

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg ta' darunavir (bħala ethanolate), 150 mg ta' cobicistat, 200 mg ta' emtricitabine, u 10 mg ta' tenofovir alafenamide (bħala fumarate).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola ta' lewn isfar sa isfar fil-kannella f'għamla ta' kapsula ta' 22 mm x 11 mm, imnaqqxa b'“8121” fuq naħa waħda u “JG” fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Symtuza huwa indikat għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza umana tat-tip 1 (HIV-1, human immunodeficiency virus type 1) f'adulti u adolexxenti (li għandhom 12-il sena u aktar b'piż tal-gisem ta' mill-inqas 40 kg).

Ittestjar ġenotipiku għandu jiggwida l-użu ta' Symtuza (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni b'HIV-1.

Pożoloġija

L-iskeda tad-doża rrakkomandata fl-adulti u fl-adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar, li jiżnu mill-inqas 40 kg, hija pillola waħda li tittiehed darba kuljum mal-ikel.

Pazjenti li qatt ma kienu ħadu Terapija Antiretrovirali (ART, Antiretroviral Therapy) qabel

L-iskeda tad-doża rrakkomandata hija pillola waħda miksija b'rita ta' Symtuza li tittiehed darba kuljum mal-ikel.

Pazjenti li kienu ħadu ART qabel

Pillola waħda miksija b'rita ta' Symtuza li tittiehed darba kuljum mal-ikel tista' tintuża f'pazjenti li kellhom esponiment preċedenti għal prodotti mediċinali antiretrovirali iżda mingħajr mutazzjonijiet ta' reżistenza assoċjati ma' darunavir (DRV-RAMs)* u li għandhom < 100 000 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1 fil-plażma u għadd ta' ≥ 100 ċellula $\times 10^6/L$ ta' ċelluli CD4⁺ (ara sezzjoni 5.1).

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

Pariri dwar doži maqbuża

Jekk doża ta' Symtuza tinqabeż fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li fih is-soltu tittiehed, il-pazjenti għandu jingħatalhom parir jiehdu d-doża ta' Symtuza ordana lilhom mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk id-doża maqbuża tiġi nnutata wara 12-il siegħa mill-ħin li fih is-soltu tittiehed, hija m'għandhiex tittiehed u l-pazjent għandu jkompli bl-iskeda tal-għoti tad-doži bħas-soltu.

F'każ li pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ha l-prodott mediċinali, għandha tittiehed doża oħra ta' Symtuza mal-ikel mill-aktar fis possibbli. Jekk pazjent jirremetti aktar minn siegħa wara

li jkun ha l-prodott mediċinali, il-pazjent m'għandux bżonn jieħu doża oħra ta' Symtuza sal-ħin regolari li jmiss tal-iskeda tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

F'din il-popolazzjoni hija disponibbli informazzjoni limitata, u, għalhekk, Symtuza għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Symtuza f'pazjenti b'indeboliment hafif (Klassi A ta' Child-Pugh) jew moderat (Klassi B ta' Child-Pugh) tal-fwied, madankollu, Symtuza għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti, minhabba li l-komponenti darunavir u cobicistat ta' Symtuza, jiġu mmetabolizzati permezz tas-sistema epatika.

Symtuza għadu ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh), għalhekk, Symtuza m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Symtuza f'pazjenti b'rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (eGFR, estimated glomerular filtration rate) ≥ 30 mL/min stmata skont il-formola ta' Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}).

Symtuza m'għandux jinbeda f'pazjenti b'eGFR_{CG} < 30 mL/min, minhabba li m'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-użu ta' Symtuza f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Symtuza għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'eGFR_{CG} li tinżel taħt 30 mL/min matul it-trattament (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Symtuza fit-tfal li għandhom minn 3 snin sa 11-il sena, jew li jiżnu anqas minn < 40 kg, għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Symtuza m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi li għandhom età inqas minn 3 snin minhabba tħassib dwar is-sigurtà (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

Tqala u wara t-twelid

It-trattament b'darunavir/cobicistat (tnejn mill-komponenti ta' Symtuza) waqt it-tqala jwassal għal esponiment baxx għal darunavir (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Għalhekk, it-terapija b'Symtuza m'għandhiex tinbeda waqt it-tqala, u nisa li johorġu tqal waqt it-terapija b'Symtuza għandhom jinqalbu għal skeda alternattiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Symtuza għandu jittiehed mill-halq, darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pillola m'għandhiex titgħaffeg.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh).

L-ġhoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A bhall-prodotti mediċinali mnizzla hawn taħt minhabba l-possibbiltà ta' telf tal-effett terapewtiku (ara sezzjoni 4.5):

- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir

- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)

L-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali bhall-prodotti mniżżla hawn taht minhabba l-possibbiltà ta' reazzjonijiet avversi serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5):

- alfuzosin
- amiodarone, dronedarone, ivabradine, quinidine, ranolazine
- colchicine meta jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u/jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.5)
- rifampicin
- derivat tal-ergot (eż. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- dapoxetine
- domperidone
- naloxegol
- pimozone, quetiapine, sertindole, lurasidone (ara sezzjoni 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam mogħtija mill-ħalq (dwar kawtela għal midazolam mogħti b'mod parenterali, ara sezzjoni 4.5)
- sildenafil – meta jintuża għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, avanafil
- simvastatin, lovastatin u lomitapide (ara sezzjoni 4.5)
- ticagrelor

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti li kienu ħadu ART qabel

Symtuza m'għandux jintuża f'pazjenti li kienu ħadu trattament qabel li għandhom mutazzjoni waħda jew aktar ta' DRV-RAMs (ara sezzjoni 5.1) jew li għandhom $\geq 100\,000$ kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1 jew għadd ta' < 100 ċellula $\times 10^6/L$ ta' ċelluli CD4+.

Tqala

It-trattament b'darunavir/cobicistat 800/150 mg matul it-tieni u t-tielet trimestru ntwera li jwassal għal esponiment baxx għal darunavir, bi tnaqqis ta' madwar 90% fil-livelli tas- C_{min} (ara sezzjoni 5.2). Livelli ta' cobicistat jonqsu u jistgħu ma' jippovdux rinforz suffiċjenti. It-tnaqqis sostanzjali fl-esponiment għal darunavir jista' jwassal għal falliment viroloġiku u żieda fir-riskju ta' trasmissjoni tal-infezzjoni tal-HIV mill-omm għat-tarbija. Għalhekk, it-terapija b'Symtuza m'għandhiex tinbeda waqt it-tqala, u nisa li joħorġu tqal waqt it-terapija b'Symtuza għandhom jinqalbu għal skeda alternattiva (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.6).

Pazjenti koinfettati bil-virus tal-HIV u tal-epatite B jew Ċ

Il-pazjenti b'epatite B jew Ċ kronika ttrattati b'terapija antiretrovirali qegħdin f'riskju akbar għal reazzjonijiet avversi severi tal-fwied li jistgħu jkunu fatali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Symtuza f'pazjenti koinfettati bil-virus tal-HIV-1 u tal-epatite Ċ (HCV, hepatitis C virus) ma għewx iddeterminati s'issa. Tenofovir alafenamide huwa attiv kontra l-virus tal-epatite B (HBV, hepatitis B virus).

F'każ ta' terapija antivirali konkomettanti għall-epatite Ċ, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rilevanti għal dawn il-prodotti mediċinali.

It-twaqqif tat-terapija b'Symtuza f'pazjenti koinfettati bl-HIV u bl-HBV jista' jkun assoċjat mal-aggravament sever u akut tal-epatite. Pazjenti koinfettati bl-HIV u bl-HBV li jwaqqfu Symtuza għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib kemm b'segwitu kliniku kif ukoll tal-laboratorju għal mill-inqas diversi xhur wara li jwaqqfu t-trattament. Jekk ikun xieraq, jista' jkun iġġustifikat li tinbeda terapija għall-epatite B. Mhuwiex irrakkomandat it-twaqqif tat-trattament f'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew b'ċirrozi, minhabba li taħrix tal-epatite wara t-trattament tista' twassal għal dikompens tal-fwied.

Symtuza m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir disoproxil (eż. fumarate, phosphate, jew succinate), lamivudine, jew adefovir dipivoxil li jintużaw għat-trattament ta' infezzjoni b'HBV.

Disfunzjoni mitokondrijali

Analogi tan-nukleosid u n-nukleotid intwerew *in vitro* u *in vivo* jikkawżaw grad varjabbli ta' hsara mitokondrijali. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għall-HIV u li kienu esposti għall-analogi tan-nukleosidi *in utero* u/jew wara t-twelid. L-effetti avversi ewlenin irrappurtati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropenija) u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejzimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss ikunu temporanji. Ġew irrappurtati xi disturbi newroloġiċi li dehru iktar tard (ipertonja, konvulżjoni, imġiba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi humiex temporanji jew permanenti. Kwalunkwe wild espost *in utero* għal analogi ta' nukleosid u nucleotid, anke tfal negattivi għall-HIV, għandhom jkollhom segwitu kliniku u tal-laboratorju u għandhom jiġu investigati b'mod komplut għal disfunzjoni mitokondrijali f'każ ta' sinjali jew sintomi rilevanti. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trasmissjoni tal-HIV mill-omm għat-tarbija.

Anzjani

Minhabba li hija disponibbli informazzjoni limitata dwar l-użu ta' Symtuza f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, għandu jkun hemm kawtela, li tirrifletti l-frekwenza akbar ta' funzjoni mnaqqsa tal-fwied u ta' mard jew terapija oħra konkonnittanti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Tossiċità tal-fwied

Epatite (eż. epatite akuta, epatite ċitolitika) ġiet irrappurtata b'darunavir/ritonavir. Matul l-iżvilupp tal-programm kliniku ta' darunavir/ritonavir (N = 3 063), l-epatite kienet irrappurtata f'0.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu terapija antiretrovirali kkombinata b'darunavir/ritonavir. Pazjenti li jkollhom disfunzjoni tal-fwied minn qabel, inkluż epatite B jew Ċ kronika, għandhom riskju akbar ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied inkluż reazzjonijiet avversi severi fil-fwied li jistgħu jkunu fatali. F'każ ta' terapija antivirali konkonnittanti għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni rilevanti ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Għandu jsir ittestjar xieraq tal-laboratorju qabel tinbeda t-terapija b'Symtuza u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati matul it-trattament. Żieda fil-monitoraġġ tal-AST/ALT għandu jitqies f'pazjenti li diġà għandhom epatite kronika, ċirrozi, jew f'pazjenti li jkollhom żidiet fil-livelli tat-transaminases qabel it-trattament, speċjalment matul id-diversi xhur tal-ewwel ta' trattament b'Symtuza.

Jekk ikun hemm xhieda ta' disfunzjoni tal-fwied ġdida jew li qed tmur għall-agħar (inkluż żieda sinifikanti b'mod kliniku tal-enzimi tal-fwied u/jew sintomi bħal għeja, anoreksja, nawsja, suffeja, awrina skura, sensittività fil-fwied, epatomegalija) f'pazjenti li jkunu qed jużaw Symtuza, għandu jitqies it-twaqqif temporanju jew għalkollox tat-trattament minnufih (ara sezzjoni 5.3).

Tossiċità fil-kliwi

Każijiet ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' indeboliment tal-kliwi, inklużi insuffiċjenza akuta tal-kliwi u tubulopatija prossimali tal-kliwi ġew irrappurtati bi prodotti li fihom tenofovir alafenamide. Ma tistax tiġi eskluża l-possibbiltà ta' riskju ta' tossiċità fil-kliwi li tiġi minn esponiment kroniku għal livelli baxxi ta' tenofovir mill-ġhoti ta' doži ta' tenofovir alafenamide (ara sezzjoni 5.3). Huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliwi tiġi evalwata fil-pazjenti kollha qabel, jew meta tinbeda t-terapija b'Symtuza u li tkun mmonitorjata wkoll waqt it-terapija fil-pazjenti kollha kif klinikament xieraq. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Symtuza f'pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliwi jew evidenza ta' tubulopatija renali prossimali.

Indeboliment tal-kliwi

Cobicistat intwera li jnaqqas l-istima tat-tneħħija tal-kreatinina minhabba inibizzjoni tas-sekrezzjoni tal-kreatinina mit-tubuli. Dan l-effett fuq il-kreatinina fis-serum, li jwassal għal tnaqqis fl-istima tat-tneħħija tal-kreatinina, għandu jitqies meta Symtuza jingħata lill-pazjenti, li fihom l-istima tat-tneħħija tal-kreatinina tintuża biex tiggwida aspetti tal-immaniġġjar kliniku tagħhom, inkluż l-aġġustament tad-doži ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien miegħu. Għal aktar informazzjoni ara s-Sommarju tal-Karattersistiċit tal-Prodott ta' cobicistat.

Pazjenti b'kundizzjonijiet koeżistenti

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Symtuza jew tal-komponenti tiegħu ma ġewx determinati f'pazjenti li diġà għandhom disturbi severi tal-fwied. Għalhekk Symtuza huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied. Minhabba ż-żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir mhux marbut fil-plażma, Symtuza għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment minn hafif sa moderat tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Pazjenti bl-emofilja

Kien hemm rapporti ta' żieda fil-fsada, inkluż ematomi spontanji fil-ġilda u emartroži f'pazjenti b'emofilja tat-tip A u B trattati b'PIs għall-HIV. F'xi pazjenti ngħata fattur VIII addizzjonali. F'aktar minn nofs il-każijiet irrappurtati, it-trattament b'PIs għall-HIV tkompla jew reġa' inbeda mill-ġdid jekk it-trattament kien twaqqaf. Gie ssuġġerit li dan kien kkawża tat-trattament, għalkemm il-mekkaniżmu ta' azzjoni għadu ma ġiex iċċarat. Għalhekk il-pazjenti li għandhom l-emofilja għandhom isiru konxji tal-possibbiltà ta' żieda fil-fsada.

Reazzjonijiet severi fil-ġilda

Matul l-iżvilupp tal-programm kliniku ta' darunavir/ritonavir (N = 3 063), kienu rrappurtati reazzjonijiet severi fil-ġilda, li jistgħu jsejtnu flimkien ma' deni u/jew żidiet fil-livelli tat-transaminases, f'0.4% tal-pazjenti. DRESS (Raxx mill-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) u sindrom ta' Stevens-Johnson ġew irrappurtati b'mod rari (< 0.1%), u waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq ġew irrappurtati nekroliżi tossika tal-epidermide u pustullozi eksantematuzi akuta mifruxa. Symtuza għandu jitwaqqaf immedjatament jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet severi fil-ġilda. Dawn jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, raxx sever jew raxx li jsejtnu flimkien ma' deni, telqa tal-ġisem, gheja, ugiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, feriti fil-ħalq, konguntivite, epatite u/jew eosinofilja.

Allerġija għal sulphonamide

Darunavir fih parti li hija sulphonamide. Symtuza għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti b'allerġija magħrufa għal sulphonamide.

Il-piż u parametri metabolici

Żieda fil-piż u fil-livelli tal-lipidi u l-glukożju fid-demm jistgħu jsejtnu waqt terapija antiretrovirali. Parti minn dawn il-bidliet tista' tkun marbuta mal-kontroll tal-marda u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'ċerti każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament, filwaqt li għaž-żieda fil-piż ma hemm l-ebda evidenza b'saħħitha li torbot dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u l-glukożju fid-demm għandha ssir referenza għal-linji gwida stabbiliti dwar it-trattament tal-HIV. Disturbi tal-lipidi għandhom jiġu mmaniġġjati kif xieraq b'mod kliniku.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija meqjusa li tkun ġeja minn hafna fatturi (inklużi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġhla tal-piż tal-ġisem), każijiet ta' osteonekrozi kienu rrappurtati b'mod partikolari f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV fi stadju avanzat u/jew esponiment fit-tul għal terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni (CART, combination antiretroviral therapy). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku jekk ikollhom wegħat u ugiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

Sindrom infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni (IRIS, Immune reconstitution inflammatory syndrome)

F'pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'CART, gie rrappurtat IRIS. F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien meta jinbeda CART, tista' ssejtnu reazzjoni infjammatorja għall-patoġeni opportunistici asintomatiċi jew residwali u tikkawża kundizzjonijiet klinici serji, jew tiggrava s-sintomi. B'mod tipiku, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel ftit ġimghat jew ftit xhur minn meta jinbeda CART. Eżempji rilevanti huma retinite b'citomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali mifruxa u/jew fokali u pulmonite kkawżati minn *Pneumocystis jirovecii* (li qabel kien magħruf bħala *Pneumocystis carinii*). Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u

għandu jinbada t-trattament meta jkun meħtieġ. Barra dan, għet osservata r-riattivazzjoni ta' erpete simplex u erpete zoster fi provi kliniċi b'darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' IRIS; madankollu, iż-żmien irrappurtat għall-bidu tagħhom hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur minn meta jinbada t-trattament (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti li jirċievu Symtuza jew kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra jistgħu jkomplu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni tal-HIV, u għalhekk għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobba li għandhom esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'mard assoċjat mal-HIV.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

L-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Symtuza huwa indikat biex jintuża bħala skeda kompluta għat-trattament ta' infezzjoni b'HIV-1 u m'għandux jingħata ma' prodotti antivirali oħra (ara sezzjoni 4.5). Symtuza m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jeħtieġu titjib b'ritonavir jew cobicistat. Symtuza m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir disoproxil (bħala fumarate, phosphate jew succinate), lamivudine, jew adefovir dipivoxil li jintużaw għat-trattament ta' infezzjoni b'HBV.

