ir tenofovį alafenamido sinergistinis antivirusinis poveikis.

Darunaviras veikia laboratorines padermes ir klinikinius ŽIV-1 izoliatus bei laboratorines ŽIV-2 padermes ūmiai infekuotose T ląstelių linijose, žmogaus periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse ir žmogaus monocituose / makrofaguose; jo vidutinės EC₅₀ reikšmės svyruoja nuo 1,2 iki 8,5 nmol (0,7 iki 5,0 ng/ml). Darunaviras antivirusinis aktyvumas *in vitro* veikia daugelį pirmą kartą išskirtų ŽIV-1 M grupės (A, B, C, D, E, F, G) ir O grupės padermių – jo EC₅₀ reikšmės svyruoja nuo < 0,1 iki 4,3 nmol. Šios EC₅₀ reikšmės gerokai mažesnės už 50 % toksiinę koncentraciją ląstelėms, kuri svyruoja nuo 87 μmol iki > 100 μmol.

Kobicistato antivirusinis aktyvumas prieš ŽIV-1 nenustatytas, šis vaistinis preparatas nemažina darunaviro, emtricitabino ar tenofoviro antivirusinio poveikio.

Emtricitabino antivirusinis poveikis laboratoriniams ir klinikiniams ŽIV-1 izoliatams buvo įvertintas limfoblastoidinių ląstelių linijose, MAGI CCR5 ląstelių linijoje ir PBMC. Emtricitabino EK₅₀ vertės buvo nuo 0,0013 iki 0,64 μM. Nustatytas emtricitabino antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje prieš ŽIV-1 A, B, C, D, E, F ir G potipius (EK₅₀ rodmenys nuo 0,007 iki 0,075 μM) ir padermei būdingas aktyvumas prieš ŽIV-2 (EK₅₀ rodmenys nuo 0,007 iki 1,5 μM).

Tenofoviro alafenamido antivirusinis poveikis laboratoriniams ir klinikiniams B potipio ŽIV-1 izoliatams buvo įvertintas limfoblastoidinių ląstelių linijose, PBMC, pirminių monocitų / makrofagų ląstelėse ir CD4+ T limfocituose. Tenofoviro alafenamido EK₅₀ vertės buvo nuo 2,0 iki 14,7 nM. Nustatytas tenofoviro alafenamido antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje veikiant visas ŽIV-1 grupes (M, N, ir O), įskaitant A, B, C, D, E, F ir G pogrupius (EK₅₀ vertės buvo nuo 0,10 iki 12,0 nM) ir padermei būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-2 (EK₅₀ vertės buvo nuo 0,91 iki 2,63 nM).

Atsparumas

In vitro darunavirui atsparių virusų selekcija iš laukinio tipo ŽIV-1 vyko ilgai (> 3 metai). Atrinkti virusai negalėjo augti, kai darunaviro koncentracija buvo didesnė kaip 400 nmol. Šiomis sąlygomis selekcionuoti virusai, kurių jautrumas darunavirui buvo sumažėjęs (23-50 kartų), proteazės gene turėjo nuo 2 iki 4 pakeistų aminorūgščių. Sumažėjęs atsiradusių šiame selekcijos eksperimente virusų jautrumas darunavirui negali būti paaiškintas šių proteazės mutacijų atsiradimu.

In vivo su atsparumu darunavirui susijusios ŽIV-1 proteazių mutacijos (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L arba M, T74P, L76V, I84V ir L89V) buvo išskirtos klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo ARG negavę pacientai, metu, visi šie pacientai buvo gavę proteazių inhibitorių.

Sumažėjęs jautrumas emtricitabinui yra susijęs su M184V/I mutacijomis ŽIV-1 AT.

ŽIV-1 izoliatai, kurių jautrumas tenofovirui alafenamidui yra sumažėjęs, turi K65R mutaciją ŽIV-1 AT; taip pat trumpai pastebėta K70E mutacija ŽIV-1 AT. ŽIV-1 izoliatams su K65R mutacija būdingas šiek tiek sumažėjęs jautrumas abakavirui, emtricitabinui, tenofovirui ir lamivudinui.

Atsiradęs atsparumas ŽIV-1 sergantiems pirmiau negydytiems pacientams, kurių antivirusinis atsakas nuslopintas

Per 96 gydymo savaites 3 fazės tyrime TMC114FD2HTX3001 (AMBER) su pirmiau negydytais pacientais ir tyrime TMC114IFD3013 (EMERALD) su anksčiau gydytais pacientais, kurių antivirusinis atsakas nuslopintas, buvo atliekamas atsparumo tyrimas su mėginiais tų pacientų, kuriems pasireiškė protokole apibūdintas antivirusinio poveikio nepakankamumas (PAAVN) ir kuriems poveikio nepakankamumo metu ar vėliau buvo nustatyta ŽIV-1 RNR ≥ 400 kopijų/ml. 4 lentelėje pateikiamas Symtuza grupėse atsiradęs atsparumas. Atsparumo DRV, pirminės atsparumo proteazės inhibitoriui (PI) ar TDF/TAF mutacijos stebėta nebuvo.

4 lentelė: Tyrimų AMBER ir EMERALD metu atsiradęs atsparumas (96 savaitę)

Tyrimas	Gydymo grupė	Tiriamieji, n	Tiriamieji, kuriems yra	Tiriamieji, kuriems yra PAAVN, įvertinti dėl	Tiriamieji, kuriems atsirado ≥1 su atsparumu susijusi mutacija, n (%)
					Atvirkštinės transkriptazės

			PAAVN, n (%)	atsparumo, n (%)	Pirminės PI/DRV	TDF/ TAF	FTC
TMC114FD2HTX3001	Symtuza	362	15 (4,1)	9 (2,5)	0	0	1 (M184I/V) ^a
TMC114IFD3013	Symtuza	763	24 (3,1)	4 (0,5)	0	0	0
Viso 3 fazės tyrimuose	Symtuza	1,125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a 36 savaitę buvo pastebėta M184M/I/V, pasireiškiant fenotipiniam atsparumui FTC. Šiam pacientui atrankos metu buvo aptikta mutacija K103N, rodanti perduodamą atsparumą NNATI.

DRV = darunaviras; FTC = emtricitabinas; PAAVN = protokole apibūdintas antivirusinis nepakankamumas; PI = proteazių inhibitorius; ASM = su atsparumu susijusi mutacija; TDF = tenofoviro dizoproksilio fumaratas; TAF = tenofoviro alafenamidas.

Kryžminis atsparumas ŽIV-1 infekuotiems, dar negydytiems pacientams ir pacientams, kurių virusinis atsakas nuslopintas

Emtricitabinui atsparus virusas su M184V mutacija pasižymi kryžminiu rezistentiškumu lamivudinui, tačiau išlieka jautrus abakavirui, stavudinui, tenofovirui ir zidovudinui.

Klinikiniai duomenys

Pacientai, negydyti nuo ŽIV-1

3 fazės dvigubai koduotame tyrime TMC114FD2HTX3001 (AMBER) pirmiau negydyti pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti gauti arba Symtuza (N = 362), arba darunaviro ir kobicistato stabilios dozės derinį ir emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio fumarato (F/TDF) (N = 363) fiksuotų (pastovių) dozių derinį vieną kartą per parą. Antivirusinis atsakas buvo apibrėžiamas, kaip < 50 kopijų/ml, naudojant momentinio duomenų rinkimo algoritmą (žr. 5 lentelę).

Iš viso 725 pacientų amžiaus mediana buvo 34 metai (kitimo sritis: 18-71), 88,3 % pacientų buvo vyriškos lyties, 83,2 % baltodžiai, 11,1 % juodaodžiai, 1,5 % azijiečiai. Vidutinė pradinė ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje ir pradinio CD4+ ląstelių kiekio mediana buvo atitinkamai 4,48 log₁₀ kopijų/ml (standartinis nuokrypis, SN = 0,61) ir 453 x 10⁶ ląstelių/l (kitimo sritis 38 – 1 456 x 10⁶ ląstelių/l).