Popolazzjoni pedjatrika

Symtuza m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi li għandhom età inqas minn 3 snin (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettqu l-ebda provi ta' interazzjoni fejn intuża Symtuza. Interazzjonijiet li ġew identifikati fi studji bil-komponenti individwali ta' Symtuza i.e. b'darunavir (flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir), cobicistat, emtricitabine jew tenofovir alafenamide, jiddeterminaw l-interazzjonijiet li jistgħu jseħħu b'Symtuza.

Darunavir u cobicistat

Darunavir huwa inibitur ta' CYP3A, inibitur dgħajjef ta' CYP2D6 u inibitur ta' P-gp. Cobicistat huwa inibitur ta' CYP3A abbażi tal-mekkanizmu, u inibitur dgħajjef ta' CYP2D6. Cobicistat jinibixxi t-trasportaturi glikoproteina p (P-gp, p-glycoprotein), BCRP, MATE1, OATP1B1 u OATP1B3. Cobicistat mhuwiex mistenni li jinibixxi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 jew CYP2C19. Cobicistat mhuwiex mistenni li jinduċi CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, jew P-gp (MDR1).

L-ghoti ta' Symtuza flimkien ma' prodotti mediċinali metabolizzati primarjament minn CYP3A jew trasportati minn P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 u OATP1B3 jista' jwassal għal żieda fl-esponiment sistemiku ta' dawn il-prodotti mediċinali, li jista' jżid jew idewwem l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi tagħhom (ara sezzjoni 4.3 jew it-tabella hawn taħt).

Symtuza m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma dipendenti ħafna minn CYP3A għat-tneħħija tagħhom u li żieda fl-esponiment sistemiku tagħhom tkun assoċjata ma' avvenimenti serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (indiċi terapewtiċi ristretti).

L-ghoti ta' Symtuza flimkien ma' prodotti mediċinali li għandhom metabolit(i) attiv(i) imsawwar(ra) minn CYP3A jista' jwassal għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' dan(dawn) il-metabolit(i) attiv(i) fil-plażma, bil-possibbiltà li jwassal għal telf tal-effett terapewtiku tagħhom. Dawn l-interazzjonijiet huma deskritti fit-tabella ta' interazzjoni taħt.

Darunavir u cobicistat huma metabolizzati permezz ta' CYP3A. Prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' CYP3A jkunu mistennija li jżidu t-tneħħija ta' darunavir u cobicistat, li jwassal għal konċentrazzjonijiet aktar baxxi ta' darunavir u cobicistat fil-plażma (eż. efavirenz, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, rifampicin, rifapentine, rifabutin, St. John's Wort) (ara sezzjoni 4.3 u t-tabella ta' interazzjoni hawn taht).

L-ghoti ta' Symtuza flimkien ma' prodotti mediċinali ohra li jinibixxu CYP3A jista' jnaqqas it-tneħħija ta' darunavir u cobicistat u jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u cobicistat fil-plażma (eż. antifungali azoles bħal clotrimazole). Dawn l-interazzjonijiet huma deskritti fit-tabella ta' interazzjoni hawn taht.

F'kuntrast ma' ritonavir, cobicistat mhuwiex induttur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1. Jekk issir bidla minn ritonavir li jservi bħala sustanza li tkabbar l-effett farmakologiku għal din l-iskeda b'cobicistat, hija meħtieġa kawtela matul l-ewwel ġimagħtejn ta' trattament b'Symtuza, b'mod partikolari jekk id-dożi ta' kwalunkwe prodotti mediċinali mogħtija flimkien miegħu kienu ġew titrati jew aġġustati waqt l-użu ta' ritonavir.

Emtricitabine

Studji *in vitro* u studji farmakokinetiċi kliniċi dwar interazzjoni wrew li l-possibbiltà ta' interazzjonijiet medjati minn CYP li jinvolvu emtricitabine ma' prodotti mediċinali oħrajn hija baxxa.

Emtricitabine ma inibixxiex ir-reazzjoni ta' glukuronidazzjoni ta' sustrat ta' UGT mhux speċifiku *in vitro*. L-ghoti ta' emtricitabine flimkien ma' prodotti mediċinali li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni attiva mit-tubuli jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' emtricitabine, u/jew tal-prodott mediċinali mogħti flimkien miegħu. Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' emtricitabine.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide jiġi ttrasportat mill-glikoproteina P (P-gp, P-glycoprotein) u mill-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein). Prodotti mediċinali li jaffettwaw l-attività ta' P-gp u BCRP b'mod qawwi, jistgħu jwasslu għal bidliet fl-assorbiment ta' tenofovir alafenamide. Prodotti mediċinali li jikkagunaw l-attività ta' P-gp (eż., rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital) huma mistennija li jnaqqsu l-assorbiment ta' tenofovir alafenamide, li jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' tenofovir alafenamide u l-iżvilupp ta' reżistenza. L-ghoti ta' tenofovir alafenamide flimkien ma' prodotti mediċinali ohra li jinibixxu P-gp (eż., cobicistat, ritonavir, ciclosporin) huma mistennija li jżidu l-assorbiment u l-konċentrazzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-plażma. Mhuwiex magħruf jekk l-ghoti ta' tenofovir alafenamide u inibituri ta' xanthine oxidase (eż. febuxostat) iżidx l-esponiment sistemiku għal tenofovir.

Tenofovir alafenamide mhuwiex inibitur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 *in vitro*. Huwa mhuwiex inibitur ta' CYP3A4 *in vivo*. Tenofovir alafenamide huwa sustrat għal OATP1B1 u OATP1B3 *in vitro*. Id-distribuzzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-ġisem tista' tiġi affettwata mill-attività ta' OATP1B1 u OATP1B3.

Tabella ta' interazzjoni

Interazzjonijiet mistennija bejn Symtuza u prodotti mediċinali li jistgħu jingħataw flimkien miegħu huma elenkati f'Tabella 1 taht u huma bbażati fuq studji li saru bil-komponenti ta' Symtuza, bħala sustanzi individwali jew ikkombinati, jew huma interazzjonijiet li huwa possibbli li jseħħu.

Provi ta' interazzjoni bil-komponenti ta' Symtuza saru biss fl-adulti.

Il-profil ta' interazzjoni ta' darunavir jiddependi fuq jekk jintużax ritonavir jew cobicistat bħala sustanza li ttejjeb l-effett farmakokinetiku; għalhekk, jista' jkun hemm rakkomandazzjonijiet differenti dwar l-użu ta' darunavir flimkien ma' mediċini ohra. Irreferi għall-informazzjoni dwar kif għandu jiġi ordnat darunavir għal aktar taġħrif.

Il-lista t'hawn taht ta' eżempji ta' interazzjonijiet mhijiex komprensiva u għalhekk it-tikketta ta' kull prodott mediċinali li jittiehed flimkien ma' Symtuza għandha tiġi kkonsultata għal informazzjoni marbuta mar-rotta ta' metabolizmu, is-sensiela ta' reazzjonijiet ta' interazzjoni, riskji possibbli, u azzjonijiet speċifiċi li għandhom jittiehdu dwar l-ghoti tagħhom flimkien.

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn il-komponenti individwali ta' Symtuza u prodotti mediċinali oħra		
INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET DWAR ID-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OĦRA		
Eżempji ta' prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' Symtuza
ANTAGONISTI TAL-ADRENORICETTURI ALPHA		
Alfuzozin	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' alfuzozin (inibizzjoni ta' CYP3A4)	L-użu ta' Symtuza flimkien ma' alfuzozin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
ANESTETIKU		
Alfentanil	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' alfentanil fil-plażma.	L-użu flimkien ma' Symtuza jista' jkun jehtieg it-tnaqqis tad-doża ta' alfentanil u l-monitoraġġ għal riskji ta' depressjoni respiratorja li tiegħu fit-tul jew li ddum ma titfaċċa.
ANTAĊIDI		
Aluminium/magnesium hydroxide Calcium carbonate	Ma hija mistennija l-ebda interazzjoni mekkanistika abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi.	Symtuza u antiaċidi jistgħu jintużaw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
MEDIĊINI KONTRA L-ANĠINA/ANTIARRITMIĊI		
Disopyramide Flecainide Mexiletine Propafenone Lidocaine (sistemiku)	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet tal-antiarritmiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Hija meħtieġa l-kawtela u jekk disponibbli, huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni, għal dawn l-antiarritmiċi meta jingħataw flimkien ma' Symtuza.
Amiodarone Dronedarone Ivabradine Quinidine Ranolazine		L-ghoti ta' amiodarone, dronedarone, ivabradine, quinidine, jew ranolazine flimkien ma' Symtuza huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Digoxin	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma. (inibizzjoni tal-glikoproteina P)	Huwa rrakkomandat li fil-bidu tingħata l-inqas doża possibbli ta' digoxin lill-pazjent li qegħdin fuq Symtuza. Id-doża ta' digoxin għandha tiġi titrata b'attenzjoni biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq filwaqt li jiġi stmat l-istat kliniku globali tal-individwu.
ANTIBIJOTIKU		
Clarithromycin	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi clarithromycin huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A) Konċentrazzjonijiet ta' clarithromycin jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' DRV/COBI. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għandu jkun hemm kawtela meta clarithromycin jiġi kombinat ma' Symtuza. Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' clarithromycin għad-doża rrakkomandata.

ANTIKOAGULANT/INIBITUR TA' TAGHQID TAL-PLEJTLITS		
Apixaban Rivaroxaban	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi l-ghoti ta' Symtuza flimkien ma' dawn l-antikoagulanti jista' jżid il-koncentrazzjonijiet tal-antikoagulant. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew tal-glikoproteina P)	L-ghoti ta' Symtuza ma' antikoagulant orali dirett (DOAC, direct oral anticoagulant) li huwa metabolizzat minn CYP3A4 u trasportat minn P-gp mhuwiex rakkomandat għax dan jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm.
Dabigatran etexilate Edoxaban	dabigatran etexilate (150 mg): <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg doża waħda:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C _{max} ↑ 99%	Monitoraġġ kliniku u tnaqqis fid-doża huwa meħtieġ meta DOAC li huwa trasportat minn P-gp iżda mhux metabolizzat minn CYP3A4, li jinkludi dabigatran etexilate u edoxaban, ikun mogħti fl-istess hin ma' Symtuza.
Ticagrelor	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi l-ghoti ta' DRV/COBI flimkien ma' ticagrelor jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' ticagrelor. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew tal-glikoproteina P).	L-ghoti ta' Symtuza flimkien ma' ticagrelor huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Clopidogrel	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi l-ghoti fl-istess waqt ta' Symtuza ma' clopidogrel huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjoni tal-metabolit attiv ta' clopidogrel fil-plażma, li jista' jnaqqas l-attività ta' kontra l-plejtlets ta' clopidogrel.	L-ghoti fl-istess waqt ta' Symtuza ma' clopidogrel mhuwiex rakkomandat. Huwa rakkomandat l-użu ta' sustanzi oħra kontra l-plejtlets li ma jgħux affettwati minn inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP (eż. prasugrel) (ara sezzjoni 4.3).
Warfarin	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI jista' jibdel il-koncentrazzjonijiet ta' warfarin fil-plażma.	Huwa rakkomandat li jiġi mmonitorjat il-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR, international normalised ratio) meta warfarin jingħata flimkien ma' Symtuza.
ANTIKONVULŻIVI		
Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi dawn l-antikonvulżivi huma mistennija li jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat u/jew tenofovir alafenamide fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A u/jew induzzjoni ta' P-gp).	L-ghoti ta' Symtuza flimkien ma' dawn l-antikonvulżivi huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Oxcarbazepine		L-ghoti ta' Symtuza flimkien ma' oxcarbazepine mhuwiex rakkomandat Għandhom jitqiesu antikonvulżivi alternattivi.
Clonazepam	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi Symtuza huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet ta' clonazepam (inibizzjoni ta' CYP3A)	Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku meta Symtuza jingħata flimkien ma' clonazepam.

ANTIDEPRESSANTI		
Supplimenti magħmlua mill-hxejjex St. John's Wort	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi St. John's Wort huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat u/jew tenofovir alafenamide fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A u/jew ta' P-gp)	L-ghoti ta' St. John's Wort flimkien ma' Symtuza huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Paroxetine Sertraline	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet ta' antidepressanti fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A) Madankollu <i>data</i> preċedenti b'darunavir imsaħħah b'ritonavir uriet tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antidepressanti fil-plażma (mekkaniżmu mhux magħruf); dan tal-aħħar jista' jkun speċifiku għal ritonavir.	Jekk dawn l-antidepressanti se jintużaw ma' Symtuza huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża tal-antidepressant.
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet ta' antidepressanti fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew ta' CYP3A)	
ANTIDIJABETIĊI		
Metformin	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' metformin fil-plażma. (inibizzjoni ta' MATE1)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku b'attenzjoni u aġġustament fid-doża ta' metformin f'pazjenti li qed jieħdu Symtuza.
MEDIĊINI KONTRA R-RIMETTAR		
Domperidone	Ma ġiex studjat.	L-ghoti ta' domperidone flimkien ma' Symtuza huwa kontraindikata.
ANTIFUNGALI		
Clotrimazole Fluconazole Itraconazole	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet ta' antifungali fil-plażma, u l-konċentrazzjonijiet ta' darunavir, cobicistat u/jew tenofovir alafenamide jistgħu jiżdiedu permezz tal-antifungali. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew ta' P-gp)	Hija meħtieġ l-kawtela u huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku. Meta jkun meħtieġ l-ghoti tagħhom flimkien, id-doża ta' kuljum ta' itraconazole m'għandhiex taqbeż 200 mg.
Isavuconazole Posaconazole		
Voriconazole	Konċentrazzjonijiet ta' voriconazole jistgħu jiżdiedu jew jonqsu meta jingħata flimkien ma' DRV/COBI.	Voriconazole m'għandux jingħata flimkien ma' Symtuza ħlief jekk stima tal-proporzjon bejn il-benefiċċju/riskju tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.

MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA		
Colchicine	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' colchicine fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew tal-glikoproteina P)	Tnaqqis fid-doża ta' colchicine jew waqfien temporanju tat-trattament b'colchicine huwa rrakkomandat f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi jew tal-fwied jekk ikun meħtieġ trattament b'Symtuza. L-ghoti ta' colchicine flimkien ma' Symtuza huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).
MEDIĊINI KONTRA L-MALARJA		
Artemether/Lumefantrine	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' lumefantrine fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Symtuza u artemether/lumefantrine jistgħu jintużaw minghajr aġġustamenti fid-doża; madankollu, minhabba ż-żieda fl-esponiment għal lumefantrine, il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela.
ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifampicin	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi rifampicin huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat u/jew tenofovir alafenamide fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A u/jew ta' P-gp)	Rifampicin flimkien ma' Symtuza huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Rifabutin Rifapentine	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi dawn l-antimikobatterici huma mistennija li jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat u/jew tenofovir alafenamide fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A u/jew ta' P-gp)	L-ghoti ta' Symtuza flimkien ma' rifabutin u rifapentine mhuwiex irrakkomandat. Jekk din il-kombinazzjoni tkun meħtieġa, id-doża rrakkomandata ta' rifabutin hija 150 mg 3 darbiet fil-gimgha f'jiem fissi (pereżempju T-Tnejn-L-Erbgħa-Il-Gimgha). Hija meħtieġa żieda fil-monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi marbuta ma' rifabutin inkluż newtropsenija u uveite minhabba żieda mistennija fl-esponiment għal rifabutin. Aktar tnaqqis fid-doża ta' rifabutin ma ġiex studjat. Wieħed għandu jżomm f'moħħu li doża darbtejn fil-gimgha ta' 150 mg jista' ma jipprovdix l-aħjar esponiment għal rifabutin u b'hekk iwassal għal riskju ta' reżistenza għal rifamycin u falliment tat-trattament. Għandha titqies il-gwida uffċjali dwar it-trattament xieraq għat-tuberkulożi f'pazjenti infettati bl-HIV. Din ir-rakkomadazzjoni hija differenti minn dik għal darunavir imsaħħa b'ritonavir. Ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' darunavir għal aktar dettalji.

ANTINEOPLASTIČI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Everolimus Irinotecan	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet antineoplastiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżiedu meta jingħataw flimkien ma' Symtuza li jwassal għall-possibbiltà ta' żieda fl-avvenimenti avversi li s-soltu jkunu assoċjati ma' dawn il-prodotti mediċinali. Għandu jkun hemm kawtela meta dawn is-sustanzi antineoplastiċi jingħataw flimkien ma' Symtuza. L-użu ta' everolimus jew irinotecan flimkien ma' Symtuza mhux rrakkomandat.
ATIPSIKOTIČI/NEWROLETTIČI		
Perphenazine Risperidone Thioridazine Lurasidone Pimozide Quetiapine Sertindole	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet newrolettiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A, CYP2D6 u/jew P-gp)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta Symtuza jingħata flimkien ma' perphenazine, risperidone jew thioridazine. Għal dawn in-newrolettiċi, qis tnaqqis fid-doża tan-newrolettiku meta tagħtih flimkien ma' Symtuza. Il-kombinazzjoni ta' lurasidone, pimozide, quetiapine jew sertindole u Symtuza hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
IMBLOKKATURI TAR-RIČETTURI β		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi beta fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta tagħti Symtuza flimkien ma' imblokkaturi tar-riċetturi beta u għandha titqies doża aktar baxxa tal-imblokkatur tar-riċettur beta.
IMBLOKKATURI TAL-KANALI TAL-KALČJU		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Monitoraġġ kliniku huwa rrakkomandat meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' Symtuza.

KORTIKOSTEROJDI		
Kortikosteroidi mmetabolizzati primarjament minn CYP3A (inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone)	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet ta' kortikosteroid fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-użu flimkien ma' Symtuza u kortikosteroidi (ir-rotot kollha tal-ġhoti) li jiġu metabolizzati permezz ta' CYP3A jista' jżid ir-riskju tal-iżvilupp ta' effetti sistemici tal-kortikosteroidi, inkluż is-sindrom ta' Cushing u soppressjoni tal-glandoli adrenali. L-ġhoti flimkien ma' kortikosteroidi metabolizzati minn CYP3A mhuwiex rrakkomandat hlief jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm għall-pazjent ikun akbar mir-riskju, fejn f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sistemici tal-kortikosteroidi. Kortikosteroidi alternattivi li huma inqas dipendenti fuq il-metaboliżmu minn CYP3A eż. beclomethasone għandhom jitqiesu b'mod partikolari għal użu fit-tul.
Dexamethasone (sistemiku)	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi dexamethasone (sistemiku) huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew ta' cobicistat fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)	Dexamethasone sistemiku għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' Symtuza.
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTUR TAL-ENDOTELIN		
Bosentan	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi bosentan huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew ta' cobicistat fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A) Symtuza huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti ta' Symtuza flimkien ma' bosentan mhuwiex rrakkomandat.
DERIVATI TAL-ERGOT		
eż. Dihydroergotamine Ergometrine Ergotamine Methylethergonovine	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI jista' jżid l-esponiment għad-derivati tal-ergot.	L-ġhoti ta' Symtuza flimkien ma' derivati tal-ergot huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
ANTIVIRALI GHALL-VIRUS TAL-EPATITE C (HCV, HEPATITIS C VIRUS) LI JAHDMU B'MOD DIRETT		
<i>Inibituri ta' NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi Symtuza jista' jżid l-esponiment għal grazoprevir. (inibizzjoni ta' OATP1B u CYP3A)	L-użu ta' Symtuza flimkien ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Glecaprevir/pibrentasvir	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI jista' jżid l-esponiment għal glecaprevir u pibrentasvir. (P-gp, inibizzjoni ta' BCRP u/jew OATP1B1/3)	Mhuwiex rrakkomandat li tagħti Symtuza flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir.
Daclatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, ma hija mistennija l-ebda interazzjoni klinika rilevanti.	Symtuza u sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir, jew daclatasvir jistgħu jintużaw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Prodotti maghmula mill-hxejjex		
St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Abbaži ta' konsiderazzjoni teoretika, St.John's Wort jista' jnaqqas b'mod sostanzjali l-esponimenti għal DRV/COBI (induzzjoni ta' CYP3A4) u TAF. (induzzjoni ta' P-gp)	L-użu ta' Symtuza flimkien ma' dawn il-prodotti mediċinali huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
INIBITURI TA' HMG CO-A REDUCTASE		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin (10 mg darba kuljum): atorvastatin AUC ↑ 290% atorvastatin C _{max} ↑ 319% atorvastatin C _{min} ND Rosuvastatin (10 mg darba kuljum): rosuvastatin AUC ↑ 93% rosuvastatin C _{max} ↑ 277% rosuvastatin C _{min} ND Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, lovastatin u simvastatin. (inibizzjoni u/jew trasport ta' CYP3A)	L-użu ta' inibitur ta' HMG CoA reductase flimkien ma' Symtuza jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tas-sustanza li tnaqqas il-lipidi, li jista' jwassal għal reazzjonijiet avversi bħal mijopatija. Meta jkun mixtieq l-għoti ta' inibituri ta' HMG CoA reductase flimkien ma' Symtuza, huwa rrakkomandat li wiehed jibda bl-aktar doża baxxa u jżid id-doża f'tit f'tit sal-effett kliniku mixtieq filwaqt li jsir monitoraġġ għas-sigurtà. L-użu ta' Symtuza flimkien ma' lovastatin u simvastatin huwa kontraindikati (aras sezzjoni 4.3).
SUSTANZI OHRA LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI		
Lomitapide	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi Symtuza huwa mistenni li jżid l-esponiment għal lomitapide meta jingħata flimkien miegħu. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-għoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)
ANTAGONISTI TAR-RICETTUR H₂		
Cimetidine Famotidine Nizatidine Ranitidine	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, ma hija mistennija l-ebda interazzjoni mekkanistika.	Symtuza jista' jingħata flimkien ma' antagonisti tar-ricettur H ₂ mingħajr aġġustamenti fid-doża.

IMMUNOSOPPRESSANTI		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet ta' immunosoppressanti fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A) L-ghoti flimkien ma' ciclosporin huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma. (inibizzjoni ta' P-gp)	Għandu jsir monitoraġġ tal-konċentrazzjoni tas-sustanza immunosoppressiva meta jseħh l-ghoti tagħha flimkien ma' Symtuza. L-użu ta' ta' everolimus flimkien ma' Symtuza mhuwiex rrakkomandat.
AGONISTI TAR-RICETTURI BETA LI JINGIBDU MAN-NIFS		
Salmeterol	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' salmeterol fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-użu ta' salmeterol flimkien ma' Symtuza mhuwiex irrakkomandat. Il-kombinazzjoni tista' twassal għal żieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi b'salmeterol, inkluż titwil tal-intervall QT, palpitazzjonijiet u takikardija tas-sinus.
ANALĠEŻIĊI NARCOTIĊI/TRATTAMENT GĦAL DIPENDENZA FUQ L-OPJOJDI		
Buprenorphine/naloxone	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' buprenorphine u/jew norbuprenorphine fil-plażma.	Jista' ma jkunx meħtieġ aġġustament għal buprenorphine meta jingħata flimkien ma' Symtuza iżda huwa rrakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità tal-opjojd.
Methadone	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' methadone fil-plażma. B'darunavir imsaħħaħ b'ritonavir, ġie osservat tnaqqis żgħir fil-konċentrazzjonijiet ta' methadone fil-plażma. Ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' darunavir għal aktar dettalji.	Ma huwa mistenni l-ebda aġġustament fid-doża ta' methadone jibda jingħata flimkien ma' Symtuza. Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku, minhabba li jista' jkun li t-terapija ta' manteniment tkun teħtieġ li tiġi aġġustata f'xi pazjenti.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-analġeżiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew ta' CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta Symtuza jingħata flimkien ma' dawn l-analġeżiċi.

KONTRAĊETTIVI ABBAŽI TAL-ESTROĠENU		
Drospirenone Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg darba kuljum) Ethinylestradiol Norethindrone	drospirenone AUC ↑ 58% drospirenone C_{max} ↑ 15% drospirenone C_{min} ND ethinylestradiol AUC ↓ 30% ethinylestradiol C_{max} ↓ 14% ethinylestradiol C_{min} ND Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI jista' jibdel il-konċentrazzjonijiet ta' norethindrone fil-plażma.	Miżuri kontraċettivi alternattivi jew addizzjonali huma rakkomandati meta kontraċettivi bbażati fuq l-estrogenu jingħataw flimkien ma' Symtuza. Pazjenti li jkunu qed jużaw l-estrogeni bħala terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali ta' defiċjenza tal-estrogenu. Meta Symtuza jingħata flimkien ma' prodott li fih drospirenone, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku minhabba l-possibbiltà ta' iperkalemja.
ANTAGONIST TAL-OPIOJDI		
Naloxegol	Ma ġiex studjat.	L-ġhoti ta' Symtuza flimkien ma' naloxegol huwa kontraindikat.
INIBITURI TA' PHOSPHODIESTERASE, TAT-TIP 5 (PDE-5)		
Għat-trattament ta' impotenza Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet ta' inibituri ta' PDE-5 fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-użu ta' inibituri ta' PDE-5 għat-trattament ta' impotenza flimkien ma' Symtuza għandu jsir b'kawtela. Jekk ikun indikat l-użu ta' Symtuza flimkien ma' sildenafil, vardenafil jew tadalafil, huwa rakkomandat sildenafil b'doża waħda li ma taqbiżx 25 mg fi 48 siegħa, vardenafil b'doża waħda li ma taqbiżx 2.5 mg fi 72 siegħa jew tadalafil b'doża waħda li ma taqbiżx 10 mg fi 72 siegħa. Il-kombinazzjoni ta' avanafil u Symtuza hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmuni Sildenafil Tadalafil	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet ta' inibituri ta' PDE-5 fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għadha ma ġietx stabbilita doża sigura u effettiva ta' sildenafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmuni biex tingħata flimkien ma' Symtuza. Hemm zieda fil-possibbiltà ta' avvenimenti avversi assoċjati ma' sildenafil (inkluż disturbi fil-vista, pressjoni baxxa, erezzjoni li tiegħu fit-tul u sinkope). Għalhekk l-ġhoti ta' Symtuza flimkien ma' sildenafil meta jintuza għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Mhuwiex irrakkomandat l-ġhoti ta' tadalafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmuni flimkien ma' Symtuza.

INIBITORI TAL-POMPA TAL-PROTON		
Dexlansoprazole Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole Pantoprazole Rabeprazole	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, ma hija mistennija l-ebda interazzjoni mekkanistika.	Symtuza jista' jingħata flimkien ma' inibituri tal-pompa tal-proton mingħajr aġġustamenti fid-doża.
SEDATTIVI/IPNOTIĊI		
Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (mill-vini) Zolpidem	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi DRV/COBI huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet sedattivi/ipnotiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Huwa rkkomandat monitoraġġ kliniku meta Symtuza jingħata flimkien ma' dawn is-sedattivi/l-ipnotiċi u għandha titqies doża aktar baxxa tas-sedattiv/tal-ipnotiku. Għandha tintuża l-kawtela bl-ghoti ta' Symtuza flimkien ma' midazolam mill-vini. Jekk Symtuza jingħata flimkien ma' midazolam mill-vini, dan għandu jsir f'qasam tal-kura intensiva jew f'ambjent simili, li jaċċerta monitoraġġ klinku mill-qrib u mmaniġġjar mediku xieraq f'każ ta' depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul. Għandu jitqies aġġustament fid-doża ta' midazolam, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam. L-ghoti ta' midazolam mill-halq jew triazolam flimkien ma' Symtuza huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Midazolam (mill-halq) Triazolam		
TRATTAMENT GĦAL EĠAKULAZZJONI PREMATURA		
Dapoxetine	Ma ġiex studjat.	L-ghoti ta' Symtuza flimkien ma' dapoxetine huwa kontraindikata.
PRODOTTI MEDIĊINALI UROLOĠIĊI		
Fesoterodine Solifenacin	Ma ġewx studjati.	Uża b'attenzjoni. Immonitorja għal reazzjonijiet avversi ta' fesoterodine jew solifenacin, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' fesoterodine jew solifenacin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemm l-ebda *data* jew hemm ammont ta' *data* limitata (inqas minn 300 konsegwenza ta' tqala) dwar l-użu ta' Symtuza f'nisa tqal. Ammont moderat ta' *data* dwar nisa tqal (bejn 300 u 1 000 konsegwenza ta' tqala) ma jindika l-ebda tossiċità malformattiva jew fetu/neonatali ta' darunavir, cobicistat jew tenofovir alafenamide. Ammont kbir ta' *data* dwar nisa tqal (iktar minn 1 000 konsegwenza esposta) ma jindika l-ebda tossiċità malformattiva u lanqas fetali/neonatali assoċjata ma' emtricitabine.

Studji f'annimali ma wrewx effetti tossiċi diretti jew indiretti ta' darunavir jew emtricitabine fir-rigward ta' tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Studji f'annimali ma wrewx effetti tossiċi diretti ta' cobicistat jew tenofovir alafenamide fir-rigward ta' tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

It-trattament b'darunavir/cobicistat (tnejn mill-komponenti ta' Symtuza) waqt it-tqala jwassal għal esponiment baxx għal darunavir (ara sezzjoni 5.2) li jista' jiġi assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' falliment viroloġiku u żieda fir-riskju ta' trasmissjoni tal-infezzjoni tal-HIV lit-tarbija. Għalhekk, terapija b'Symtuza m'għandhiex tinbeda waqt it-tqala, u nisa li joħroġu tqal waqt it-terapija b'Symtuza għandhom jinqalbu għal skeda alternattiva (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Treddigh

Emtricitabine huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Mhux magħruf jekk darunavir, cobicistat, jew tenofovir alafenamide jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider. Studji fl-animali urew li darunavir, cobicistat u tenofovir jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider. Studji fil-firien urew li darunavir jgħaddi fil-ħalib u fl-livelli għolja (1 000 mg/kg/gurnata) wassal għal tossiċità tal-frieh.

Minħabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fi trabi li jitreddghu, in-nisa għandhom jiġu mwissija biex ma jreddghux jekk ikunu qed jirċievu Symtuza.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddghux.

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda *data* fil-bniedem dwar l-effett ta' darunavir, cobicistat, emtricitabine, jew tenofovir alafenamide fuq il-fertilità. Ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità fl-animali (ara sezzjoni 5.3). Abbażi ta' studji fl-animali, ma huwa mistenni l-ebda effett fuq ir-riproduzzjoni jew il-fertilità b'Symtuza.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Symtuza għandu influwenza minuri fuq l-abilità li ssuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li jista' jsehh sturdament meta jiġu ttrattati b'Symtuza (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil ta' sigurtà totali ta' Symtuza huwa bbażat fuq *data* minn prova kumparattiva ta' Fażi 2 GS-US-299-0102 (N = 103 fuq darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide [D/C/F/TAF]) fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi li ntagħzlu b'mod arbitrarju ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, *data* minn 2 provi ta' Fażi 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362 fuq D/C/F/TAF) u TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 fuq D/C/F/TAF), u fuq id-*data* kollha disponibbli minn provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq tal-komponenti ta' Symtuza. Minħabba li Symtuza fih darunavir, cobicistat, emtricitabine, u tenofovir alafenamide, jistgħu jkunu mistennija r-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' kull wiehed mill-komponenti individwali.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti (> 5%) rappurtati f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel fil-Fażi 2 (GS-US-299-0102) u l-Fażi 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analiżi ta' Ġimgħa 96) tal-Istudju kienu dijarea (22.6%), uġigh ta' ras (13.1%), raxx (12.7%), nawsjja (9.7%), għeja (8.0%), u uġigh fl-addome (5.8%).