5 lentelė: Virusologinės baigtys 48 ir 96 savaitę AMBER tyrime (FDA momentinis duomenų rinkimas)			
	48 savaitė		96 savaitė*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
Antivirusinis atsakas, %			
ŽIV-1 RNR <50 kopijų/ml	91,4 %	88,4 %	85,1 %
Gydymo skirtumas ^a	2,7 (95 % PI: -1,6; 7,1)		-
Antivirusinio gydymo nepakankamumas^b	4,4 %	3,3 %	5,5 %
ŽIV-1 RNR ≥50 kopijų/ml	2,5 %	2,5 %	1,7 %
Antivirusinio gydymo nepakankamumas, dėl kurio gydymas buvo nutrauktas	0,3 %	0	1,4 % ^d
Nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl kitų priežasčių ir paskutinis esamas ŽIV-1 RNR buvo ≥ 50 kopijų/ml	1,7 %	0,8 %	2,5 %
Nėra virusologinių duomenų^c	4,1 %	8,3 %	9,4 %
Priežastys			
Nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamos reakcijos ar mirties	2,2 %	4,4 %	2,2 %
Nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitos priežasties ir paskutinis esamas ŽIV-1 RNR buvo < 50 kopijų/ml	1,1 %	2,5 %	5,8 %
Trūksta duomenų per laikotarpį, bet dalyvauja tyrime	0,8 %	1,4 %	1,4 %

Antivirusinis atsakas (ŽIV-1-RNR <50 kopijų/ml; momentinių duomenų analizė) pagal pogrupius, n/N (%)			
Amžius			
<50 metų	299/326 (91,7 %)	293/331 (88,5%)	276/326 (84,7 %)
≥50 metų	32/36 (88,9 %)	28/32 (87,5 %)	32/36 (88,9 %)
Lytis			
Vyriška	292/318 (91,8 %)	289/322 (89,8 %)	270/318 (84,9 %)
Moteriška	39/44 (88,6%)	32/41 (78,0 %)	38/44 (86,4 %)
Rasė			
Juodaodžiai	34/40 (85,0 %)	34/40 (85,0 %)	28/40 (70,0 %)
Nejuodaodžiai	281/305 (92,1 %)	275/309 (89,0 %)	266/305 (87,2 %)
Pradinė viremija			
≤100 000 kopijų/ml	278/303 (91,7 %)	265/293 (90,4 %)	260/303 (85,8 %)
>100 000 kopijų/ml	53/59 (89,8 %)	56/70 (80,0 %)	48/59 (81,4 %)
Pradinis CD4+ ląstelių kiekis			
<200 ląstelių/mm ³	16/22 (72,7 %)	25/29 (86,2 %)	16/22 (72,7 %)
≥200 ląstelių/mm ³	315/340 (92,6 %)	296/334 (88,6 %)	292/340 (85,9 %)
Vidutinis CD4+ ląstelių kiekio pokytis, palyginti su pradiniu	188,7	173,8	228,8

^a Remiantis pagal sluoksniuotąją imtį koreguotais MH testo, kai sluoksniuotės veiksniai yra ŽIV-1 RNR koncentracija (≤ 100 000 arba > 100 000 kopijų/ml) ir CD4+ ląstelių kiekis (< 200 arba ≥200 ląstelių/μl), duomenimis.

^b Įskaitant tiriamuosius, kurių ŽIV-1 RNR koncentracijos per 48/96 savaičių laikotarpį buvo ≥ 50 kopijų/ml, tiriamuosius, kurie pasitraukė nepasibaigus tyrimui dėl per mažo veiksmingumo arba neveiksmingumo per vieną iš tyrimo įvertinimų, tiriamieji, kurie pasitraukė nepasibaigus tyrimui dėl kitokių nei nepageidaujami reiškiniai (NR) priežasčių, mirties arba per mažo veiksmingumo ar neveiksmingumo ir pasitraukimo metu jų ŽIV-1 RNR koncentracijos buvo ≥ 50 kopijų/ml.

^c 48 savaičių laikotarpis: 295 diena – 378 diena; 96 savaičių laikotarpis: 631 diena – 714 diena.

^d Penki tiriamieji nutraukė dalyvavimą tyrime dėl, tyrimo vertinimo (gydytojo sprendimu), su veiksmingumu susijusių priežasčių, 3 iš kurių paskutinė išmatuota ŽIV-1 RNR koncentracija buvo <50 kopijų/ml.

* Palyginamojo vaistinio preparato duomenų iki 48 savaitės nėra.

Kaulų mineralų tankio rodmenų pokyčiai

3 fazės tyrimo TMC114FD2HTX3001, kuriame dalyvavo pirmiau negydyti pacientai, duomenimis, Symtuza nebuvo susijęs su kaulų mineralų tankio (KMT) sumažėjimu arba buvo susijęs su nedideliu sumažėjimu, palyginti su sumažėjimu gydant DRV/COBI+F/TDF, įvertinus pagal klubo (vidutinis mažiausiųjų kvadratų [angl. *least squares*, *LS*] procentinis pokytis: 0,17 %, palyginti su -2,69 %, $p < 0,001$) ir juosmeninės stuburo dalies (vidutinis *LS* procentinis pokytis: -0,68 %, palyginti su -2,38 %, $p = 0,004$) densitometrijos (angl. *Dual X-ray absorptometry*, *DXA*) analizės duomenis po 48 gydymo savaičių. Po 96 gydymo Symtuza savaičių procentinis klubo ir stuburo dalies KMT pokytis nuo tyrimo pradžios (95 % PI) atitinkamai buvo -0,26 (-0,96; 0,45) % ir -0,93 (-1,82; -0,05) %.

Inkstų funkcijos rodmenų pokyčiai

Tyrimų, kuriuose dalyvavo pirmiau negydyti pacientai, duomenimis, Symtuza buvo susijęs su mažesniu poveikiu *Cockcroft-Gault* metodu apskaičiuotam glomerulų filtracijos greičiui, palyginti su rodmenimis kontrolinėje grupėje (DRV/COBI+F/TDF).

Pacientai, jau gydyti nuo ŽIV-1

3 fazės tyrimo TMC114IFD3013 (EMERALD) metu buvo įvertintas Symtuza veiksmingumas ŽIV-1 užsikrėtusiems pacientams, kurių viremija yra nuslopinta (ŽIV-1 RNR koncentracija mažesnė kaip 50 kopijų/ml). Pacientų viremija buvo nuslopinta ne trumpiau kaip 2 mėnesius ir per metus iki įtraukimo į tyrimą viremijos padidėjimas virš 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml nebuvo išmatuotas daugiau kaip vieną kartą. Pacientams buvo leista dalyvauti tyrime, jeigu pirmiau jau buvo pasireiškęs antivirusinis neveiksmingumas gydant pagal ARG planą, pagal kurį nėra vartojamas darunaviras. Pacientai neturėjo antivirusinio neveiksmingumo gydant pagal planą, pagal kurį yra vartojamas darunaviras, istorijos ir, jeigu buvo prieinami istoriniai genotipavimo duomenys, neturėjo su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų. Pacientai buvo gydyti pagal pastovų ARG planą (ne trumpiau kaip 6 mėnesius), pagal kurį buvo vartojamas sustiprintas proteazės inhibitorius [arba darunaviras vieną kartą per parą, arba atazanaviras (abiem atvejais sustiprinti ritonaviru ar kobicistatu) arba lopinaviras kartu su ritonaviru] derinyje su emtricitabinu ir TDF. Jų gydymas buvo pakeistas į

Symtuza (N = 763) arba jie toliau buvo gydyti pagal ankstesnio gydymo planą (N = 378) (atsitiktinė imtis 2:1).

Pacientų amžiaus mediana buvo 46 metai (kitimo sritis: 19-78), 82 % buvo vyriškos lyties, 75,5 % - baltodžiai, 20,9 % - juodaodžiai ir 2,3 % - azijiečiai. Pradinio CD4⁺ ląstelių kiekio mediana buvo 628 x 10⁶ ląstelių/mm³ (kitimo sritis 111-1 921 x 10⁶ ląstelių /mm³). Antivirusinis atsakas tyrime EMERALD 48 ir 96 savaitę pateikiamas 6 lentelėje.

6 lentelė: Antivirusinis atsakas 48 ir 96 savaitę EMERALD tyrime			
	48 savaitė		96 savaitė*
	Symtuza N = 763	bPI+F/TDF N = 378	Symtuza N = 763
Kaupiamasis protokole apibūdintas virusologinis atkrytis ^a , %			
Protokole apibūdinto atkryčio dažnis	2,5 %	2,1 %	3,1 %
(95 % PI) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Proporcijų skirtumas	0,4 (95 % PI: -1,5; 2,2)		-
FDA momentinio duomenų rinkimo baigtys			
ŽIV-1 RNR <50 kopijų/ml	94,9 %	93,7 %	90,7 %
Antivirusinio gydymo nepakankamumas ^c	0,8 %	0,5 %	1,2 %
Gydymo skirtumas ^d	0,3 (95 % PI: -0,7; 1,2)		-
ŽIV-1 RNR ≥50 kopijų/ml	0,5 %	0,5 %	0,7 % ^f
Antivirusinio gydymo nepakankamumas, dėl kurio gydymas buvo nutrauktas	0	0	0
Antivirusinio gydymo nepakankamumas - nutraukus tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių paskutinis esamas ŽIV-1 RNR buvo ≥ 50 kopijų/ml	0,3 %	0	0,5 %
Nėra virusologijos duomenų ^e	4,3 %	5,8 %	8,1 %
Priežastys			
Nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų ar mirties	1,4 %	1,1 %	2,4 %
Nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių	2,5 %	4,2 %	5,0 %
Nėra duomenų per laikotarpį, bet dalyvauja tyrime	0,4 %	0,5 %	0,8 %
Kaupiamasis protokole apibūdintas virusologinis atkrytis pagal pogrupius, %			
Amžius			
<50 metų	13/507 (2,6 %)	7/252 (2,8 %)	18/507 (3,6 %)
≥50 metų	6/256 (2,3 %)	1/126 (0,8 %)	6/256 (2,3 %)
Lytis			
Vyriška	14/623 (2,2 %)	7/313 (2,2 %)	20/623 (3,2 %)
Moteriška	5/140 (3,6 %)	1/65 (1,5 %)	4/140 (2,9 %)
Rasė			
Juodaodžiai	6/155 (3,9 %)	1/82 (1,2 %)	7/155 (4,5 %)
Nejuodaodžiai	13/597 (2,2 %)	7/293 (2,4 %)	17/597 (2,8 %)
Pirmiau pasireiškęs ARG neveiksmingumas			
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 kartus iš eilės ŽIV-1 RNR koncentracijos yra ≥ 50 kopijų/ml arba pasitraukimo iš tyrimo atveju, arba 48-ąją/96-ąją savaitę dėl bet kurios priežasties, (vienartinė) ŽIV-1 RNR koncentracija yra ≥ 50 kopijų/ml, kaip pradinė (įskaitant).