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti (> 5%) rappurtati f'pazjenti soppressi li kienu ħadu trattament qabel (l-Istudju EMERALD TMC114IFD3013, analiżi f'Ġimgħa 96) kienu dijarea (10.5%), uġigh ta' ras (10.4%), artralġja (7.7%), uġigh fl-addome (7.5%), għeja (5.9%), u raxx (5.1%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC, system organ class) u l-kategorija ta' frekwenza f'Tabella 2. Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli).

Tabella 2

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA Kategorija ta' frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	
komuni	anemija
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
komuni	sensittività eċċessiva (għall-medicina)
mhux komuni	sindrom infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni	dijabete mellitus, anoreksja, iperkolesterolimja, žieda fil-lipoproteina ta' densità baxxa, ipertrigliceridimja, iperlipidimja, dislipidimja
mhux komuni	iperglicemija
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
komuni	ħolm mhux normali
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
komuni ħafna	uġiġħ ta' ras
komuni	sturdament
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
komuni ħafna	dijarea
komuni	rimettar, nawwsja, uġiġħ fl-addome, nefħa fl-addome, dispepsja, gass fl-istonku
mhux komuni	pankreatite akuta, žieda fl-enzimi tal-frixa
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
komuni	žieda fl-enzimi tal-fwied
mhux komuni	epatite akuta ^a , epatite ċitolitika ^a
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	
komuni ħafna	raxx (inkluż raxx makulari, makulopapulari, papulari, eritematuż, raxx pruritiku, raxx mifruux, u dermatite allergika)
komuni	prurite, urtikarja
mhux komuni	angjoedima
rari	reazzjoni għall-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici ^a , sindrom ta' Stevens-Johnson ^a
mhux magħruf	nekroliżi tossika tal-epidermide ^a , pustullożi ekżantematuża mifruxa akuta ^a
<i>Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
komuni	artralġja, majalġja
mhux komuni	osteonekrozi
<i>Disturbi renali u urinarji</i>	
rari	nefropatija tal-kristalli ^{a§}
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
mhux komuni	ġinekomastja ^a
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
komuni	astenja, għeja

<i>Investigazzjonijiet</i>	
komuni	żieda fil-kreatinina fid-demmm

^a Reazzjonijiet avversi addizzjonali li dehru biss b'darunavir/ritonavir fi provi oħra jew f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

[§] Reazzjoni avversa identifikata fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq. Skont il-linja gwida dwar is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (Reviżjoni 2, Settembru 2009), il-frekwenza ta' din ir-reazzjoni avversa fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq kien determinat bl-użu tar-"Regola ta' 3".

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Raxx

Raxx huwa reazzjoni avversa komuni f'pazjenti ttrattati b'darunavir. Il-biċċa l-kbira tar-raxx kien hafif sa moderat, sehh l-aktar fi żmien l-ewwel erba' ġimgħat ta' trattament u għadda mat-tkomplija tal-ghoti tad-dożi (ara sezzjoni 4.4). Fil-provi ta' Fażi 2/3 f'pazjenti li qatt ma kienu hađu trattament qabel, 12.7% (59/465) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Symtuza kellhom raxx (li fil-biċċa l-kbira kien ta' grad 1), 1.5% (7/465) tal-pazjenti waqqfu t-trattament minhabba raxx, li persuna minnhom waqqfitu għal raxx u sensitività eċċessiva. Fil-prova ta' Fażi 3 f'pazjenti soppressi li kienu hađu trattament qabel (Studju EMERALD TMC114IFD3013), 5.1% (39/763) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Symtuza kellhom raxx (li fil-biċċa l-kbira kien ta' grad 1), l-ebda persuna ma waqqfet it-trattament minhabba raxx.

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli tax-xahmijiet u tal-glukożju fid-demmm jista' jżiedied waqt terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Fil-prova ta' Fażi 3 ta' Symtuza f'pazjenti li qatt ma kienu hađu trattament qabel, żidiet mil-linja bażi kienu osservati fil-parametri tal-lipidi tal-kolesterol totali, tal-kolesterol lipoproteina ta' densità baxxa (LDL, low density lipoprotein) u lipoproteina ta' densità għolja (HDL, high density lipoprotein) dirett, u tat-trigliceridi waqt is-sawm fil-Ġimgħa 48 u 96 (ara Tabella 3). Il-medjan taż-żidiet mil-linja bażi kienu akbar fil-grupp ta' D/C/F/TAF meta mqabbel mal-grupp ta' DRV/ cobicistat (COBI)+F/ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) fil-Ġimgħa 48.

Tabella 3

Parametru tal-lipidi	Medjan tal-linja bażi	Medjan ta' żieda mil-linja bażi f'		
		Ġimgħa 48 D/C/F/TAF	Ġimgħa 48 D/C + F/TDF	Ġimgħa 96* D/C/F/TAF
Total ta' kolesterol (mmol/L)	4.22	0.74	0.27	0.88
Kolesterol LDL (mmol/L)	2.49	0.45	0.13	0.56
Kolesterol HDL (mmol/L)	1.08	0.12	0.04	0.13
Trigliceridi (mmol/L)	1.09	0.28	0.16	0.33

p < 0.001 għall-kull waħda mill-4 parametri tal-lipidi meta wiehed iqabbel D/C/F/TAF versus D/C + F/TDF f'Ġimgħa 48

* M'hemmx data disponibbli għall-kumparatur wara Ġimgħa 48

Anormalitajiet muskuloskeletalriċi

Żieda fil-creatine phosphokinase (CPK), mijaġġja, mijosite u b'mod rari, rabdomijolisi ġew irrappurtati bl-użu ta' inibituri tal-protease tal-HIV, b'mod partikolari flimkien ma' NRTIs.

Osteonekrozi

Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi b'mod partikolari f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti b'mod ġenerali, mard tal-HIV avvanzat jew esponiment fil-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Sindrom infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b' deficjenza immuni severa fiż-żmien meta ngħata CART, tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat għall-bidu tagħhom hu iktar varjabbli, u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Ħruġ ta' demm f'pazjenti bl-emofilja

Kien hemm rapporti ta' zieda fil-ħruġ ta' demm spontanju f'pazjenti bl-emofilja li kienu qed jirċievu l-antiretrovirali inibituri tal-protease (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis fl-istima tat-tneħħija tal-kreatinina

Cobicistat iżid il-kreatinina fis-serum minħabba inibizzjoni tas-sekrezzjoni tal-kreatinina mit-tubuli mingħajr ma jaffettwa l-funzjoni tal-glomeruli tal-kliewi kif stmat, per eżempju, bl-użu ta' Cystatin C (Cyst C) bħala markatur ta' filtrazzjoni.

Fil-prova ta' Fazi 3 ta' Symtuza f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel, sehhew żidiet fil-kreatinina fis-serum u tnaqqis fl-eGFR_{CG} fl-ewwel stima waqt it-trattament (Ġimgha 2) li baqgħu stabbli sas-96 ġimgha. Il-bidliet f'Ġimgha 48 mil-linja bażi kienu inqas b'D/C/F/TAF milli b'D/C+F/TDF. Il-medjan ta' bidla fl-eGFR_{CG} kien -5.5 mL/min b'D/C/F/TAF u -12.0 mL/min b'D/C+F/TDF ($p < 0.001$). Bl-użu ta' Cyst C bħala markatur ta' filtrazzjoni, il-medjan tal-bidliet fl-istima tar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari kkalkulata bl-użu tal-formula CKD-EPI (eGFR_{CKD-EPI CystC}) kien 4.0 mL/min/1.73 m² u 1.6 mL/min/1.73 m² ($p < 0.001$). F'Ġimgha 96, il-medjan ta' bidla fl-eGFR_{CG} kien -5.2 mL/min b'D/C/F/TAF. Bl-użu ta' Cyst C bħala markatur ta' filtrazzjoni, il-medjan ta' bidla fir-rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli kkalkulata bl-użu tal-formola CKD-EPI (eGFR_{CKD-EPI CystC}) (N = 22) kien +4.4 mL/min/1.73 m² b'D/C/F/TAF.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' Symtuza f'pazjenti pedjatriċi ma ġietx investigata. Madankollu, is-sigurtà tal-komponenti ta' Symtuza ġiet stmata permezz tal-prova klinika TMC114-C230 (N = 12) għal darunavir b'ritonavir u f'GS-US-292-0106 (N = 50) għal kombinazzjoni li kien fiha elvitegravir, cobicistat, emtricitabine u tenofovir alafenamide b'doża fissa. Id-*data* minn dawn l-istudji uriet li l-profil globali ta' sigurtà tal-komponenti ta' Symtuza f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 12 sa < 18-il sena u jiżnu mill-inqas 40 kg kienet tixbah dik osservata fil-popolazzjoni adulta (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Pazjenti li jkunu koinfettati bil-virus tal-epatite B u/jew epatite C

Hija disponibbli informazzjoni limitata dwar l-użu tal-komponenti ta' Symtuza f'pazjenti li jkunu koinfettati bil-virus tal-epatite B u/jew C.

Fost l-1 968 pazjent li kienu diġà ġew ittrattati qabel li kienu qed jirċievu darunavir mogħti flimkien ma' ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum, 236 pazjent kienu koinfettati bil-virus tal-epatite B jew C. Pazjenti koinfettati kellhom probabbiltà akbar li li jkollhom livelli oghla ta' transaminase fil-fwied fil-linja bażi u li tfigg mit-trattament minn daww mingħajr epatite virali kronika. Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata b'doża fissa kienet stmata f'madwar 70 pazjent koinfettati b'HIV/HBV li attwalment kienu qed jirċievu trattament għall-HIV fi prova klinika fejn kemm il-pazjenti kif ukoll l-investigaturi kienu jafu liema sustanza qed tintuża (GS-US-292-1249). Abbażi ta' din l-esperjenza limitata, il-profil ta' sigurtà ta' emtricitabine/tenofovir alafenamide f'pazjenti koinfettati b'HIV/HBV tidher li tixbah dik ta' pazjenti b'infezzjoni ta' HIV-1 waħedha (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-espserjenza ta' doża eċċessiva akuta b'Symtuza hija limitata.

Jekk isseħħ doża eċċessiva l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8).

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva b'Symtuza. It-trattament ta' doża eċċessiva b'Symtuza jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' sostenn inklużi l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

Minhabba li darunavir u cobicistat jintrabtu ħafna mal-proteini tal-plażma, mhuwiex probabbli li jitneħħew b'mod sinifikanti permezz tal-omodijalisi jew ta' dijalisi mill-peritonew. Emtricitabine jista' jitneħħa permezz tal-omodijalisi, li tneħħi madwar 30% tad-doża ta' emtricitabine fuq perjodu ta' dijalisi ta' 3 sigħat li tibda fi żmien siegħa u nofs mill-ġewwa tad-doża ta' emtricitabine. Tenofovir jitneħħa b'mod effiċjenti permezz tal-omodijalisi b'koeffiċjent ta' estrazzjoni ta' madwar 54%. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalisi mill-peritonew.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet, Kodiċi ATC: J05AR22

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Darunavir huwa inibitur tad-dimerizzazzjoni u tal-attività katalitika tal-protease ta' HIV-1 (K_D ta' $4.5 \times 10^{-12}M$). Huwa jinibixxi b'mod selettiv il-qsim tal-poliproteini Gag-Pol magħmulin b'kord mill-HIV f'ċelluli infettati bil-virus, b'hekk jevita l-formazzjoni ta' partikkel maturi infettivi tal-virus.

Cobicistat huwa inibitur ibbażat fuq il-mekkaniżmu taċ-ċitokrom P450 tas-sottofamilja CYP3A. L-inibizzjoni tal-metaboliżmu medjat minn CYP3A permezz ta' cobicistat ittejjeb l-esponiment sistemiku ta' sustrati ta' CYP3A, bħal darunavir, fejn il-bijodisponibilità hi limitata u l-half-life tiqsar minhabba metaboliżmu li jiddependi minn CYP3A.

Emtricitabine huwa inibitur nucleoside ta' reverse transcriptase (NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor) u nucleoside analogu ta' 2'-deoxycytidine. Emtricitabine jiġi fosforilat permezz ta' enzimi taċ-ċelluli biex jiffurma emtricitabine triphosphate. Emtricitabine triphosphate jinibixxi r-replikazzjoni tal-HIV permezz tal-inkorporazzjoni fid-DNA tal-virus minn reverse transcriptase (RT) tal-HIV, li twassal għal terminazzjoni tal-katina tad-DNA.

Tenofovir alafenamide huwa inibitur nucleotide ta' reverse transcriptase (NtRTI, nucleotide reverse transcriptase inhibitor) u promediċina phosphonoamidate ta' tenofovir (analogu ta' 2'-deoxyadenosine monophosphate). Tenofovir alafenamide jgħaddi għal goċ-ċelluli u minhabba żieda fl-istabilità fil-plażma u attivazzjoni intraċellulari permezz ta' idroliżi minn cathepsin A, tenofovir alafenamide huwa aktar effiċjenti minn tenofovir disoproxil biex jikkonċentra tenofovir fiċ-ċelluli mononukleari fid-demmi periferali (PBMC, peripheral blood mononuclear cells) (inklużi limfoċiti u ċelluli oħra fil-mira tal-HIV) u fil-makrofagi. Sussegwentement tenofovir intraċellulari jiġi fosforilat fil-metabolit farmakoloġiku attiv tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate jinibixxi r-replikazzjoni tal-HIV permezz tal-inkorporazzjoni fid-DNA tal-virus b'RT tal-HIV, li twassal għal terminazzjoni tal-katina tad-DNA.

Attività antivirali *in vitro*

Darunavir, emtricitabine u tenofovir alafenamide urew effetti antivirali minn addittivi sa sinergistiċi fi studji ta' kombinazzjoni ta' żewġ mediċini f'kultura ta' ċelluli.

Darunavir juri attività kontra razez tal-laboratorju u iżolati kliniċi ta' HIV-1 u razez tal-laboratorju ta' HIV-2 f'linji ta' ċelluli T infettati b'mod akut, f'PBMCs umani u f'monoċiti/makrofaġi umani b'valuri medjani EC₅₀ li jvarjaw minn 1.2 sa 8.5 nM (0.7 sa 5.0 ng/mL). Darunavir juri attività antivirali *in vitro* kontra lista wiesja ta' iżolati primarji ta' HIV-1 tal-grupp M (A, B, C, D, E, F, G) u l-grupp O b'valuri EC₅₀ li jvarjaw minn < 0.1 sa 4.3 nM. Dawn il-valuri EC₅₀ huma ħafna inqas mill-firxa li tvarja minn 87 µM sa > 100 µM għal konċentrazzjoni ta' tossiċità ċellulari ta' 50%.

Cobicistat m'għandu l-ebda attività antivirali li tista' titkejjel kontra HIV-1 u ma jantagonizzax l-effett antivirali ta' darunavir, ta' emtricitabine, jew ta' tenofovir.

L-attività antivirali ta' emtricitabine kontra l-iżolati kliniċi u tal-laboratorju ta' HIV-1 ġiet stmata f'linji ta' ċelluli limfoblastojd, fil-linja ta' ċelluli MAGI CCR5, u fil-PBMCs. Il-valuri EC₅₀ għal emtricitabine kienu jvarjaw minn 0.0013 sa 0.64 µM. Emtricitabine wera attività antivirali f'kultura ta' ċelluli kontra l-clades A, B, C, D, E, F, u G ta' HIV-1 (il-valuri EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.007 sa 0.075 µM) u wera attività speċifika għar-razza kontra HIV-2 (il-valuri EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.007 sa 1.5 µM).

L-attività antivirali ta' tenofovir alafenamide kontra iżolati tal-laboratorju u iżolati kliniċi tas-sottotip B ta' HIV-1 ġiet stmata f'linji ta' ċelluli limfoblastojd, f'PBMCs, f'ċelluli monoċiti/makrofaġi primarji u f'limfoċiti T CD4+. Il-valuri EC₅₀ għal tenofovir alafenamide kienu jvarjaw minn 2.0 sa 14.7 nM. Tenofovir alafenamide wera attività antivirali f'kultura ta' ċelluli kontra l-gruppi kollha (M, N, u O) ta' HIV-1, inkluż is-sottotipi A, B, C, D, E, F, u G (il-valuri EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.10 sa 12.0 nM) u wrew attività speċifika għar-razza kontra HIV-2 (il-valuri EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.91 sa 2.63 nM).