^b Dvipusis tikslusis *Clopper-Pearson* kriterijus, 95 % PI.

^c Įskaitant tiriamuosius, kurių ŽIV-1 RNR koncentracijos per 48/96 savaitių laikotarpį buvo ≥ 50 kopijų/ml, tiriamuosius, kurie pasitraukė nepasibaigus tyrimui dėl per mažo veiksmingumo arba neveiksmingumo per vieną iš tyrėjo įvertinimų, tiriamieji, kurie pasitraukė nepasibaigus tyrimui dėl kitokių nei nepageidaujami reiškiniai (NR) priežasčių, mirties arba per mažo veiksmingumo ar neveiksmingumo ir pasitraukimo metu jų ŽIV-1 RNR koncentracijos buvo ≥ 50 kopijų/ml.

^d Remiantis pagal sustiprinimą PI atsitiktinės atrankos metu koreguotais MH testo duomenimis (atazanaviras (ATV) kartu su ritonaviru (rtv) arba COBI, DRV kartu su rtv arba COBI, lopinaviras (LPV) kartu su rtv).

^e 48 savaitių laikotarpis: 295 diena – 378 diena; 96 savaitių laikotarpis: 631 diena – 714 diena.

^f 96-ąją savaitę šiems tiriamiesiems buvo stebėtas toliau pateiktos virusinio krūvio reikšmės: 54 kopijos/ml, 78 kopijos/ml, 111 kopijų/ml, 152 kopijos/ml ir 210 kopijų/ml.

* Palyginamojo vaistinio preparato duomenų iki 48 savaitės nėra.

Vaikų populiacija

Symtuza vartojimas ARG negavusiems pacientams paaugliams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 40 kg, yra patvirtinti dviejų tyrimų (TMC114-C230 ir GS-US-292-0106), kuriuose dalyvavo ŽIV-1 užsikrėtę vaikų populiacijos pacientai, duomenimis. Norėdami gauti daugiau informacijos, žr. darunaviro ir emtricitabino / tenofoviro alafenamido preparatų skyrimo informaciniuose dokumentuose.

Buvo atliktas atviras 2 fazės tyrimas (TMC114-C230), kurio metu buvo įvertinta darunaviro, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, farmakokinetinės savybės, saugumas, toleravimas ir veiksmingumas 12-ai ARG negavusių ŽIV-1 užsikrėtusių vaikų populiacijos pacientų nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 40 kg. Šie pacientai vartojo 800 mg/100 mg darunaviro / ritonaviro dozę vieną kartą per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Antivirusinis atsakas buvo apibūdintas ne mažesniu kaip $1,0 \log_{10}$ ŽIV-1 RNR koncentracijų plazmoje sumažėjimu, palyginti su buvusiomis prieš tyrimą (žr 7 lentelę).

7 lentelė: Virusologinės baigtys 48-ąją savaitę ARG nepatyrusiems paaugliams (TLOVR algoritmas)	
TMC114-C230	
Baigtys 48-ąją savaitę	Darunaviras / ritonaviras (N = 12)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	83,3 % (10)
CD4+ pokyčio, palyginti su pradiniu rodmeniu, mediana procentais	14
CD4+ ląstelių kiekio pokyčio vidurkis, palyginti su pradiniu rodmeniu ^b	221
$\geq 1,0 \log_{10}$ virusų kiekio plazmoje sumažėjimas, palyginti su pradiniu rodmeniu	100 %

^a Praleistų duomenų įtraukimas pagal TLOVR algoritmą.

^b Nebaigusio tyrimo duomenys įtraukiami kaip pacientų, kuriems gydymas buvo neveiksmingas: tyrimą anksčiau numatyto laiko nutraukusių pacientų duomenys įrašomi kaip pokytis, lygus 0.

Remiantis tyrimo GS-US-292-0106 duomenimis, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido veiksmingumas, saugumas ir farmakokinetinės savybės buvo įvertinti atviro tyrimo, kuriame dalyvavo 50 ŽIV-1 užsikrėtusių, pirmiau negydytų pacientų paauglių, vartojusių emtricitabino ir tenofoviro alafenamido (10 mg) kartu su elvitegraviru ir kobicistatu kaip fiksuotos dozės derinio tabletes, metu. Pacientų amžiaus mediana buvo 15 metų (kitimo sritis: 12-17), 56 % pacientų buvo moteriškos lyties, 12 % azijiečių, 88 % juodaodžių. Pradedant tyrimą, ŽIV-1 RNR plazmoje mediana buvo $4,7 \log_{10}$ kopijų/ml, CD4+ ląstelių kiekio mediana buvo 456 ląstelės/mm³ (kitimo sritis: 95-1110), CD4+ % mediana buvo 23 % (kitimo sritis: 7-45 %). Apskritai, 22 % pacientų pradinės ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje buvo didesnės kaip 100 000 kopijų/ml. Remiantis 48-osios savaitės duomenimis, 92 % (46 iš 50) buvo pasiektos mažesnės už 50 kopijų/ml ŽIV-1 RNR koncentracijos, o tai rodo panašų atsaką į stebėtą negydytų ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusiųjų tyrimuose. Vidutinis CD4+ ląstelių kiekio padidėjimas 48-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu, buvo 224 ląstelės/mm³. Atsiradusio atsparumo E/C/F/TAF (elvitegraviras / kobicistatas / emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas) 48-ąją savaitę nenustatyta.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Symtuza tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ŽIV-1 infekcijai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Visų veikliųjų medžiagų, esančių Symtuza sudėtyje, biologinis prieinamumas buvo panašus į nustatytą vartojant kartu atskirų 800 mg darunaviro, 150 mg kobicistato ir 200/10 mg emtricitabino / tenofoviro alafenamido vaistinių preparatų. Sveikiems savanoriams, pavalgiusiems riebaus maisto, išgėrus vieną dozę, buvo įrodytas bioekvivalentiškumas (N = 96).

Absorbcija

Vienkartinės vien darunaviro 600 mg dozės absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 37 % ir o geriamos kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą padidėja apytikriai iki 82 %. Absoliutus emtricitabino 200 mg kapsulių biologinis prieinamumas buvo 93 %.

Sveikiems savanoriams išgėrus Symtuza, visos veikliosios medžiagos yra greitai absorbuojamos. Didžiausios darunaviro, kobicistato, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido koncentracijos plazmoje buvo pasiektos atitinkamai praėjus 4,00, 4,00, 2,00 ir 1,50 valandoms po dozės išgėrimo. Symtuza sudedamųjų dalių biologinis prieinamumas nepakito per burną vartojant padalintą tabletę lyginant su praryjama nepadalyta.

Išgėrus Symtuza nevalgius, darunaviro ir kobicistato ekspozicijos yra atitinkamai 30-45 % ir 16-29 % mažesnės nei pavartojus vaistinio preparato po valgio. Emtricitabino C_{max} buvo 1,26 karto didesnės vaistinių preparatų vartojant nevalgius, o plotas po koncentracijos kitimo laike kreivę (AUC) buvo panašus ir nevalgius, ir po valgio. Tenofoviro alafenamido C_{max} buvo 1,82 karto didesnės vaistinių preparatų vartojant nevalgius, o AUC buvo 20 % mažesnės arba panašios vaistinių preparatų vartojant nevalgius, palyginti su rodmenimis po valgio. Symtuza tabletes reikia gerti valgant. Maisto tipas neveikia Symtuza ekspozicijos.

Pasiskirstymas

Darunaviras

Apie 95 % darunaviro jungiasi su plazmos baltymais, daugiausia su plazmos alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu.