Reżistenza

Is-selezzjoni *in vitro* tal-virus reżistenti għal darunavir mit-tip ta' HIV-1 li jinstab fin-natura ħadet fit-tul (> 3 snin). Il-virusis magħżula ma setgħux jikbru fil-preżenza ta' konċentrazzjonijiet ta' aktar minn 400 nM ta' darunavir. Il-virusis magħżula f'dawn il-kundizzjonijiet u li urew suxxettibbiltà mnaqqsa għal darunavir (tvarja minn: 23-50 darba) kellhom minn 2 sa 4 sostituzzjonijiet tal-aċidi amminiċi fil-gene tal-protease. It-tnaqqis fis-suxxettibbiltà għal darunavir tal-virusis li ħarġu mill-esperiment ta' selezzjoni ma jistax jiġi spjegat mid-dehra ta' dawn il-mutazzjonijiet tal-protease.

In vivo, mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L jew M, T74P, L76V, I84V u L89V) fil-protease ta' HIV-1 inkisbu minn *data* minn provi kliniċi f'pazjenti li kienu diġà ħadu ART qabel, li kollha kemm huma kienu diġà ħadu inibitur ta' protease qabel.

Suxxettibbiltà mnaqqsa għal emtricitabine hija assoċjata ma' mutazzjonijiet M184V/I fl-RT ta' HIV-1.

Iżolati ta' HIV-1 b'suxxettibbiltà mnaqqsa għal tenofovir alafenamide jesprimu mutazzjoni K65R fl-RT ta' HIV-1; barra minn hekk, ġiet osservata mutazzjoni K70E f'RT ta' HIV-1 b'mod temporanju. Iżolati ta' HIV-1 bil-mutazzjoni K65R għandhom suxxettibbiltà mnaqqsa ta' livell baxx għal abacavir, emtricitabine, tenofovir, u lamivudine.

Reżistenza li tfiġġ f'persuni infettati bl-HIV-1, li qatt ma jkunu ħadu trattament qabel u b'soppressjoni virologika

Fuq perjodu ta' 96 ġimgħa ta' trattament fl-istudji ta' Fażi 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) f'pazjenti li qatt ma jkunu ħadu trattament qabel u TMC114IFD3013 (EMERALD) f'pazjenti b'soppressjoni virologika li jkunu ħadu trattament qabel, sar ittestjar dwar reżistenza fuq kampjuni minn pazjenti li kellhom falliment viroloġiku ddefinit mill-protokoll (PDVF, protocol-defined virologic failure) u li kellhom ≥400 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1 fil-falliment jew f'xi żmien wara. Reżistenza li feġġet fil-gruppi ta' Symtuza qed tintwera f'Tabella 4. Ma ġew osservati l-ebda mutazzjonijiet DRV, primarji għal PI, jew TDF/TAF assoċjati ma' reżistenza.

Tabella 4: Reżistenza li feġġet fil-prova AMBER u EMERALD (Ġimgha 96)

Studju	Grupp ta' Trattament	Individwi n	Individwi b'PDVF n (%)	Individwi b'PDVF evalwati ghar- reżistenza, n (%)	Individwi li feġġitilhom RAM ≥ 1 , n (%)		
					Protease PI/DRV Primarji	Reverse transcriptase 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
Faži totali 3	Symtuza	1 125	39 (3.5)	13 (1.2)	0	0	1 (0.1)

^a F'ġimgha 36 ġiet osservata M184M/I/V, li taghti reżistenza għal FTC. Dan l-individwu kellu mutazzjoni K103N fl-iscreening, li tindika reżistenza trasmessa għal NNRTI.

DRV = darunavir; FTC = emtricitabine; PDVF, protocol-defined virologic failure = falliment viroloġiku ddefinit mill-protokol; PI, protease inhibitor = inibitur tal-protease; RAM, resistance-associated mutation = mutazzjoni assoċjata ma' reżistenza; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; TAF = tenofovir alafenamide

Reżistenza li taffettwa aktar minn sustanza waħda f'pazjenti infettati bl-HIV-1, li qatt ma ħadu trattament qabel u b'soppressjoni viroloġika

Il-virus reżistenti għal emtricitabine bil-mutazzjoni M184M/I/V kien reżistenti ukoll għal lamivudine, iżda baqa' sensitiv għal abacavir, stavudine, tenofovir, u zidovudine.

Data klinika

Pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel għall-HIV-1

Fil-Prova ta' Faži 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed titntuża, pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel intagħżlu b'mod arbitrarju biex jew jirċievu Symtuza (N = 362) jew kombinazzjoni ta' kombinazzjoni ta' doża fissa ta' darunavir u cobicistat u kombinazzjoni ta' doża fissa ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate (F/TDF) (N = 363) darba kuljum. Rispons viroloġiku kien iddefinit bħala < 50 kopja/mL bl-użu tal-approċ snapshot (ara Tabella 5)

Is-725 pazjent globalment kellhom medjan ta' età ta' 34 sena (firxa minn 18-71), 88.3% kienu rġiel, 83.2% Bojod, 11.1% Suwed, 1.5% Asjatiċi. Il-medja tal-linja bażi tal-RNA tal-HIV-1 fil-plażma u l-medjan tal-linja bażi tal-ġhadd taċ-ċelluli CD4⁺ kienu 4.48 log₁₀ kopji/mL (SD = 0.61) u 453 x 10⁶ ċelluli/L (firxa minn 38 – 1 456 x 10⁶ ċelluli/L), rispettivament.

Tabella 5: Riżultati viroloġiċi f'AMBER f'Ġimgha 48 u 96 (FDA Snapshot)			
	Ġimgha 48		Ġimgha 96*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
Rispons viroloġiku, %			
RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL	91.4%	88.4%	85.1%
Differenza tat-trattament ^a	2.7 (95% CI: -1.6; 7.1)		-
Falliment viroloġiku^b	4.4%	3.3%	5.5%
RNA ta' HIV-1 ≥ 50 kopja/mL	2.5%	2.5%	1.7%
Falliment viroloġiku li wassal għall-waqfien	0.3%	0	1.4% ^d
Waqqu l-medicina tal-istudju minhabba raġunijiet oħra u l-aħħar RNA ta' HIV-1 disponibbli kien ≥ 50 kopja/mL	1.7%	0.8%	2.5%
L-ebda data viroloġika^c	4.1%	8.3%	9.4%
Raġunijiet			
Waqfu mill-prova minhabba avveniment avvers jew mewt	2.2%	4.4%	2.2%

Waqqu l-medicina tal-istudju minhabba ragunijiet ohra u l-ahhar RNA ta' HIV-1 disponibbli kien < 50 kopja/mL	1.1%	2.5%	5.8%
Data nieqsa waqt iz-zmien tal-analizi izda fil-prova	0.8%	1.4%	1.4%
Rispons virologiku (<50 kopja/mL RNA ta' HIV-1; Analizi snapshot) skont is-sottogrupp, n/N (%)			
Età			
< 50 sena	299/326 (91.7%)	293/331 (88.5%)	276/326 (84.7%)
≥ 50 sena	32/36 (88.9%)	28/32 (87.5%)	32/36 (88.9%)
Sess tal-persuna			
Irgiel	292/318 (91.8%)	289/322 (89.8%)	270/318 (84.9%)
Nisa	39/44 (88.6%)	32/41 (78.0%)	38/44 (86.4%)
Razza			
Suwed	34/40 (85.0%)	34/40 (85.0%)	28/40 (70.0%)
Mhux suwed	281/305 (92.1%)	275/309 (89.0%)	266/305 (87.2%)
Ammont virali fil-linja bazi			
≤ 100 000 kopja/mL	278/303 (91.7%)	265/293 (90.4%)	260/303 (85.8%)
> 100 000 kopja/mL	53/59 (89.8%)	56/70 (80.0%)	48/59 (81.4%)
Ghadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bazi			
< 200 ċellula/mm ³	16/22 (72.7%)	25/29 (86.2%)	16/22 (72.7%)
≥ 200 ċellula/mm ³	315/340 (92.6%)	296/334 (88.6%)	292/340 (85.9%)
Bidla medja fl-ghadd ta' ċelluli CD4+ mill-linja bazi	188.7	173.8	228.8

^a Abbazi ta' test MH agġustat skont l-istratun fejn il-fatturi ta' stratifikazzjoni huma l-livell ta' RNA ta' HIV-1 (≤100 000 jew > 100 000 kopja/mL) u l-ghadd ta' ċelluli CD4+ (< 200 or ≥200 ċellula/μL).

^b Kien jinkludi individwi li kellhom RNA ta' HIV-1 ≥ 50 kopja/mL fil-perjodu ta' zmien tal-Gimgha 48/96; individwi li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja skont l-istima tal-investigatur; individwi li waqfu għal ragunijiet li ma kinux avveniment avvers (AE, adverse event), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li fiż-żmien tat-twaqqif kellhom RNA ta' HIV-1 ≥ 50 kopja/mL.

^c Perjodu tal-Gimgha 48: Jum 295 – Jum 378, Perjodu tal-Gimgha 96: Jum 631 – Jum 714

^d Hames individwi twaqqqu mill-istudju minhabba ragunijiet marbuta mal-effikaċja skont l-istima tal-investigatur (deċiżjoni tat-tabib) li 3 minnhom kellhom l-ahhar RNA ta' HIV-1 <50 kopja/mL fuq it-trattament.

* Ma hija disponibbli l-ebda data minn komparatur wara Gimgha 48

Bidliet fil-kejl tad-densità minerali tal-ghadam

Fl-istudju tal-Faži 3 TMC114FD2HTX3001 f'pazjenti li qatt ma kienu hađu trattament qabel, Symtuza ma kien assoċjat ma l-ebda tnaqqis jew inqas tnaqqis fid-densita minerali tal-ghadam (BMD, bone mineral density) meta mqabbel ma' DRV/COBI+F/TDF imkejje permezz ta' analizi DXA tal-ghadma tal-ġenbejn (LS ifisser bidla percentwali: 0.17% vs -2.69%, $p < 0.001$) u tas-sinsla lumbari (LS ifisser bidla percentwali: -0.68% vs -2.38%, $p = 0.004$) wara 48 gimgha ta' trattament. Wara 96 gimgha ta' trattament b'Symtuza, il-bidliet percentwali (95% CI) mill-linja bazi fil-BMD fil-parti tal-ġenbejn u tas-sinsla tad-dahar kienu rispettivament: -0.26 (-0.96; 0.45) % u -0.93 (-1.82; -0.05) %.

Bidliet fil-kejl tal-funzjoni tal-kliwi

Fi studji f'pazjenti li qatt ma kienu hađu trattament qabel, Symtuza kien assoċjat ma' impatt inqas fuq l-istima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli permezz tal-metodu Cockcroft-Gault meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (DRV/COBI+F/TDF).

Pazjenti li kienu hađu trattament għal HIV-1 qabel

Il-prova TMC114IFD3013 (EMERALD) ta' Faži 3 ivvalutat l-effikaċja ta' Symtuza f'pazjenti infettati b'HIV-1 soppressi b'mod virologiku (inqas minn 50 kopja/mL RNA ta' HIV-1). Il-pazjenti kienu soppressi b'mod virologiku għal mill-anqas xahrejn u kellhom ammont virali li m'għoliex aktar minn 50 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1 aktar minn darba, fis-sena ta' qabel ma ġew irregistrati fl-istudju. Il-pazjenti thallew jipparteċipaw fl-istudju jekk qabel huma kellhom falliment fuq kwalunkwe skeda ta' ARV li ma fihix darunavir. Il-pazjenti ma kellhom l-ebda storja ta' falliment virologiku fuq

l-iskedi bbażati fuq darunavir, u jekk kienu disponibbli ġenotipi storiċi, ma kellhomx RAMs għal darunavir. Il-pazjenti kienu fuq skeda stabbli ta' ARV (għal mill-anqas 6 xhur), li kienet tikkonsisti f' inibitur tal-protease imsaħħaħ [darunavir darba kuljum jew atazanavir (it-tnejn imsaħħaħ b'ritonavir jew cobicistat), jew lopinavir b'ritonavir] flimkien ma' emtricitabine u TDF. Huma jew għaddew għal Symtuza (N = 763) jew komplew l-iskeda ta' trattament tagħhom (N = 378) (magħżula b'mod arbitrarju 2:1).

Il-pazjenti kellhom medjan ta' età ta' 46 sena (firxa minn 19-78), 82% kienu rġiel, 75.5% Bojod, 20.9% Suwed, u 2.3% Asjatiċi. Il-medjan tal-għadd taċ-ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien 628×10^6 ċellula/mm³ (firxa 111-1 921 $\times 10^6$ ċellula/mm³). Riżultati viroloġiċi mill-prova EMERALD f' Ġimgħa 48 u 96 huma pprovduti f' Tabella 6.

Tabella 6: Riżultati viroloġiċi mill-prova EMERALD f'Ġimgħa 48 u 96			
	Ġimgħa 48		Ġimgħa 96*
	Symtuza N = 763	bPI+F/TDF N = 378	Symtuza N = 763
Virus li jfiġġ mill-ġdid wara t-trattament kumulattiv iddefinit mill-protokoll ^a , %			
Rata tal-virus li jfiġġ mill-ġdid wara t-trattament ddefinit mill-protokoll	2.5%	2.1%	3.1%
(95% CI) ^b	(1.5; 3.9)	(0.9; 4.1)	(2.0; 4.6)
Differenza fil-proporzjonijiet	0.4 (95% CI: -1.5; 2.2)		-
Riżultat snapshot ta' FDA			
< 50 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1	94.9%	93.7%	90.7%
Falliment viroloġiku ^c	0.8%	0.5%	1.2%
Differenza tat-Trattament ^d	0.3 (95% CI: -0.7; 1.2)		-
≥ 50 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1	0.5%	0.5%	0.7% ^f
Falliment Viroloġiku – li wassal waqfien	0	0	0
Falliment Viroloġiku – ma komplewx minhabba raġuni oħra u l-aħħar RNA ta' HIV-1 disponibbli kien ≥ 50 kopja/mL	0.3%	0	0.5%
L-ebda data viroloġika ^e	4.3%	5.8%	8.1%
Raġunijiet			
Waqfu mill-prova minhabba avveniment avvers jew mewt	1.4%	1.1%	2.4%
Waqfu mill-prova minhabba raġunijiet oħra	2.5%	4.2%	5.0%
Data nieqsa matul il-perjodu iżda fil-prova	0.4%	0.5%	0.8%
Virus li jfiġġ mill-ġdid wara t-trattament kumulattiv iddefinit mill-protokoll skont is-sottogrupp, %			
Età			
< 50 sena	13/507 (2.6%)	7/252 (2.8%)	18/507 (3.6%)
≥ 50 sena	6/256 (2.3%)	1/126 (0.8%)	6/256 (2.3%)
Sess tal-persuna			
Raġel	14/623 (2.2%)	7/313 (2.2%)	20/623 (3.2%)
Mara	5/140 (3.6%)	1/65 (1.5%)	4/140 (2.9%)
Razza			
Iswed/Sewda	6/155 (3.9%)	1/82 (1.2%)	7/155 (4.5%)
Mhux iswed/sewda	13/597 (2.2%)	7/293 (2.4%)	17/597 (2.8%)
Falliment preċedenti ta' ARV			
0	16/647 (2.5%)	8/325 (2.5%)	19/647 (2.9%)
≥ 1	3/116 (2.6%)	0/53 (0%)	5/116 (4.3%)

- ^a ≥ 50 kopja/mL RNA ta' HIV-1 darbtejn konsekuttivi, jew f'każ ta' waqfien jew f'Ġimgha 48/96 għal kwalunkwe raġuni, ≥ 50 kopja/mL RNA ta' HIV-1 (darba) mil-linja bażi (inkluża)
- ^b Exact Two-sided CI 95% ta' Clopper-Pearson
- ^c Kien jinkludi individwi li kellhom ≥ 50 kopja/mL fil-perjodu ta' Ġimgha 48/96; individwi li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja skont l-istima tal-investigatur; individwi li waqfu minhabba raġunijiet li ma kinux avveniment avvers (AE, adverse event), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li fiż-żmien tal-waqfien kellhom valur virali ≥ 50 kopja/mL.
- ^d Ibbażat fuq it-test MH b'aġġustament għal bPI meta sar l-iskrining (ATV b'rtv jew COBI, DRV b'rtv jew COBI, LPV b'rtv)
- ^e Perjodu tal-Ġimgha 48: Jum 295 – Jum 378; perjodu tal-Ġimgha 96: Jum 631 – Jum 714
- ^f Il-valuri tal-ammonti virali li ġejjin ġew osservati f'dawn l-individwi f'Ġimgha 96: 54 kopja/mL, 78 kopja/mL, 111 kopja/mL, 152 kopja/mL, u 210 kopja/mL.
- * Ma hija disponibbli l-ebda data minn komparatur wara Ġimgha 48

Popolazzjoni pedjatrika

L-użu ta' Symtuza f'pazjenti adolexxenti li qatt ma kienu ħadu ART qabel mill-età ta' 12-il sena sa < 18-il sena, u li jiżnu mill-anqas 40 kg huwa sostnut minn żewġ provi f'pazjenti pedjatriki infettati bl-HIV-1 (TMC114-C230 u GS-US-292-0106). Għal aktar dettalji, irreferi għall-informazzjoni dwar kif jiġu ordnati darunavir u emtricitabine/tenofovir alafenamide.