Suleidus į veną vien darunaviro pasiskirstymo tūris buvo $88,1 \pm 59,0$ l (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis), ir padidėjo iki $131 \pm 49,9$ l (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis) kartu pavartojus 100 mg ritonaviro 2 kartus per parą.

Kobicistatas

97-98 % kobicistato jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų, vidutinis koncentracijos plazmoje ir kraujyje koeficientas buvo 2.

Emtricitabinas

In vitro prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia < 4 % emtricitabino ir prisijungimas intervale 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$ nepriklauso nuo vaisto koncentracijos. Esant didžiausiai koncentracijai plazmoje vidutinis koncentracijos plazmoje ir kraujyje koeficientas buvo maždaug 1,0, o vidutinis koncentracijos spermoje ir plazmoje koeficientas buvo maždaug 4,0.

Tenofoviras alafenamidas

In vitro prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia $< 0,7$ % tenofoviro ir prisijungimas intervale 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$ nepriklauso nuo vaisto koncentracijos. *Ex vivo*, tiriant klinikinių tyrimų metu paimtus mėginius, prie žmogaus plazmos baltymų prisijungė maždaug 80 % tenofoviro alafenamido.

Biotransformacija

Darunaviras

In vitro eksperimentai su žmogaus kepenų mikrosomomis (ŽKM) rodo, kad daugiausia vyksta darunaviro oksidacinis metabolizmas. Darunavirą žymiu mastu metabolizuoja kepenų CYP sistema, beveik išimtinai izofermentas CYP3A4. A [^{14}C] darunaviro tyrimas su sveikais savanoriais parodė, kad didžiąją plazmos radioaktyvumo dalį po vienkartinės 400/100 mg darunaviro ir ritonaviro dozės lėmė pradinė veiklioji medžiaga. Žmogaus organizme aptikti ne mažiau kaip 3 darunaviro oksidaciniai metabolitai; visų jų aktyvumas buvo bent 10 kartų silpnesnis negu darunaviro aktyvumas prieš laukinio tipo ŽIV.

Kobicistatas

Kobicistatas metabolizuojamas CYP3A (daugiausia) ir CYP2D6 (nedaug) sąlygojamos oksidacijos būdu ir nėra gliukuronizuojamas. Išgėrus [^{14}C] kobicistato, 99 % cirkuliuojančio radioaktyvumo

plazmoje reprezentavo nepakitęs kobicistatas. Šlapime ir išmatose aptikti nedideli metabolitų kiekiai, jie nepersidėdė prie kobicistato sukeliama CYP3A slopinimo.

Emtricitabinas

In vitro tyrimai rodo, kad emtricitabinas nėra žmogaus CYP fermentų inhibitorius. Išgėrus [¹⁴C]-emtricitabino, visa emtricitabino dozė buvo pašalinta su šlapimu (maždaug 86 % dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų dozės buvo pašalinta su šlapimu trijų spėjamų metabolitų pavidalu. Emtricitabino biotransformacija apima tiolio grupės oksidaciją iki 3'-sulfoksido diastereomerų (maždaug 9 % dozės) ir konjugaciją su gliukurono rūgštimi, susidarant 2'-O-gliukuronidui (maždaug 4 % dozės). Kitų metabolitų nepavyko aptikti.

Tenofoviras alafenamidas

Metabolizmas yra pagrindinis tenofoviro alafenamido eliminacijos kelias žmonėms, jis sudaro > 80 % išgertos dozės. *In vitro* tyrimai parodė, kad tenofovirą alafenamidą į tenofovirą (pagrindinį metabolitą) metabolizuoja katapsinas A periferinio kraujo vieno branduolio ląstelėse (angl. PBMC) (įskaitant limfocitus ir kitas ŽIV taikinio ląsteles) bei makrofaguose, taip pat karboksilesterazė-1 hepatocituose. *In vivo* tenofoviras alafenamidas hidrolizuojamas ląstelėse ir susidaro tenofoviras (pagrindinis metabolitas), kuris fosforilinamas į veiklųjį metabolitą tenofoviro difosfatą.

In vitro tenofoviro alafenamido CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6 nemetabolizuoja. Tenofovirą alafenamidą minimaliai metabolizuoja CYP3A4. Vartojant kartu su vidutinio stiprumo bandomuoju CYP3A induktoriumi efavirenzu, tenofoviro alafenamido ekspozicija reikšmingai nepakito. Po tenofoviro alafenamido vartojimo [¹⁴C]-radioaktyvumas plazmoje buvo priklausomas nuo laiko, pirmąsias kelias valandas daugiausiai aptikta tenofoviro alafenamido, likusiu laikotarpiu – šlapimo rūgštis.

Eliminacija

Darunaviras

Po 400/100 mg [¹⁴C] darunaviro ir ritonaviro dozės pavartojimo apie 79,5 % ir 13,9 % suvartotos [¹⁴C] darunaviro dozės buvo randama atitinkamai išmatose ir šlapime. Nepakitusio darunaviro išmatose ir šlapime buvo atitinkamai 41,2 % ir 7,7 % suvartotos dozės.

Į veną suleisto vien darunaviro (150 mg) ir pavartoto su nedidele ritonaviro doze (100 mg) klirensas buvo atitinkamai 32,8 l/val. ir 5,9 l/val. Darunaviro vidutinis pusinės eliminacijos periodas, pavartojus Symtuza, yra 5,5 valandos.

Kobicistatas

Išgėrus [¹⁴C] kobicistato, atitinkamai 86 % ir 8,2 % dozės buvo pašalinta su išmatomis ir šlapimu. Pavartojus Symtuza, kobicistato vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas plazmoje yra 3,6 valandos.

Emtricitabinas

Emtricitabinas visų pirma šalinamas per inkstus, visa dozė pašalinama su šlapimu (maždaug 86 % vartotos dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų emtricitabino dozės randama šlapime trijų metabolitų pavidalu. Sisteminis vidutinis emtricitabino klirensas yra 307 ml/min. Išgėrus Symtuza, emtricitabino pusinės eliminacijos laiko mediana yra 17,2 valandos.

Tenofoviras alafenamidas

Tenofoviras alafenamidas daugiausiai pašalinamas po metabolizavimo į tenofovirą. Tenofoviro alafenamido vidutinis pusinės eliminacijos periodas plazmoje trunka 0,3 valandos, kai vartojama Symtuza. Tenofoviras iš organizmo šalinamas pro inkstus, vykstant glomerulų filtracijai ir aktyviai sekrecijai kanalėliuose. Tenofoviro vidutinis pusinės eliminacijos periodas plazmoje trunka maždaug 32 valandas. Nepakitusio tenofoviro alafenamido šalinimas pro inkstus yra nežymus, su šlapimu pašalinta < 1 % dozės. Farmakologiškai aktyvaus metabolito tenofoviro difosfato pusinės eliminacijos laikas periferinio kraujo vieno branduolio ląstelėse (angl. PBMC) yra 150-180 valandų.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Symtuza farmakokinetika vaikų ir paauglių organizme netirta. Tačiau yra farmakokinetinių duomenų atskiroms Symtuza sudėtinėms dalims, rodančių, jog 800 mg darunaviro, 150 mg kobicistato, 200 mg emtricitabino ir 10 mg tenofoviro alafenamido dozių ekspozicijos tiek suaugusiems, tiek vyresniems kaip 12 metų paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, yra panašios.

Senyvi pacientai

FK informacija apie Symtuza ir apie atskiras jos sudedamąsias dalis senyviems (≥ 65 metų) pacientams yra nedidelė.

ŽIV infekuotų pacientų ($n = 12$, ≥ 65 metų) populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, darunaviro farmakokinetika nelabai priklauso nuo amžiaus (nuo 18 iki 75 metų) (žr. 4.4 skyrių). Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų, susijusių su amžiumi, kobicistatui, emtricitabinui ar tenofovirui alafenamidui ≤ 65 metų amžiaus grupėje nenustatyta.

Lytis

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, ŽIV-1 infekuotų moterų organizme darunaviro ekspozicija buvo šiek tiek didesnė (16,8 %), palyginti su vyrų. Šis skirtumas nėra kliniškai svarbus.

Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų, susijusių su lytimi, kobicistatui, emtricitabinui ar tenofovirui alafenamidui nenustatyta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Symtuza netirtas pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas. Yra farmakokinetinių duomenų apie Symtuza (atskiras) sudėtinės dalis.

Darunaviras

[^{14}C] darunaviro ir ritonaviro masės balanso tyrimo duomenimis, apie 7,7 % suvartoto darunaviro išsiskiria su šlapimu nepakitusiu pavidalu.

Nors darunaviras nebuvo tirtas pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys parodė, kad darunaviro farmakokinetika nebuvo labai pakitusi, kai ŽIV infekuotų pacientų inkstų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi (apskaičiuotasis kreatinino klirensas pagal *Cockcroft-Gault* 30-60 ml/min., $n = 20$) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kobicistatas

Buvo atliktas kobicistato farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo ŽIV-1 neinfekuoti tiriamieji, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl, apskaičiuotas pagal *Cockcroft-Gault*, mažesnis kaip 30 ml/min). Reikšmingų kobicistato farmakokinetikos skirtumų tarp tiriamųjų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir sveikų tiriamųjų nenustatyta; tai atitiko mažą kobicistato inkstų klirensą.

Emtricitabinas

Vidutinė sisteminė emtricitabino ekspozicija buvo didesnė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, (apskaičiuotas pagal *Cockcroft-Gault* KrKl < 30 ml/min.) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$), nei tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija buvo normali (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$).

Tenofoviras alafenamidas

Tiriant tenofoviro alafenamidą jokių kliniškai reikšmingų tenofoviro alafenamido ar tenofoviro farmakokinetikos skirtumų tarp sveikų tiriamųjų ir pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotas pagal *Cockcroft-Gault* KrKl > 15 ml/min., bet < 30 ml/min.), nenustatyta. Farmakokinetikos duomenų apie tenofoviro vartojimą pacientams, kuriems apskaičiuotas pagal *Cockcroft-Gault* KrKl < 15 ml/min., nėra.

Sutrikusi kepenų funkcija

Symtuza netirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Yra farmakokinetinių duomenų apie Symtuza (atskiras) sudėtinės dalis.

Darunaviras

Darunavirą daugiausia metabolizuoja ir šalina kepenys. Kartotinių vaistinio preparato dozių tyrime skiriant darunavirą / ritonavirą (600/100 mg) derinį du kartus per parą nustatyta, kad bendros darunavirą koncentracijos plazmoje rodikliai pacientų, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*, $n = 8$) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*, $n = 8$) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buvo panašūs į sveikų žmonių rodiklius, tačiau nesusijungusio darunavirą koncentracijos plazmoje rodikliai pacientų, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buvo atitinkamai apytiksliai 55 % ir 100 % didesni. Klinikinė šio padidėjimo reikšmė nėra žinoma. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikis darunavirą farmakokinetikai neištirtas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kobicistatas

Kobicistatas daugiausia metabolizuojamas ir pašalinamas per kepenis. Buvo atliktas kobicistato farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo ŽIV-1 neinfekuoti tiriamieji, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*). Kliniškai reikšmingų kobicistato farmakokinetikos skirtumų tarp tiriamųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir sveikų tiriamųjų nenustatyta. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės pagal *Child-Pugh*) įtaka kobicistato farmakokinetikai neištirta.

Emtricitabinas

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, emtricitabino farmakokinetika neištirta, tačiau emtricitabinas kepenų fermentų metabolizuojamas nereikšmingai, todėl kepenų funkcijos sutrikimo įtaka turėtų būti nedidelė.

Tenofoviras alafenamidas

Kliniškai reikšmingų tenofoviro farmakokinetikos pokyčių pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nepastebėta. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės pagal *Child-Pugh*) įtaka tenofoviro alafenamido farmakokinetikai neištirta.

Hepatito B ir (arba) hepatito C viruso koinfekcija

Klinikinių tyrimų farmakokinetikos duomenų, siekiant nustatyti hepatito B ir (arba) C viruso infekcijos poveikio darunavirą, kobicistato, emtricitabino ar tenofoviro alafenamido farmakokinetikai, nepakanka (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Gydymas 800/150 mg darunavirą / kobicistato deriniu kartą per parą nėštumo metu lėmė mažą darunavirą ekspoziciją (žr. 8 lentelę). Moterims, vartojančioms darunavirą / kobicistato derinį antrojo nėštumo trimestro metu, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunavirą C_{max} , $AUC_{24 \text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 49 %, 56 % ir 92 % mažesni, palyginus su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunavirą C_{max} , $AUC_{24 \text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 37 %, 50 % ir 89 % mažesni, palyginus su rodmenimis po gimdymo. Neprijungusio darunavirą frakcija taip pat smarkiai sumažėjo, įskaitant C_{max} sumažėjimą maždaug 90 %. Pagrindinė šių mažų ekspozicijų priežastis – pastebimas kobicistato ekspozicijos sumažėjimas dėl su nėštumu susijusio fermento indukcijos (žr. toliau).

8 lentelė

Bendrojo darunaviro farmakokinetiniai rodmenys vartojant 800/150 mg darunaviro/kobicistato derinio dozę vieną kartą per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo planą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo darunaviro farmakokinetika (vidutinis rodmuo ± SN)	Antrasis nėštumo trimestras (n=7)	Trečiasis nėštumo trimestras (n=6)	Pogimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
$AUC_{24\text{ val.}}$, ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Kobicistato ekspozicija buvo mažesnė nėštumo metu, galimai lemianti sumažėjusį darunaviro sustiprinantį poveikį. Antrojo nėštumo trimestro metu kobicistato C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai mažesni 50 %, 63 % ir 83 %, lyginant su rodmenimis po gimdymo. Trečiojo nėštumo trimestro metu kobicistato C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai mažesni 27 %, 49 % ir 83 %, lyginant su rodmenimis po gimdymo.

Farmakokinetinių emtricitabino ir tenofoviro alafenamido duomenų nėštumo metu nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Darunaviras

Iprastų darunaviro farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Darunaviras nedaro poveikio vaisingumui ar ankstyvajam embriono vystymuisi bei teratogeninio poveikio, esant mažesniems ekspozicijos lygiams negu vartojant rekomenduojamas kliniškes dozes žmogui.

Jaunoms žiurkėms, kurios laikotarpiu iki 23 - 26 paros (atitinka mažiau kaip 2 žmogaus gyvenimo metus) gaudavo darunaviro, buvo stebimas padidėjęs krintamumas, o kai kuriems gyvūnams kartu su traukuliais. Šie duomenys buvo priskirti kepenų fermentų ir hematoencefalinio barjero nebrandumui. Kadangi neaišku, kada susiformuoja hematoencefalinis barjeras ir pradeda gamintis kepenų fermentai žmogaus organizme, Symtuza jaunesniems kaip 3 metų vaikams vartoti negalima.

Kobicistatas

Iprastų kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo bei toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Toksinio poveikio žiurkių ir triušių vystymuisi tyrimai teratogeninio poveikio neparodė. Žiurkių vaisiaus stuburo ir krūtinės segmento kaulėjimo pokyčiai nustatyti duodant dozę, sukėlusią reikšmingą toksinį poveikį patelei.

Ex vivo triušių tyrimai ir *in vivo* šunų tyrimai rodo, kad kobicistatas gali nedaug pailginti QT ir gali šiek tiek pailginti PR intervalą bei susilpninti kairiojo skilvelio funkciją, esant mažiausiai 10 kartų ekspoziciją žmogui viršijančioms vidutinėms koncentracijoms, duodant rekomenduojamą 150 mg paros dozę.

Ilgalaikiai su žiurkėmis atlikti kobicistato kancerogeniškumo tyrimai parodė šiai rūšiai būdingą galimą navikų atsiradimą; žmonėms šis poveikis laikomas nereikšmingu. Ilgalaikiai su pelėmis atlikti kancerogeniškumo tyrimai galimo kancerogeniškumo neparodė.

Emtricitabinas

Iprastų emtricitabino farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Pelėms ir žiurkėms nustatytas mažas galimas emtricitabino kancerogeniškumas.

Tenofovirus alafenamidas

Su žiurkėmis ir šunimis atlikti ikiklinikiniai tenofoviro alafenamido tyrimai parodė didžiausią toksinį poveikį kaulams ir inkstams, kaip pagrindiniams organams taikiniams. Toksinis poveikis kaulams pasireiškė sumažėjusiu kaulų mineralų tankiu žiurkėms ir šunims, esant mažiausiai keturis kartus didesnei tenofoviro ekspozicijai už tikėtiną ekspoziciją po Symtuza vartojimo. Šunų akyse nustatyta minimali histiocitų infiltracija, kai tenofoviro alafenamido ir tenofoviro ekspozicija atitinkamai apytiksliai 15 ir 40 kartų viršijo tikėtiną ekspoziciją pavartojus Symtuza.

Įprasti genotoksiškumo tyrimai mutageninio ar klastogeninio tenofoviro alafenamido poveikio nerodo.