Saret prova ta' Fażi 2 (TMC114-C230) fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża biex tevalwa l-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja ta' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir fi 12 il-pazjent pedjatriku infettati bl-HIV-1 li għandhom minn 12-il sena sa inqas minn 18-il sena u jiżnu mill-inqas 40 kg. Dawn il-pazjenti rċievew darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra. Rispons viroloġiku ġie ddefinit b'ħala tnaqqis ta' mill-inqas 1.0 log₁₀ versus il-linja bażi fl-ammont virali tal-RNA tal-HIV-1 fil-plażma (ara Tabella 7).

Tabella 7: Riżultat viroloġiku f'Ġimgha 48 f'adolexxenti li qatt ma kienu ħadu ART qabel (algoritmu TLOVR)	
TMC114-C230	
Riżultati f'Ġimgha 48	Darunavir/ritonavir (N = 12)
RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL ^a	83.3% (10)
Medjan ta' bidla tal-perċentwal tal- taċ-ċelluli CD4 ⁺ mil-linja bażi	14
Medja tal-bidla tal-għadd taċ-ċelluli CD4 ⁺ ^b mil-linja bażi	221
Tnaqqis ta' ≥ 1.0 log ₁₀ mil-linja bażi fl-ammont virali fil-plażma	100%

^a Imputazzjonijiet skont l-algoritmu TLOVR.

^b Dawk li ma komplewx ġew ikkalkulati b'ħala falliment: pazjenti li waqfu qabel iż-żmien ġew ikkalkulati b'bidla ekwivalenti għal 0.

Fl-istudju GS-US-292-0106, l-effikaċja, is-sigurtà u l-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ġew evalwati fi studju fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża li fih 50 adolexxent infettati bl-HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament qabel irċievew emtricitabine u tenofovir alafenamide (10 mg) mogħti flimkien ma' elvitegravir u cobicistat b'ħala pillola kkombinata b'doża fissa. Il-pazjenti kellhom medjan ta' età ta' 15-il sena (firxa: 12-17), u 56% kienu nisa, 12% kienu Asjatiċi, u 88% kienu Suwed. Fil-linja bażi, il-medjan tal-RNA tal-HIV-1 fil-plażma kien 4.7 log₁₀ kopja/mL, l-għadd medjan ta' ċelluli CD4⁺ kien 456 ċelluli/mm³ (firxa: 95-1 110), u l-medjan tal-% ta' CD4⁺ kien 23% (firxa: 7-45%). Globalment, 22% kellhom RNA ta' HIV-1 ta' > 100 000 kopja/mL fil-plażma. Fil-ġimgha 48, 92% (46/50) kisbu RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL, li huwa simili għar-rati ta' rispons fl-istudji ta' adulti infettati b' HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament qabel. Il-medja taż-żieda mil-linja bażi fl-għadd taċ-ċelluli CD4⁺ f'Ġimgha 48 kienet ta' 224 ċellula/mm³. Ma giet innutata l-ebda reżistenza għal E/C/F/TAF (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide) sa Ġimgha 48.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Symtuza f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-bijodisponibbiltà tal-komponenti kollha ta' Symtuza kienet kumparabbli ma' dik meta darunavir 800 mg, cobicistat 150 mg, u emtricitabine/tenofovir alafenamide 200/10 mg ingħataw flimkien bħala formulazzjonijiet separati; il-bioekwivalenza ġiet stabbilita wara għoti ta' doża waħda f'kundizzjonijiet fejn l-individwi f'saħħithom kienu mitmugħa (N = 96).

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' doża waħda ta' 600 mg ta' darunavir waħdu kienet madwar 37% u żdiedet għal madwar 82% fil-preżenza ta' 100 mg ta' ritonavir darbtejn kuljum. Il-bijodisponibbiltà assoluta tal-kapsula ta' 200 mg ta' emtricitabine kienet 93%.

Il-komponenti kollha ġew assorbiti malajr wara għoti ta' Symtuza mill-ħalq f'individwi f'saħħithom. Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' darunavir, cobicistat, emtricitabine u tenofovir alafenamide fil-plażma nkisbu 4.00, 4.00, 2.00, u 1.50 siegħa wara l-għoti tad-doża, rispettivament. Il-bijodisponibbiltà tal-komponenti ta' Symtuza ma ġietx affettwata meta ngħata mill-ħalq bħala pillola maqsuma meta mqabbel ma' meta ngħata bħala pillola li nbelgħet shiħa.

L-esponiment għal darunavir u cobicistat mogħti bħala Symtuza kien 30-45% inqas u 16-29% inqas, rispettivament, meta mogħti fl-istat sajjem imqabbel mal-istat mitmugħ. Għal emtricitabine, is- C_{max} kien 1.26-darba oghla mill-istat sajjem, filwaqt li l-erja taħt il-kurva (AUC, area under the curve) kienet kumparabbli fl-istat mitmugħ u fl-istat sajjem. Għal tenofovir alafenamide, is- C_{max} kienet 1.82 drabi oghla fl-istat ta' sawm, filwaqt li l-AUC kienet 20% inqas fl-istat sajjem meta mqabbel mal-istat mitmugħ. Il-pilloli Symtuza għandhom jittieħdu mal-ikel. It-tip ta' ikel ma jaffettwax l-esponiment għal Symtuza.

Distribuzzjoni

Darunavir

Bejn wieħed u ieħor 95% ta' darunavir jintrabat mal-proteini tal-plażma. Darunavir jintrabat primarjament mal-glikoproteina α_1 -acid tal-plażma.

Wara għoti minn ġol-vini, il-volum ta' distribuzzjoni ta' darunavir waħdu kien 88.1 ± 59.0 L (medja $\pm$ SD) u żdied għal 131 ± 49.9 L (medja $\pm$ SD) fil-preżenza ta' 100 mg ta' ritonavir darbtejn kuljum.

Cobicistat

Minn 97% sa 98% ta' cobicistat jintrabat mal-proteini tal-plażma tal-bniedem u l-medja tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni fil-plażma mqabbla ma' dik fid-demm kienet ta' madwar 2.

Emtricitabine

L-irbit ta' emtricitabine ma' proteini tal-plażma tal-bniedem *in vitro* kien $< 4\%$ u indipendenti mill-konċentrazzjoni fuq firxa minn 0.02-200 mcg/mL. Fl-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma, il-medja tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni fil-plażma mqabbla ma' dik fid-demm kienet madwar 1.0 u l-medja tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni fil-plażma mqabbla ma' dik fis-semen kienet madwar 4.0.

Tenofovir alafenamide

L-irbit ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma tal-bniedem *in vitro* hu $< 0.7\%$ u hu indipendenti mill-konċentrazzjoni fuq firxa minn 0.01-25 mcg/mL. L-irbit ta' tenofovir alafenamide ma' proteini tal-plażma tal-bniedem *ex vivo* f'kampjuni miġbura waqt il-provi kliniċi kien ta' madwar 80%.

Bijotrasformazzjoni

Darunavir

Esperimenti *in vitro* b'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem (HLMs, human liver microsomes) jindikaw li darunavir jgħaddi l-aktar minn metabolizmu ossidattiv. Darunavir jiġi metabolizzat b'mod estensiv permezz tas-sistema CYP tal-fwied u kważi b'mod esklussiv permezz tal-isozima CYP3A4. Prova b'darunavir [¹⁴C] f'voluntiera f'saħħithom uriet li l-biċċa l-kbira tar-radjuattività fil-plażma wara doża waħda ta' 400/100 mg darunavir b'ritonavir kienet minhabba s-sustanza attiva originali. Fil-bnedmin ġew identifikati mill-inqas 3 metaboliti ossidattivi ta' darunavir; kollha wrew attività li kienet mill-inqas 10-darbiet anqas mill-attività ta' darunavir kontra l-HIV tat-tip li jinstab fin-natura.

Cobicistat

Cobicistat hu metabolizzat permezz ta' CYP3A (maġġuri) u ossidazzjoni medjata minn CYP2D6 (minuri) u ma jgħaddix minn glukuronidazzjoni. Wara l-ġhoti mill-halq ta' cobicistat [¹⁴C], 99% tar-radjuattività li kienet tiċċirkola fil-plażma kien cobicistat mhux mibdul. Livelli baxxi tal-metaboliti jiġu osservati fl-awina u fl-ippurgar u ma jikkontribwixxux għall-attività inibitorja ta' cobicistat fuq CYP3A.

Emtricitabine

Studji *in vitro* jindikaw li emtricitabine mhuwiex inibitur tal-enzimi CYP tal-bniedem. Wara l-ġhoti ta' emtricitabine [¹⁴C], l-irkupru komplet tad-doża ta' emtricitabine inkiseb fl-awrina (madwar 86%) u fl-ippurgar (madwar 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ġiet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboliti putattivi. Il-bijotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tal-parti attiva thiol biex jiġu ffurmati d-dijasterjomeri 3'-sulphoxide (madwar 9% tad-doża) u l-konjugazzjoni ma' glucuronic acid biex jiġi ffurmat 2'-O-glucuronide (madwar 4% tad-doża). Ma kienu identifikabbli l-ebda metaboliti oħrajn.

Tenofovir alafenamide

Il-metabolizmu huwa r-rotta maġġuri tal-eliminazzjoni għal tenofovir alafenamide fil-bniedem, li jammonta għal > 80% ta' doża orali. Studji *in vitro* wrew li tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat għal tenofovir (metabolit maġġuri) minn cathepsin A f'PBMCs (inklużi limfoċiti u ċelluli oħrajn fil-mira tal-HIV) u makrofaġi; u minn carboxylesterase-1 fl-epatoċiti. *In vivo*, tenofovir alafenamide jiġi idrolizzat fiċ-ċelluli biex jifforma tenofovir (metabolit maġġuri), li jiġi fosforilat għall-metabolit attiv tenofovir diphosphate.

In vitro, tenofovir alafenamide ma jiġix metabolizzat minn CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6. Tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat b'mod minimu minn CYP3A4. Meta ngħata flimkien mal-induttur investigattiv moderat ta' CYP3A efavirenz, l-esponiment għal tenofovir alafenamide ma ġiex affettwat b'mod sinifikanti. Wara l-ġhoti ta' tenofovir alafenamide, ir-radjuattività [¹⁴C] fil-plażma uriet profil dipendenti fuq il-hin, b'tenofovir alafenamide bħala l-ispeċi l-aktar abbondanti fl-ewwel ftit sigħat u aċidu uriku fil-perjodu li kien fadal.

Eliminazzjoni

Darunavir

Wara doża ta' 400/100 mg darunavir [¹⁴C] b'ritonavir, madwar 79.5% u 13.9% tad-doża mogħtija ta' darunavir [¹⁴C] setgħet tinkiseb lura mill-ippurgar u mill-awrina, rispettivament. Darunavir mhux mibdul kien jgħodd madwar 41.2% u 7.7% tad-doża mogħtija fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament.

It-tneħħija mill-vini ta' darunavir (150 mg) waħdu u fil-preżenza ta' doża baxxa (100 mg) ta' ritonavir kienet 32.8 l/sieġha u 5.9 l/sieġha, rispettivament. Il-medjan tal-half-life terminali ta' darunavir fil-plażma wara l-ġhoti ta' Symtuza huwa 5.5 sigħat.

Cobicistat

Wara l-ġhoti mill-halq ta' cobicistat [¹⁴C], 86% u 8.2% tad-doża ġiet irkuprata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Il-medjan tal-half-life terminali ta' cobicistat fil-plażma wara l-ġhoti ta' Symtuza huwa 3.6 sigħat.

Emtricitabine

Emtricitabine jiġi eliminat l-aktar mill-kliwi b'irkupru komplut tad-doża li jinkiseb mill-awrina (madwar 86%) u mill-ippurgar (madwar 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ta' emtricitabine ġiet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboliti. It-tnehhija sistemika ta' emtricitabine kellha medja ta' 307 mL/min. Wara l-ghoti mill-halq ta' Symtuza, il-medjan tal-half-life terminali tal-eliminazzjoni ta' emtricitabine hija 17.2 sigħat.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide jiġi eliminat l-aktar wara l-metaboliżmu ta' tenofovir. Il-medjan tal-half-life terminali tal-eliminazzjoni ta' tenofovir alafenamide kien 0.3 sigħat meta ngħata bħala Symtuza. Tenofovir jiġi eliminat mill-ġisem mill-kliwi kemm permezz ta' filtrazzjoni mill-glomeruli kif ukoll permezz ta' sekrezzjoni attiva mit-tubuli. Tenofovir għandu medjan tal-half-life fil-plażma ta' madwar 32 siegħa. Tnehhija mill-kliwi ta' tenofovir alafenamide mhux mibdul hija rotta minuri b'anqas minn 1% tad-doża eliminata fl-awrina. Il-metabolit attiv b'mod farmakologiku, tenofovir diphosphate, għandu half-life ta' 150-180 siegħa fil-PBMCs.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' Symtuza ma ġietx investigata f'pazjenti pedjatriċi. Madankollu, hemm *data* farmakokinetika għall-komponenti differenti ta' Symtuza, li tindika li dożi ta' 800 mg darunavir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine u 10 mg tenofovir alafenamide jwasslu għal esponimenti simili fl-adulti u fl-adolexxenti li għandhom 12-il sena jew aktar, li jiżnu mill-anqas 40 kg.

Anzjani

Fl-anzjani (età ≥ 65 sena) hija disponibbli informazzjoni PK limitata għal Symtuza kif ukoll għall-komponenti individwali tiegħu.

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HIV urew li l-farmakokinetika ta' darunavir ma kinitx differenti b'mod konsiderevoli fil-firxa ta' etajiet (18 sa 75 sena) evalwati f'pazjenti infettati bl-HIV (N = 12, età ≥ 65 sena) (ara sezzjoni 4.4).

Ma ġew identifikati l-ebda differenzi farmakokinetiċi minhabba l-età li kienu rilevanti b'mod kliniku għal cobicistat, emtricitabine jew tenofovir alafenamide fil-firxa ta' etajiet ≤ 65 sena.

Sess tal-persuna

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni uriet esponiment kemxejn oghla għal darunavir (16.8%) f'nisa infettati b'HIV-1 meta mqabbla ma' rġiel infettati b'HIV-1. Din id-differenza ma kinitx rilevanti b'mod kliniku.

Ma ġew identifikati l-ebda differenzi farmakokinetiċi minhabba s-sess tal-persuna rilevanti b'mod kliniku għal cobicistat, emtricitabine jew tenofovir alafenamide.

Indeboliment tal-kliwi

Symtuza ma ġiex investigat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Hemm *data* farmakokinetika għall-komponenti (individwali) ta' Symtuza.

Darunavir

Riżultati minn studju ta' bilanċ tal-massa b'darunavir [¹⁴C] b'ritonavir wera li madwar 7.7% tad-doża ta' darunavir mogħtija titneħħa mhux mibdula fl-awrina.

Għalkemm darunavir ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni uriet li l-farmakokinetika ta' darunavir ma kinitx affettwata b'mod sinifikanti f'pazjenti infettati bl-HIV b'indeboliment moderat tal-kliwi (eGFR_{CG} bejn 30-60 mL/min, N = 20) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Cobicistat

Prova tal-farmakokinetika ta' cobicistat saret f'individwi mhux infettati bl-HIV-1 b'indeboliment sever tal-kliewi ($eGFR_{CG}$ inqas minn 30 mL/min). Ma ġew osservati l-ebda differenzi ta' sinifikat fil-farmakokinetika ta' cobicistat bejn individwi b'indeboliment sever tal-kliewi u individwi f'saħħithom, li huwa konsistenti mat-tneħħija baxxa ta' cobicistat mill-kliewi.