Kadangi žiurkėms ir pelėms tenofoviro ekspozicija po tenofoviro alafenamido davimo yra mažesnė nei duodant tenofoviro dizoproksilio, buvo atliekami tik tenofoviro dizoproksilio kancerogeniškumo tyrimai bei perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimas žiurkėms. Įprastų galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui neparodė. Su žiurkėmis ir triušiais atliktais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais jokie poveikio poravimuisi, vaisingumui, vaikingumui ar vaisiui nenustatyta. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimą, duodant toksines patelės dozes, buvo nustatyta, kad tenofovirus dizoproksilis sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas

Mikrokristalinė celiuliozė

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės plėvelė

Makrogolis 4000

Polivinilo alkoholis, iš dalies hidrolizuotas

Talkas

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Pirmą kartą atidarius – 6 savaitės.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje su buteliuke esančiu sausikliu, kad tabletės būtų apsaugotos nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Išimtas iš gamintojo talpyklės tabletes galima laikyti iki 7 parų ir, jeigu per šį laiką jos nesuvartojamos, tabletes reikia išmesti. Tablečių, kurios buvo išimtos iš gamintojo talpyklės, negalima dėti atgal talpyklę.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas, didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, kuriame yra silicio gelio sausiklis (esantis atskirame paketėlyje ar dėžutėje), užsuktas vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu su pirmojo atidarymo plomba.

Kiekviename buteliuke yra 30 tablečių.

Kartono dėžutėje yra vienas buteliukas arba trys buteliukai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1225/001 - 30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/17/1225/002 - 90 plėvele dengtų tablečių (3 x 30)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2017 m. rugsėjo 21 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2022 m. gegužės 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateikiamas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
darunavirum/cobicistatam/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mg darunaviro (etanolato pavidalu), 150 mg kobicistato, 200 mg emtricitabino ir 10 mg tenofoviro alafenamido (fumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukuose yra po 30 tablečių)

Buteliukai neparduodami atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Pirmą kartą atidarius buteliuką, negalima vartoti ilgiau kaip 6 savaites.

Atidarymo data: _____

Išmetimo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Išimtas iš gamintojo talpyklės tabletės galima laikyti iki 7 parų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1225/001 - 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1225/002 - 90 plėvele dengtų tablečių (3 x 30)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

symtuza

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mg darunaviro (etanolato pavidalu), 150 mg kobicistato, 200 mg emtricitabino ir 10 mg tenofoviro alafenamido (fumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukuose yra po 30 tablečių)
Buteliukai neparduodami atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Išimtas iš gamintojo talpyklės tabletės galima laikyti iki 7 parų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1225/001 - 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1225/002 - 90 plėvele dengtų tablečių (3 x 30)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

darunaviras / kobicistatas / emtricitabinas / tenofoviras alafenamidas (*darunavirum / cobicistatum / emtricitabinum / tenofovirum alafenamidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Symtuza ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Symtuza
3. Kaip vartoti Symtuza
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Symtuza
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Symtuza ir kam jis vartojamas

Symtuza yra antiretrovirusinis vaistas, vartojamas gydyti nuo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijos. Jis vartojamas suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kg. Symtuza sudėtyje yra veikliųjų medžiagų:

- darunaviro, vaisto, skirto gydyti nuo ŽIV, žinomo, kaip proteazės inhibitorius;
- kobicistato, darunaviro sustiprintojo (stipriklio);
- emtricitabino, vaisto, skirto gydyti nuo ŽIV, žinomo, kaip nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius
- tenofoviro alafenamido, vaisto, skirto gydyti nuo ŽIV, žinomo, kaip nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius.

Symtuza sumažins ŽIV-1 kiekį Jūsų organizme ir tai pagerins Jūsų imuninę sistemą (natūralią Jūsų organizmo gynybą) ir sumažins ligų, susijusių su ŽIV infekcija, išsivystymo riziką, bet Symtuza nuo ŽIV infekcijos neišgydo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Symtuza

Symtuza vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) darunavirui, kobicistatui, emtricitabinui, tenofovirui alafenamidui arba bet kuriai pagalbinei Symtuza medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate **sunkia kepenų liga**. Jeigu Jums reikia informacijos apie Jūsų kepenų ligos sunkumą, kreipkitės į savo gydytoją. Tokiais atvejais gali prireikti atlikti papildomus tyrimus.

Pasakykite gydytojui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate, įskaitant per burną vartojamus, inhaliuojamus, leidžiamus ar tepamus ant odos.

Nevartokite Symtuza su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, prašykite gydytojo pakeisti jį kitu.

Vaistas	Šio vaisto vartojimo tikslas
<i>Alfuzozinas</i>	gydoma nuo padidėjusios priešinės liaukos
<i>Amjodaronas, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas arba ranolazinas</i>	gydoma nuo tam tikrų širdies sutrikimų, pvz., nenormalaus širdies ritmo
<i>Karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas</i>	traukuliams išvengti
<i>Kolchicinas</i> (jeigu yra inkstų ar kepenų veiklos sutrikimų)	gydoma nuo podagros
<i>Lopinaviro / ritonaviro derinys</i>	gydyti nuo ŽIV skirtas vaistas
<i>Rifampicinas</i>	gydoma nuo kai kurių infekcijų, pvz., nuo tuberkuliozės
<i>Pimozidas, lurazidonas, kvetiapienas arba sertindolas</i>	gydoma nuo psichikos sutrikimų
<i>Skalsių alkaloidai, pvz., ergotaminas, dihidroergotaminas, ergometrinas ir metilergonovinas</i>	gydoma nuo migreninių galvos skausmų
<i>Jonažolės preparatai (Hypericum perforatum)</i>	vaistažolių preparatas, kuris vartojamas gydyti nuo depresijos
<i>Elbasviras / grazopreviras</i>	hepatito C infekcijai gydyti
<i>Lovastatinas, simvastatinas ir lomitapidas</i>	mažina cholesterolio koncentraciją
<i>Triazolamas arba midazolamas</i> (vartojamas per burną)	padedą užmigti ir (arba) slopina nerimą
<i>Sildenafilis</i>	gydoma nuo širdies ir plaučių sutrikimo, vadinamas plautine arterine hipertenzija. Sildenafilis vartojamas ir dėl kitų priežasčių. Žr. skyrių „Kiti vaistai ir Symtuza“
<i>Avanafilis</i>	gydoma nuo erekcijos sutrikimų
<i>Tikagreloras</i>	padedą sumažinti trombocitų kaupimąsi, gydant pacientus, kuriems yra buvęs širdies priepuolis
<i>Naloksegolas</i>	gydomas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas
<i>Dapoksetinas</i>	gydoma priešlaikinė ejakuliacija
<i>Domperidonas</i>	gydomas pykinimas ir vėmimas

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Symtuza.

Asmenys, vartojantys Symtuza, vis tiek gali susirgti kitomis infekcijomis ar kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV infekcija. Būtina palaikyti pastovų ryšį su savo gydytoju.

Žmonėms, vartojantiems Symtuza, gali atsirasti odos išbėrimas. Nedažnai išbėrimas gali tapti sunkiu ar gyvybei pavojingu. Kai atsiranda išbėrimas, prašome kreiptis į gydytoją.

Inkstų sutrikimai Jums gali pasireikšti vartojant Symtuza ilgą laiką.

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Symtuza. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų būklė susijusi su žemiau išvardytais dalykais.

- Jeigu esate sirgęs **kepenų ligomis**, įskaitant hepatito B ar C infekciją. Prieš sprendamas, ar galite vartoti Symtuza, gydytojas įvertins Jūsų kepenų ligos sunkumą.
- Jeigu Jums yra **hepatito B** infekcija, nutraukus Symtuza vartojimą gali pablogėti kepenų ligos. Todėl svarbu nenutraukti Symtuza vartojimo, prieš tai nepasitarus su gydytoju.
- Jeigu esate **sirgęs inkstų liga** arba tyrimai prieš gydymą arba jo metu parodė **inkstų funkcijos sutrikimus**. Prieš pradėdamas gydymą ir gydymo Symtuza metu gydytojas gali skirti kraujo tyrimus inkstų funkcijai stebėti. Jūsų gydytojas atidžiai įvertins, ar Symtuza yra tinkamas Jums vaistas.
- Jei sergate **diabetu**. Symtuza gali didinti cukraus kiekį kraujyje.
- Jei pastebite bet kokių **infekcijos simptomų** (pvz., limfmazgių patinimą ir karščiavimą). Kai kuriems pacientams, kuriems ŽIV infekcija yra progresavusi ir yra buvę neįprastų infekcijų dėl

nusilpusios imuninės sistemos (oportunistinių infekcijų), netrukus po to, kai pradedama gydyti nuo ŽIV, gali atsirasti uždegimo požymių ir simptomų dėl anksčiau buvusių infekcijų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, įgalinančio organizmą kovoti su infekcija, kuri galėjo nepasireikšti jokiais aiškiais simptomais.