Emtricitabine

Il-medja tal-esponiment sistemiku għal emtricitabine kienet oġġla f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ($eGFR_{CG} < 30$ mL/min) (33.7 mcg•siegħa/mL) milli f'individwi b'funzjoni normali tal-kliewi (11.8 mcg•siegħa/mL).

Tenofovir alafenamide

Ma ġew osservati l-ebda differenzi rilevanti b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide, jew ta' tenofovir bejn individwi f'saħħithom u pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ($eGFR_{CG} > 15$ iżda < 30 mL/min) fi studji ta' tenofovir alafenamide. Ma hemm l-ebda *data* farmakokinetika dwar tenofovir alafenamide f'pazjenti b' $eGFR_{CG} < 15$ mL/min.

Indeboliment tal-fwied

Symtuza ma ġiex investigat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Hemm *data* farmakokinetika għall-komponenti (individwali) ta' Symtuza.

Darunavir

Darunavir jiġi metabolizzat u eliminat l-aktar mill-fwied. Fi prova b'ħafna dożi b'darunavir/ritonavir (600/100 mg) darbtejn kuljum, intwera li l-konċentrazzjonijiet totali ta' darunavir fil-plażma f'individwi b'indeboliment ħafif (Klassi A ta' Child-Pugh, N = 8) u moderat (Klassi B ta' Child-Pugh, N = 8) tal-fwied kienu kumparabbli ma' daww f'individwi f'saħħithom. Madankollu, konċentrazzjonijiet ta' darunavir mhux marbut kienu madwar 55% (Klassi A ta' Child-Pugh) u 100% (Klassi B ta' Child-Pugh) oġġla, rispettivament. Ir-rilevanza klinika ta' din iż-żieda mhijiex magħrufa. L-effett ta' indeboliment sever tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' darunavir ma ġiex studjat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Cobicistat

Cobicistat jiġi metabolizzat u eliminat l-aktar mill-fwied. Prova tal-farmakokinetika ta' cobicistat saret f'individwi mhux infettati b'HIV-1 b'indeboliment moderat tal-fwied (Klassi B ta' Child-Pugh). Ma kienu osservati l-ebda differenzi rilevanti b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' cobicistat bejn individwi b'indeboliment moderat u individwi f'saħħithom. L-effett ta' indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C) fuq il-farmakokinetika ta' cobicistat ma ġiex studjat.

Emtricitabine

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine ma ġiex studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied; madankollu, emtricitabine ma jiġix metabolizzat b'mod sinifikanti mill-enzimi tal-fwied, u għalhekk l-impatt ta' indeboliment tal-fwied għandu jkun limitat.

Tenofovir alafenamide

Ma kinux osservati bidliet rilevanti b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' tenofovir f'pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied. L-effetti ta' indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C) fuq il-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide ma ġiex studjat.

Koinfezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew l-epatite C

Ma kienx hemm *data* farmakokinetika biżżejjed fil-provi kliniċi biex tiddetermina l-effett ta' infezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew C fuq il-farmakokinetika ta' darunavir, cobicistat, emtricitabine, jew tenofovir alafenamide (irreferi għas-sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Tqala u wara t-twelid

It-trattament b'darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum waqt it-tqala jwassal għal esponiment baxx għal darunavir (ara Tabella 8). F'nisa li kienu qed jirċievu darunavir/cobicistat matul it-tieni trimestru tat-tqala, valuri medji fl-istess individwu għas- C_{max} , l-AUC_{24h} u s- C_{min} ta' darunavir totali

kienu 49%, 56% u 92% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma wara t-twelid; matul it-tielet trimestru tat-tqala, il-valuri tas- C_{max} , l-AUC_{24h} u s- C_{min} ta' darunavir totali kienu 37%, 50% u 89% aktar baxxi rispettivament, meta mqabbla ma' wara t-twelid. Il-porzjon mhux marbut ukoll tnaqqas b'mod sostanzjali, inkluz tnaqqis ta' madwar 90% fil-livelli tas- C_{min} . Il-kawża prinċipali ta' dawn l-esponimenti baxxi huwa tnaqqis evidenti fl-esponiment għal cobicistat minhabba induzzjoni tal-enzimi assoċjata mat-tqala (ara taħt).

Tabella 8

Riżultati farmakokinetiċi ta' darunavir totali wara għoti ta' darunavir/cobicistat bid-doża ta' 800/150 mg darba kuljum bhala parti minn skeda antiretrovirali, waqt it-tieni trimestru tat-tqala, it-tielet trimestru tat-tqala u wara t-twelid			
Farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)	It-tieni trimestru tat-tqala N=7	It-tielet trimestru tat-tqala N=6	Wara t-twelid (6 ġimghat-12-il ġimgha) N=6
C_{max} , ng/mL	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC _{24h} , ng.siegha/mL	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

L-esponiment għal cobicistat kien inqas matul it-tqala, bil-possibbiltà li r-rinforz ta' darunavir ikun inqas minn dak li huwa l-aħjar. Matul it-tieni trimestru tat-tqala, is- C_{max} , l-AUC_{24h}, u s- C_{min} ta' cobicistat kienu 50%, 63%, u 83% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' wara t-twelid. Matul it-tielet trimestru tat-tqala, is- C_{max} , l-AUC_{24h}, u s- C_{min} ta' cobicistat kienu 27%, 49%, u 83% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' wara t-twelid.

Ma hija disponibbli l-ebda *data* farmakokinetika għal emtricitabine u tenofovir alafenamide waqt it-tqala.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Darunavir

Tagħrif mhux kliniku fuq darunavir ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Darunavir ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità jew fuq l-iżvilupp bikri tal-embriju u DRV ma juri l-ebda potenzjal teratoġeniku, f'livelli ta' esponiment inqas minn daww bid-doża klinika rrakkomandata fil-bnedmin.

F'firien żgħażaġh li rċiew darunavir sal-jiem 23-26 (ekwivalenti għal anqas mill-età ta' sentejn fil-bniedem), giet osservata żieda fl-imwiet b'konvulżjonijiet f'xi annimali. Dawn is-sejbiet ġew attribwiti għall-immaturità tal-enzimi tal-fwied u tal-barriera ta' bejn id-demm u l-moħħ. Minhabba incertezzi dwar ir-rata ta' żvilupp tal-barriera ta' bejn id-demm u l-moħħ u tal-enzimi tal-fwied fil-bniedem Symtuza m'għandux jintuza f'pazjenti pedjatriċi taħt l-età ta' 3 snin.

Cobicistat

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ma ġew osservati l-ebda effetti teratoġeniċi fi studji dwar tossiċità fuq l-iżvilupp fil-firien u l-fniek. Fil-firien, sehhew bidliet fl-ossifikazzjoni tas-sinsla u tal-isternebrae tal-feti b'doża li pproduċiet tossiċità sinifikanti fl-omm.

Studji *ex vivo* fil-fniek u studji *in vivo* fil-klieb jissuggerixxu li cobicistat għandu possibbiltà baxxa li jtaawwal l-intervall QT, u jista' jtaawwal kemxejn l-intervall PR u jnaqqas il-funzjoni tal-ventrikulu tax-xellug f'koncentrazzjonijiet medji li kienu mill-inqas 10 darbiet oġhla mill-esponiment fil-bniedem bid-doża rrakkomandata ta' 150 mg kuljum.

Studju fit-tul dwar jekk cobicistat huwiex kapaċi jikkawża kanċer fil-firien wera l-possibbiltà li kapaċi jikkawża tumuri speċifiċi għal din l-ispeċi, li huwa meqjus li m'għandu l-ebda rilevanza għall-

bnedmin. Studju fit-tul dwar jekk huwiex kapaċi jikkawża kanċer fil-ġrieden ma weriex il-possibbiltà li jikkawża kanċer.

Emtricitabine

Tagħrif mhux kliniku dwar emtricitabine ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Emtricitabine wera riskju baxx għall-kapaċità li jikkawża kanċer fil-ġrieden u l-firien.

Tenofovir alafenamide

Studji mhux kliniċi ta' tenofovir alafenamide fil-firien u l-klieb żvelaw l-għadam u l-kliwi bħala l-organi primarji fil-mira tat-tossiċità. It-tossiċità fl-għadam kienet osservata bħala tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam fil-firien u l-klieb b'esponimenti ta' tenofovir mill-inqas erba' darbiet aktar minn dawk mistennija wara l-ġhoti ta' Symtuza. Infiltrazzjoni minima ta' istjoċiti kienet preżenti fl-għajnejn tal-klieb b'esponimenti ta' tenofovir alafenamide u tenofovir ta' madwar 15 u 40 darba ikbar, rispettivament, minn dawk mistennija wara l-ġhoti ta' Symtuza.

Tenofovir alafenamide ma kienx mutageniku jew klastogeniku f'analizi konvenzjonali ta' effett tossiku fuq il-ġeni.

Minhabba li hemm esponiment aktar baxx għal tenofovir fil-firien u l-ġrieden wara l-ġhoti ta' tenofovir alafenamide meta mqabbel ma' tenofovir disoproxil, studji dwar il-kapaċità li jikkawża kanċer u studji fil-perjodi ta' qabel u wara t-twelid fuq il-firien saru biss b'tenofovir disoproxil. Studji konvenzjonali ta' riskju ta' kanċer u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, il-fertilità, it-tqala jew fuq xi parametri tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studju dwar it-tossiċità li sar qabel u wara t-twelid b'dożi li kienu tossiċi għall-omm.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Cellulose, microcrystalline

Silica, colloidal anhydrous

Kisja tar-rita

Macrogol 4 000

Poly (vinyl alcohol)– parzjalment idrolizzat

Talc

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Wara li jinfetaħ l-ewwel darba: 6 ġimgħat

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali b'desikkant ġol-flixxun sabiex tipproteġi l-pilloli mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa. Il-pilloli jistgħu jinħażnu barra mill-kontenitur oriġinali sa 7 ijiem u jekk wara dak iż-żmien ma jkunux ittiegħu għandhom jintremew. Pilloli maħżuna barra mill-kontenitur oriġinali m'għandhomx jitpoġġew lura fil-kontenitur.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun abjad tal-polyethylene b'densità għolja (HDPE, high density polyethylene) desikkant tal-ġel tas-silika (li jkun f'qartas jew kontenitur separat) iffittjat b'għatu tal-polypropylene (PP, polypropylene) li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u b'sigill li jehel b'induzzjoni.

Kull flixxun fih 30 pillola.

Daqs tal-pakkett ta' flixxun wieħed jew tliet flixxen f'kartuna.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1225/001- 30 pillola miksija b'rita

EU/1/17/1225/002- 90 pillola miksija b'rita (3 x 30)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Settembru 2017

Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Mejju 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen, Borgo San Michele

04100

Latina

L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C KUNDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornamenti sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita
darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg darunavir (bħala ethanolate), 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine, u 10 mg tenofovir alafenamide (bħala fumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita (3 fliexken li fihom 30 pillola l-wieġed)

Il-fliexken m'għandhomx jitqassmu b'mod indiviwal.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Tużahx wara 6 ġimgħat minn meta l-flixxkun jinfetħ għall-ewwel darba.

Data ta' ftuħ: _____

Data ta' skart: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa. Hażna barra mill-kontenitur originali hija permessa sa 7 ijiem.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1225/001 - 30 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1225/002 - 90 pillola miksija b'rita (3 x 30)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

symtuza

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg pilloli
darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg darunavir (bħala ethanolate), 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine, u 10 mg tenofovir alafenamide (bħala fumarate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita (3 fliexken li fihom 30 pillola l-wieħed)
Il-fliexken m'għandhomx jitqassmu b'mod indiviwal.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-fliexkun magħluq sewwa. Hażna barra mill-kontenitur oriġinali hija permessa sa 7 ijiem.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1225/001 - 30 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1225/002 - 90 pillola miksija b'rita (3 x 30)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg – pilloli miksija b'rita
darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Symtuza u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Symtuza
3. Kif għandek tiehu Symtuza
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Symtuza
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Symtuza u għalxiex jintuza

Symtuza huwa mediċina antiretrovirali użata biex titratta infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV-1, human immunodeficiency virus 1). Huwa jintuza fl-adulti u fl-adolesxenti li għandhom 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg. Symtuza fih erba' sustanzi attivi:

- darunavir, mediċina kontra l-HIV magħrufa bħala inibitur tal-protease
- cobicistat, sustanza li ssahħah lil darunavir
- emtricitabine, mediċina kontra l-HIV magħrufa bħala inibitur nucleoside ta' reverse transcriptase
- tenofovir alafenamide, mediċina kontra l-HIV magħrufa bħala inibitur nucleotide ta' reverse transcriptase

Symtuza jnaqqas l-HIV-1 fil-gisem tiegħek u dan se jtejjeb is-sistema immuni tiegħek (id-difiża naturali tal-gisem tiegħek) u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard marbut mal-infezzjoni bil-HIV iżda Symtuza ma jfejjaqx l-infezzjoni tal-HIV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Symtuza

Tihux Symtuza

- jekk inti **allergiku/a** (għandek sensitività eċċessiva) għal darunavir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir alafenamide, jew għal xi sustanza oħra ta' Symtuza (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek **problemi severi fil-fwied**. Staqsi lit-tabib tiegħek jekk m'intix ċert dwar is-severità tal-mard tal-fwied tiegħek. Jistgħu jkunu meħtieġa xi testijiet addizzjonali.

Għid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini **kollha** li tiehu u dan jinkludi mediċini li jittiehdu mill-ħalq, man-nifs, b'injezzjoni jew jiġu applikati fuq il-ġilda.

Tihux Symtuza flimkien ma' xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin

Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn, staqsi lit-tabib tiegħek dwar bidla għal mediċina oħra.

Mediċina	L-iskop tal-mediċina
<i>Alfuzosin</i>	biex titratta prostata mkabbra
<i>Amiodarone, dronedarone, ivabradine, quinidine, jew ranolazine</i>	biex titratta ċerti disturbi tal-qalb (eż. ritmu mhux normali tal-qalb)
<i>Carbamazepine, phenobarbital u phenytoin</i>	biex tevita aċċessjonijiet
<i>Colchicine</i> (jekk għandek problemi tal-kliewi/tal-fwied)	biex titratta l-gotta
<i>Il-prodott ikkombinat lopinavir/ritonavir</i>	mediċina kontra l-HIV
<i>Rifampicin</i>	biex titratta xi infezzjonijiet bħat-tuberkulożi
<i>Pimozide, lurasidone, quetiapine jew sertindole</i>	biex titratta kundizzjonijiet psikjatriċi
<i>L-alkalojdi ergot bħal ergotamine, dihydroergotamine, ergometrine u methylergonovine</i>	biex titratta l-uġiġ ta' ras tal-emigranja
<i>St. John's Wort (Hypericum perforatum)</i>	prodott magħmul mill-ħxejjex użat għad-depressjoni
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	biex titratta infezzjoni tal-epatite Ċ
<i>Lovastatin, simvastatin u lomitapide</i>	biex tbaxxi l-livelli tal-kolesterol
<i>Triazolam jew midazolam</i> (jittiehed mill-ħalq)	biex tgħinek torqod u/jew biex ittaffi l-ansjeta
<i>Sildenafil</i>	biex titratta disturb tal-qalb u l-pulmuni msejjaħ pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmuni. Sildenafil jintuza għal affarijiet oħra. Jekk jogħġbok ara s-sezzjoni 'Mediċini oħra u Symtuza'.
<i>Avanafil</i>	biex titratta l-impotenza
<i>Ticagrelor</i>	biex tgħin halli twaqqaq it-tagħqid tal-plejtlits fit-trattament ta' pazjenti bi storja ta' attakk tal-qalb
<i>Naloxegol</i>	biex tittratta stitikezza kkawżata mill-opiojdi
<i>Dapoxetine</i>	biex tittratta eġakulazzjoni prematura
<i>Domperidone</i>	biex tittratta dardir u rimettar

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Symtuza.

Persuni li jkunu qed jieħdu Symtuza xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat ma' infezzjoni bl-HIV. Inti għandek iżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

Persuni li jkunu qed jieħdu Symtuza jistgħu jiżviluppaw raxx fil-ġilda. B'mod mhux frekwenti r-raxx jista' jsir sever jew potenzjalment ta' theddida għall-ħajja. Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek kull meta tiżviluppa raxx.