- Jeigu pastebite tokių simptomų, kaip raumenų silpnumas, silpnumas, prasidedantis nuo plaštakų ir pėdų bei plintantis į liemenį, palpitacijos, drebulys arba padidėjęs aktyvumas, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją. Pradėjus vartoti vaistų nuo ŽIV infekcijos, dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako be oportunistinių infekcijų Jums taip pat gali atsirasti ir **autoimuninių sutrikimų** (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.
- Jei sergate **hemofilija**. Symtuza gali padidinti kraujavimo pavojų.
- Jeigu esate **alergiškas sulfonamidams** (vaistams tam tikroms infekcijoms gydyti).
- Jeigu pastebite bet kokių **kaulų ir raumenų sutrikimų**. Kai kuriems pacientams, vartojantiems vaistų nuo ŽIV, gali išsivystyti kaulų liga, vadinama osteonekroze (kaulo pažeidimas dėl sutrikusio kaulų aprūpinimo krauju). Tai labiau tikėtina dėl ilgalaikio gydymo nuo ŽIV, sunkesnio imuninės sistemos pažeidimo, antsvorio ar nuo alkoholio arba vaistų, vadinamų kortikosteroidais, vartojimo. Osteonekrozė pasireiškia sąnarių sustingimu, skausmais, diegliais (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėjusiais judesiais. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų, praneškite savo gydytojui.

Senyviems pacientams

Symtuza buvo skirtas tik ribotam 65 metų ar vyresnių pacientų skaičiui. Jeigu priklausote šiai amžiaus grupei, pasitarkite su gydytoju, ar Jūs galite vartoti Symtuzą.

Vaikams ir paaugliams

Symtuza negalima vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams, ar sveriantiems mažiau nei 40 kg, kadangi šio vaisto vartojimas vaikams, jaunesniems kaip 12 metų, netirtas.

Kiti vaistai ir Symtuza

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Yra keletas vaistų, kurių **negalima vartoti kartu** su Symtuzą. Jie yra išvardyti anksčiau pastraipoje „**Nevartokite Symtuzą su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų**“.

Symtuza negali būti vartojamas kartu su kitu antivirusiniu vaistu, kurio sudėtyje yra sustiprintojo arba su kitu antivirusiniu vaistu, kuris reikalauja sustiprinimo. Kai kuriais atvejais gali tekti keisti kai kurių kitų vaistų dozes. Visada pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų nuo ŽIV, ir laikykitės jo nurodymų dėl vaistų, kurie gali būti vartojami kartu.

Taip pat Symtuza negalima vartoti su vaistais, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio (pvz., fumarato, fosfato ar sukcinato pavidalu), lamivudino ar adefoviro dipivoksilio, ar vaistų, kuriuos reikia sustiprinti ritonaviru ar kobicistatu.

Symtuza poveikis gali susilpnėti, jei vartojate kurio nors iš toliau išvardytų vaistų. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *bozentano* (gydoma nuo aukšto kraujo spaudimo plaučių kraujagyslėse);
- *deksametazono* (injekcinio) (kortikosteroidas);
- *rifapentino, rifabutino* (gydoma nuo bakterinių infekcijų);
- *okskarbazepino* (traukulių profilaktikai).

Jei vartojate Symtuzą, gali pakisti kitų vaistų poveikis ir Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *amlodipino, diltiazemo, dizopiramido, felodipino, flekainido, meksiletino, nikardipino, nifedipino, propafenono, lidokaino, verapamilio* (vaistų nuo širdies ligų), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis;

- *bozentano* (gydyti nuo aukšto kraujo spaudimo plaučių kraujagyslėse);
- *apiksabano, dabigatrano eteksilato, edoksabano, rivaroksabano, varfarino, klopido grelio* (vaistų, mažinančių kraujo krešėjimą), nes gali pasikeisti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis;
- *klonazepamo* (nuo priepuolių);
- hormoninių kontraceptikų, kurių sudėtyje yra *estrogeno*, ir pakaitinę hormonų terapiją. Symtuza gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl, norint išvengti nėštumo, rekomenduojama naudoti nehormoninius kontracepcijos metodus;
- *etinilestradiolio / drospirenono*. Symtuza gali didinti drospirenono sukkelto kalio koncentracijos padidėjimo riziką;
- *kortikosteroidų, įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną*. Šie vaistai vartojami alergijoms, astmai, uždegiminėms žarnų ligoms, uždegiminėms odos, akių, sąnarių bei raumenų ir kitoms uždegiminėms ligoms gydyti. Šie vaistai dažniausiai vartojami per burną, inhaliuojami, leidžiami injekcijos būdu arba tepami ant odos. Jeigu gydymas negali būti pakeistas kitais vaistais, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireiškia kortikosteroidų šalutinis poveikis;
- *buprenorfino ar naloksono, metadono* (vaistų, kuriais gydoma priklausomybė nuo opioidų);
- *salmeterolio* (vaisto nuo astmos);
- *artemetero ir lumefantrino* (vaistų derinio gydyti nuo maliarijos);
- *dazatinibo, irinotekano, nilotinibo, vinblastino, vinkristino* (vaistų gydyti nuo vėžio);
- *sildenafilio, tadalafilio, vardenafilio* (gydyti nuo erekcijos sutrikimų arba širdies ir plaučių sutrikimo, vadinamo plautine arterine hipertenzija);
- *glekapreviro / pibrentasviro* (gydyti nuo hepatito C virusinės infekcijos);
- *fentanilio, oksikodono, tramadolio* (gydyti nuo skausmo);
- *fezoterodino, solifenacino* (urologiniams sutrikimams gydyti).

Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus ir gali prireikti keisti kitų vaistų dozes, nes vartojant jų kartu, gali kisti jų arba Symtuza gydymasis ar šalutinis poveikis. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *dabigatrano eteksilato, edoksabano, varfarino* (vaistų, mažinančių kraujo krešėjimą);
- *alfentanilio* (injekcinio, stipraus ir trumpai veikiančio nuskausminamojo vaisto, kuris vartojamas chirurginių procedūrų metu);
- *karvedilolio, metoprololio, timololio* (nuo širdies ligų);
- *digoksino* (vaisto nuo tam tikrų širdies sutrikimų);
- *klaritromicino* (antibiotiko);
- *klotrimazolo, flukonazolo, izavukonazolo, itraconazolo, pozakonazolo* (gydyti nuo grybelių sukeltų infekcijų). *Vorikonazolo* galima vartoti tik po medicininio ištyrimo;
- *atorvastatino, fluvastatino, pitavastatino, pravastatino, rozuvastatino* (cholesterolio kiekiui mažinti). Gali padidėti raumenų pažeidimo rizika. Jūsų gydytojas įvertins, kuris cholesterolio mažinimo režimas labiausiai Jums tinka;
- *rifabutino* (vaisto nuo bakterijų sukeltų infekcijų);
- *tadalafilio, sildenafilio, vardenafilio* (vaistų nuo erekcijos sutrikimo arba padidėjusio kraujospūdžio plaučių kraujagyslėse);
- *amitriptilino, dezipramino, imipramino, nortriptilino, paroksetino, sertralino, trazodono* (vaistų gydyti nuo depresijos ir nerimo);
- *perfenazino, risperidono, tioridazino* (vaistų nuo psichikos ligų);
- *ciklosporino, everolimuzo, takrolimuzo, sirolimuzo* (imuninei sistemai slopinti), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis.
- *kolchicino* (nuo podagros). Jeigu sergate inkstų arba kepenų ligomis, žr. skyrių „**Nevartokite Symtuza su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų**“;
- *buspirono, klorazepato, diazepamo, estazolamo, flurazepamo, zolpidemo, injekcinio midazolamo* (vaistų gydyti nuo miego sutrikimo arba nerimo);
- *metformino* (gydyti nuo 2 tipo diabeto).

Tai nėra išsamus vaistų sąrašas. Pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui apie **visus** vaistus, kurių vartojate.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti, nedelsdama pasakykite gydytojui. Symtuza nėštumo metu moterims vartoti negalima.

Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, moterims, jeigu jos vartoja Symtuza, žindyti neturėtų.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV užsikrėtusioms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Symtuza gali sukelti svaigulį. Mechanizmų valdyti ar vairuoti negalima, jeigu pavartojus Symtuza juntamas svaigulys.

Symtuza sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Symtuza

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė suaugusiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems mažiausiai 40 kg, yra viena tabletė kiekvieną dieną, vartojama su maistu.

Turite vartoti Symtuza kiekvieną dieną kartu **su maistu**. 30 minučių prieš Symtuza vartojimą turite pavalgyti ar užkąsti. Kokį maistą valgyti, nėra svarbu.

- Tabletę reikia praryti visą, jos negalima smulkinti. Tabletę galima vartoti užsigeriant gėrimu, pvz., vandeniu, pienu ar bet koku kitu gėrimu. Vartokite Symtuza maždaug tuo pačiu metu kiekvieną dieną.

Vaikų sunkiai atidaromo dangtelio nuėmimas



Plastiko buteliukas yra su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu, kurį reikia atsukti taip:

- Paspauskite užsukamąjį plastiko dangtelį ir sukite jį prieš laikrodžio rodyklę.
- Nuimkite atsuktą dangtelį.

Ką daryti pavartojus per didelę Symtuza dozę

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių. Pasiimkite su savimi tablečių buteliuką, kad galėtumėte parodyti, ką suvartojote.

Pamiršus pavartoti Symtuza

Svarbu nepraleisti Symtuza dozės.

Jeigu praleidote dozę ir:

- **pastebėjote ne vėliau kaip po 12 valandų** nuo įprasto Symtuza vartojimo laiko, pamirštą tabletę nedelsiant išgerkite su maistu. Kitą dozę vartokite įprastu laiku.
- **pastebėjote praėjus 12 valandų ar vėliau** nuo įprasto Symtuza vartojimo laiko, tuomet praleistos dozės nebevartokite ir kitą dozę vartokite su maistu įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu vėmėte praėjus mažiau kaip valandai nuo Symtuza pavartojimo, reikia kuo greičiau suvartoti kitą Symtuza dozę su maistu. Jeigu vėmėte praėjus daugiau kaip 1 valandai po Symtuza pavartojimo, Jums nereikia varoti kitos Symtuza dozės iki įprasto kitos dozės vartojimo laiko.

Jeigu nesate tikri, kaip elgtis praleidus dozę ar esant vėmimui, susisieki su savo gydytoju.

Nenustokite vartoti Symtuza nepasitarę su gydytoju

Vaistai nuo ŽIV infekcijos gali padėti Jums geriau jaustis. Net pasijutę geriau, nesiliaukite vartoję Symtuza. Pirmiau pasitarkite su gydytoju.

Kai Jūsų turimos Symtuza atsargos baigiasi, gaukite daugiau vaistų iš gydytojo ar vaistininko. Tai labai svarbu, nes viruso kiekis gali pradėti didėti, net jei vaisto vartojimas buvo nutrauktas trumpam laikui. Tuomet ligą gali būti sunkiau gydyti.

Jeigu Jums yra ir ŽIV infekcija, ir hepatitas B, labai svarbu nenutraukti Symtuza vartojimo, prieš tai nepasitarus su gydytoju. Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, praėjus keliems mėnesiams po gydymo Symtuza nutraukimo. Kai kuriems pacientams, sergantiems smarkiai pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukimas gali sukelti hepatito pablogėjimą, kuris gali būti gyvybei pavojingas. **Nedelsiant pasakykite gydytojui**, jeigu nutraukus gydymą Jums pasireiškė nauji ar neįprasti simptomai, ypač su hepatito B infekcija susiję simptomai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia bet kuris nurodytas šalutinis poveikis, apie tai pasakykite gydytojui.

Buvo pranešta apie kepenų sutrikimus, kurie kartais gali būti sunkūs. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš Jums pradėdant vartoti Symtuza. Jeigu Jums yra lėtinė hepatito B ar C infekcija, Jūsų gydytojas turės Jums dažniau atlikti kraujo tyrimus, nes gali padidėti kepenų sutrikimų atsiradimo rizika. Pasakykite gydytojui apie kepenų sutrikimų požymius ir simptomus. Tai gali būti odos ar akių baltymo pageltimas, tamsus (arbatos spalvos) šlapimas, blyški išmatų spalva, pykinimas, vėmimas, apetito nebuvimas arba skausmas, diegliai arba skausmas ir diskomfortas dešinėje pusėje žemiau šonkaulių.

Odos išbėrimas gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 pacientų, vartojusių Symtuza. Nors dauguma išbėrimų yra nesunkūs ir tęsiant gydymą po kurio laiko išnyksta, kartais išbėrimas gali būti sunkus ar pavojingas gyvybei. Jeigu atsirado išbėrimas, svarbu pasitarti su gydytoju. Gydytojas Jums patars, kaip malšinti simptomus ir ar nutraukti gydymą Symtuza.

Kitas sunkus šalutinis poveikis, pastebėtas rečiau kaip 1 iš 10 pacientų, buvo diabetas, padidėjęs riebalų kiekis kraujyje ir infekcijos simptomai. Apie kasos uždegimą (pankreatitą) buvo pranešta rečiau kaip 1 iš 100 pacientų.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- išbėrimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija);
- alerginės reakcijos, kaip niežtinčios pūklės (dilgėlinė), niežulys;
- sumažėjęs apetitas (anoreksija);
- nenormalūs sapnai;

- vėmimas, pilvo skausmas ar patinimas, virškinimo sutrikimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte (pilvo pūtimas);
- kraujo biocheminių tyrimų rezultatų nukrypimai, pvz., kai kurių inkstų tyrimų. Gydytojas Jums tai paaiškins;
- svaigulys;
- sąnarių skausmas;
- raumenų skausmas, raumenų spazmai ar silpnumas;
- silpnumas;
- nuovargis;
- šleikštulys (pykinimas).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sunkus odos ir kitų audinių patinimas (dažniausiai lūpų arba akių);
- infekcijos arba autoimuninių sutrikimų simptomai (imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas);
- krūtų padidėjimas;
- osteonekrozė (kaulo pažeidimas dėl sutrikusio kaulų aprūpinimo krauju);
- kraujo biocheminių tyrimų rezultatų nukrypimai, pvz., kai kurių kasos tyrimų. Gydytojas Jums tai paaiškins.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- reakcija, vadinama DRESS (sunkus bėrimas, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, nuovargiu, veido ar limfmazgių patinimu, eozinofilų [baltųjų kraujo ląstelių rūšis] kiekio padidėjimu, poveikiu kepenims, inkstams ir plaučiams);
- stiprus išbėrimas su pūslelėmis ir odos lupimusi, ypač apie burną, nosį, akis ir lytinius organus (Stivenso–Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas).
- Darunaviro kristalai inkstuose, sukeliantys inkstų ligą.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): išbėrimas gali tapti sunkiu ar gyvybei pavojingu:

- išbėrimas su pūslelėmis ir odos lupimusi didesnėje kūno dalyje;
- raudonas išbėrimas su mažais pūlių pripildytais guzais, kurie gali išplisti visame kūne, kartais su karščiavimu.

Kai kuris šalutinis poveikis būdingas vaistams, panašiams į Symtuza, skirtiems gydyti nuo ŽIV. Tai yra:

- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje ir pasunkėjęs diabetas;
- raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs;
- imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas. Kai kuriems pacientams, kuriems ŽIV infekcija (AIDS) yra progresavusi ir yra buvę oportunistinių infekcijų (neįprastų infekcijų dėl susilpnėjusios imuninės sistemos), netrukus po to, kai pradėdama gydyti ŽIV, įskaitant Symtuza, gali atsirasti uždegimo požymių ir simptomų dėl anksčiau buvusių infekcijų. Pradėjus vartoti vaistų ŽIV infekcijai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums taip pat gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Jeigu pastebėsite bet kuriuos iš šių simptomų, pasakykite gydytojui.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti svoris ir riebalų bei gliukozės kiekis kraujyje. Tai iš dalies susiję su pagerėjusia sveikata ir gyvenimo būdu, o lipidų kiekis kraujyje kartais susijęs su pačiais gydyti nuo ŽIV vartojamais vaistais. Jūsų gydytojas patikrins, ar neatsirado šių pokyčių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Symtuza

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“/„EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pirmą kartą atidarius buteliuką, šio vaisto negalima vartoti ilgiau nei 6 savaites.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. **Buteliuką laikyti sandariai uždarytą.** Išimtas iš gamintojo talpyklės tabletės galima laikyti iki 7 parų ir, jeigu per šį laiką jos nesuvartojamos, tabletes reikia išmesti. Tablečių, kurios buvo išimtos iš gamintojo talpyklės, negalima dėti atgal talpyklę.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Symtuza sudėtis

Veikliosios medžiagos yra darunaviras, kobicistatas, emtricitabinas ir tenofoviras alafenamidas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra 800 mg darunaviro (etanolato pavidalu), 150 mg kobicistato, 200 mg emtricitabino ir 10 mg tenofoviro alafenamido (fumarato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra

Tabletės branduolys:

Tabletės branduolio sudėtyje yra kroskarmeliozės natrio druskos, magnio stearato, mikrokristalinės celiuliozės ir bevandenio koloidinio silicio dioksido (žr. 2 skyriuje „Symtuza sudėtyje yra natrio“).

Plėvelė:

Plėvelės sudėtyje yra polietilenglikolio (makrogolio), iš dalies hidrolizuoto polivinilo alkoholio, talko, titano dioksido (E171) ir geltonojo geležies oksido (E172).

Symtuza išvaizda ir kiekis pakuotėje

Geltona ar geltonai ruda kapsulės formos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „8121“, o kitoje – „JG“.

Symtuza tiekiamas buteliukais, kuriuose yra 30 tablečių (su silicio gelio sausikliu, kurį būtina laikyti buteliuke, kad šis padėtų apsaugoti tabletes). Silicio gelio sausiklis yra atskirame paketėlyje arba dėžutėje, jo praryti negalima.

Symtuza tabletės tiekiamos pakuotėse, kuriose dėžutėje yra vienas buteliukas arba trys buteliukai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>