Hemm il-possibbiltà li jista' jkollok problemi fil-kliewi meta tieħu Symtuza għal perjodu ta' żmien twil.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Symtuza. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament, jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik.

- jekk kellek **problemi bil-fwied**, inkluż infezzjoni bl-epatite B jew Ċ. It-tabib tiegħek jista' jistma kemm hu sever il-mard tal-fwied tiegħek qabel jiddeċiedi jekk init tistax tieħu Symtuza.
- jekk inti għandek infezzjoni bl-**epatite B**, il-problemi tiegħek tal-fwied jistgħu jmorru għall-aġar wara li tieqaf tieħu Symtuza. Huwa importanti li ma tiqafx tieħu Symtuza mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek.
- jekk inti kellek **mard tal-kliewi** jew jekk it-testijiet urew **problemi bil-kliewi tiegħek**, qabel jew waqt it-trattament. Qabel tibda t-trattament u waqt it-trattament b'Symtuza, it-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demmi biex jara kif qed jahdmu l-kliewi tiegħek. It-tabib tiegħek se jqis jekk Symtuza hijiex il-mediċina t-tajba għalik.
- jekk għandek id-**dijabete**. Symtuza jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demmi.
- jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (eż. għoqiedi tal-limfa minfuħa u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avvanzata u li kellhom infezzjonijiet mhux tas-soltu minhabba

sistema immuni mdgħajfa (infezzjoni opportunistika), jistgħu jseħħu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet preċedenti ftit wara li inti tibda t-trattament għall-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi jiġru minhabba titjib fir-rispons immuni tal-ġisem, li jagħmel il-ġisem kapaċi jiġġield infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvji.

- jekk tinnota sintomi bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u s-saqajn u titla' 'l fuq lejn il-parti tan-nofs tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġda jew attività eċċessiva, għid lit-tabib tiegħek immedjatament. Apparti l-infezzjonijiet opportunistiċi, jistgħu jseħħu wkoll **disturbi awtoimmuni** (meta s-sistema immuni tattakka tessuti f'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek tal-HIV, minhabba titjib fir-rispons immuni tal-ġisem. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tat-trattament.
- jekk għandek **l-emofilja**. Symtuza jista' jżid ir-risku ta' hruġ ta' demm.
- jekk inti **allergiku/a għas-sulphonamides** (eż. jintużaw biex jitrattaw ċerti infezzjonijiet).
- jekk tinnota xi **problemi fil-muskoli jew fl-għadam**. Xi pazjenti li jiehdu mediċini kontra l-HIV jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam msejha osteonekrozi (ħsara fl-għadam ikkawżata minn telf ta' provvista tad-demm lejn l-għadam). Dan ikun aktar probabbli bi trattament fit-tul għall-HIV, ħsara aktar qawwija lis-sistema immuni, ikollok piż żejjed, jew l-użu tal-alkoħol jew mediċini msejha kortikosteroidi. Sinjali ta' osteonekrozi huma ebusija fil-ġogi, uġiġ u wegħat (speċjalment fil-ġenbejn, fl-irkoppa u fl-ispalla) u tbatija biex tiċċaqlaq. Jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi għid lit-tabib tiegħek.

Anzjani

Symtuza ġie użat biss f'numru limitat ta' pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar. Jekk inti tagħmel ma' dan il-grupp ta' età, jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tistax tuża Symtuza.

Tfal u adolexxenti

Symtuza mhuwiex qiegħed biex jintuża fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena, jew li jiżnu anqas minn 40 kg, minhabba li huwa ma ġiex studjat fi tfal ta' taħt it-12-il sena.

Mediċini oħra u Symtuza

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra.

Hemm xi mediċini li **inti m'għandekx tiegħu flimkien ma' Symtuza**. Dawn huma msemmija taħt it-titlu **'Tihux Symtuza flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini li ġejjin'**.

Symtuza m'għandux jintuża flimkien ma' mediċina antivirali oħra li jkun fiha sustanza li ssahħha jew mediċina antivirali li tkun tehtieg tissahħa. F'xi każijiet id-doża tal-mediċini l-oħra jista' jkollu bżonn jinbidel. Għalhekk dejjem għid lit-tabib tiegħek jekk inti tiegħu mediċini oħra kontra l-HIV u segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek b'attenzjoni dwar liema mediċini jistgħu jittieħdu flimkien.

Barra minn hekk inti m'għandekx tiegħu Symtuza mal-mediċini li jkun fihom tenofovir disoproxil (eż. bħala fumarate, phosphate, jew succinate), lamivudine jew adefovir dipivoxil, jew mediċini li jehtieġu li jissahħu b'ritonavir jew cobicistat.

L-effetti ta' Symtuza jistgħu jitnaqqsu jekk inti tiegħu xi wieħed minn dawn il-prodotti li ġejjin. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tiegħu:

- *Bosentan* (biex jitratta pressjoni għolja fiċ-ċirkulazzjoni tal-pulmuni)
- *Dexamethasone* (injezzjoni) (kortikosteroid)
- *Rifapentine, rifabutin* (biex jitratta infezzjonijiet bil-batterji)
- *Oxcarbazepine* (biex jevita aċċessjonijiet).

L-effetti ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tiegħu Symtuza u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tiegħu:

- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, felodipine, flecainide, mexiletine, nicardipine, nifedipine, propafenone, lidocaine, verapamil* (għal mard tal-qalb) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżiedu.
- *Bosentan* (biex jitratta pressjoni għolja fiċ-ċirkulazzjoni tal-pulmuni)

- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex inaqqsu t-tagħqid tad-demmi) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-medicini jistgħu jinbidlu.
- *Clonazepam* (biex jevita aċċessjonijiet).
- Kontraċettivi tal-ormoni abbażi tal-*estrogen* u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Symtuza jista' jnaqqas l-effett tagħhom. Meta jintużaw għall-kontroll tat-tqala, huma rrakkomandati metodi ta' kontraċezzjoni mhux bl-ormoni.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. Symtuza jista' jżid ir-riskju ta' żieda fil-livelli tal-potassium minn drospirenone.
- *Kortikosteroidi* inkluż *betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisolone, triamcinolone*. Dawn il-medicini jintużaw biex jitrattaw allergiji, aźma, mard infjammatorju tal-fwied, kondizzjonijiet infjammatorji tal-ġilda, fl-ġhajnejn, fil-ġogi u fil-muskoli u kondizzjonijiet infjammatorji oħra. Dawn il-medicini ġeneralment jittieħdu mill-halq, jittieħdu man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-ġilda. Jekk ma jistgħux jintużaw alternattivi, l-użu tagħhom għandu jsir biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Buprenorphine/naloxone, methadone* (medicini biex jitrattaw id-dipendenza fuq l-opjojdi)
- *Salmeterol* (medicini biex jitrattaw l-aźma)
- *Artemether/lumefantrine* (kombinazzjoni ta' medicina biex tittratta l-malaria)
- *Dasatinib, irinotecan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (medicini biex jitrattaw il-kanċer)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (għall-impotenza jew biex jitrattaw kundizzjoni tal-qalb u l-pulmuni msejja pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (biex jitrattaw infezzjoni bil-virus tal-epatite C).
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (biex jitrattaw l-uġiġh).
- *Fesoterodine, solifenacin* (biex jitrattaw disturbi uroloġiċi).

It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demmi addizzjonali u d-doża tal-medicini l-oħra jista' jkollu bżonn jinbidel minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom jew ta' Symtuza jistgħu jiġu influwenzati meta jingħataw flimkien. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tiegħu:

- *Dabigatran etexilate, edoxaban, warfarin* (biex tnaqqas it-tagħqid tad-demmi)
- *Alfentanil* (jiġi injettat, medicina qawwija li taffi l-uġiġh li taħdem għal żmien qasir, li tintuża fl-operazzjonijiet)
- *Carvedilol, metoprolol, timolol* (għal mard tal-qalb)
- *Digoxin* (biex jitratta ċerti disturbi tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Clotrimazole, fluconazole, isavuconazole, itraconazole, posaconazole* (biex jiġu ttrattati infezzjonijiet bil-fungi). *Voriconazole* għandu jittieħed biss wara evalwazzjoni medika.
- *Atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (biex ibaxxu l-livelli tal-kolesterol). Ir-riskju ta' ħsara fil-muskolu jista' jiżdied. It-tabib tiegħek se jevalwa liema hija l-aħjar skeda li tnaqqas il-kolesterol għas-sitwazzjoni speċifika tiegħek.
- *Rifabutin* (kontra infezzjonijiet bil-batterji)
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (għal impotenza jew pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodone* (biex jitrattaw depressjoni u ansjetà)
- *Perphenazine, risperidone, thioridazine* (medicini psikjatriċi)
- *Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (biex jikkontrollaw is-sistema immuni tiegħek) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-medicini jistgħu jiżdiedu.
- *Colchicine* (kontra l-gotta). Jekk inti għandek problemi fil-kliewi jew fil-fwied ara s-sezzjoni '**Tiħux Symtuza ma' xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin**'.
- *Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam* meta jintuża bħala injezzjoni (medicini li jitrattaw problemi bl-irqad u/jew ansjetà)
- *Metformin* (biex jitratta dijabete tat-tip 2)

Din **mhijiex** lista sħiħa ta' medicini. Għid lil persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa dwar il-medicini **kollha** li inti qed tiegħu.

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tqila jew qed taħseb biex tinqabad tqila. Nisa tqal m'għandhomx jiehdu Symtuza.

Minhabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddghu, in-nisa m'għandhomx ireddghu jekk qed jirċievu Symtuza.

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Symtuza jista' jikkawża sturdament. Thaddimx magni u ssuqqx jekk thossok stordut wara li tiehu Symtuza.

Symtuza fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Symtuza

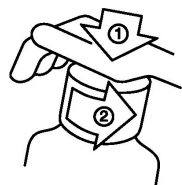
Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rrakkomandata għall-adulti u l-adolesxenti li għandhom 12-il sena jew aktar, li jiżnu mill-anqas 40 kg hija pillola waħda kuljum mal-ikel.

Inti għandek tiehu Symtuza kuljum u dejjem **mal-ikel**. Inti għandek tiekol ikla jew xi haġa hafifa fit-30 minuta qabel tiehu Symtuza. It-tip ta' ikel li tiehu mhuwiex importanti.

- Il-pillola m'għandhiex titgħaffeg, iżda għandha tinbela sħiħa. Il-pillola tista' tittiehed ma' xarba bħal ilma, ħalib jew kwalunkwe xarba ta' nutrizzjoni. Hu Symtuza bejn wiehed u iehor fl-istess hin kull jum.

Kif tneħhi l-għatu li ma jistax jinfetaħ mit-tfal



Il-flixxun tal-platik jiġi b'għatu li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u għandu jinfetaħ kif ġej:

- Aghfas l-għatu tal-plastik 'l isfel filwaqt li ddawru lejn ix-xellug.
- Nehhi l-għatu li jkun inhall minn mal-kamin.

Jekk tiehu aktar Symtuza milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-aktar dipartiment tal-emergenza qrib immedjatament għal parir. Żomm il-flixxun tal-pilloli sabiex tkun tista' turi x'had.

Jekk tinsa tiehu Symtuza

Huwa importanti li ma taqbiżx doża ta' Symtuza.

Jekk taqbez doża:

- **Jekk tinnota fi żmien 12-il siegħa** mill-hin li fih inti s-soltu tiehu Symtuza, inti għandek tiehu l-pillola immedjatament, mal-ikel. Imbagħad hu d-doża li jkun imiss fil-hin tas-soltu.
- **Jekk tinnota wara 12-il siegħa jew aktar** wara l-hin li fih inti s-soltu tiehu Symtuza, imbagħad tihux id-doża maqbuża u hu d-doži li jmiss mal-ikel fil-hin tiegħek tas-soltu. Tihux doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk inti tirremetti fi żmien siegħa minn meta tkun hadt il-medicina, għandha tittiehed doża oħra ta' Symtuza mal-ikel mill-aktar fis possibbli. Jekk inti tirremetti aktar minn siegħa wara li tkun hadt il-medicina, allura ma jkollokx bżonn tiehu doża oħra ta' Symtuza sal-hin regolari li jmiss tal-iskeda tas-soltu.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk m'intix ċert/a dwar x'għandek tagħmel jekk taqbez doża jew tirremetti.

Tiqafx tiehu Symtuza mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek

Medicini kontra l-HIV jistgħu jgħegħluk thossok ahjar. Anke meta thossok ahjar, tiqafx tiehu Symtuza. L-ewwel kellek lit-tabib tiegħek.

Meta l-provvista tiegħek tal-pilloli Symtuza tibda tonqos, gib aktar mingħand it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dan hu importanti ħafna għax l-ammont ta' virus jista' jibda jiżdied jekk il-medicina titwaqqaf imqar għal żmien qasir. Imbagħad jista' jsir aktar diffiċli biex tittratta l-marda.

Jekk għandek kemm infezzjoni tal-HIV kif ukoll tal-epatite B, hu importanti ħafna li ma twaqqafx it-trattament tiegħek b'Symtuza mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demmm għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament b'Symtuza. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament jista' jwassal għall-epatite tmur għall-agħar, li jista' jkun ta' periklu għall-hajja.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament dwar sintomi ġodda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li normalment inti tassoċja mal-infezzjoni tal-epatite B.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin.

Ġew irrappurtati problemi fil-fwied li kultant jistgħu jkunu severi. It-tabib tiegħek għandu jagħmel testijiet tad-demmm qabel inti tibda Symtuza. Jekk inti għandek infezzjoni kronika tal-epatite B jew C, it-tabib tiegħek għandu jiċċekkja lek it-testijiet tad-demmm tiegħek aktar ta' spiss minhabba li inti għandek ċans akbar li tiżviluppa problemi fil-fwied. Kellem lit-tabib tiegħek dwar is-sinjali u s-sintomi ta' problemi fil-fwied. Dawn jistgħu jinkludu l-ġilda u l-abjad tal-ġhajnejn tiegħek jisfaru, awrina skura (kulur it-tè), ippurgar ta' lewn ċar, nawsja, rimettar, telf ta' aptit, jew uġiġħ, wegġħat jew uġiġħ u skumdità fuq in-naħa tal-lemin taħt il-kustilji tiegħek.

Raxx fil-ġilda jista' jaffettwa aktar minn pazjent wiehed minn kull 10 li jkunu qed jieħdu Symtuza. Għalkemm il-biċċa l-kbira tar-raxx ikun ħafif u jitlaq wara f'tit meta t-trattament jitkompla, ir-raxx xi kultant jista' ikun qawwi jew ta' periklu għall-hajja. Huwa importanti li tkellem lit-tabib tiegħek jekk inti tiżviluppa raxx. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar kif timmanigġja s-sintomi tiegħek jew jekk Symtuza għandux jitwaqqaf.

Effetti sekondarji severi oħra, li deheru f'sa pazjent 1 minn kull 10, kienu dijabete, zieda fil-livelli tax-xahmijiet fid-demmm u sintomi ta' infezzjoni. Infjammazzjoni fil-frixa (pankreatite) giet irrappuratata f'sa pazjent 1 minn kull 100.

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- uġiġħ ta' ras
- dijarea
- raxx

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija)
- reazzjonijiet allergiċi bħal ħorriqija (urtikarja), ħakk
- nuqqas ta' aptit (anoreksja)
- ħolm mhux normali
- rimettar, uġiġ jew nefha fiż-żaqq, indigestjoni, gass fl-istonku
- riżultati mhux normali tat-testijiet tad-demm bħal xi testijiet tal-kliewi. Jispjegahomlok it-tabib tiegħek.
- sturdament
- uġiġ fil-ġogi
- uġiġ fil-muskoli, bugħawwiġijiet jew dgħufija fil-muskoli
- dgħufija
- għeja
- thossok imdardar (nawsja)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- nefha severa fil-ġilda u f'tessuti oħra (l-aktar spiss fix-xufftejn jew fl-għajnejn)
- sintomi ta' infezzjoni jew ta' disturbi awtoimmuni (sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni)
- tkabbir tas-sider
- osteonekrozi (ħsara fl-għadam ikkawżata minn telf ta' provvista tad-demm lejn l-għadam)
- riżultati mhux normali ta' testijiet tad-demm bħal xi testijiet tal-frixa. Jispjegahomlok it-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)

- reazzjoni msejja DRESS [raxx sever, li jista' jkun akkumpanjat minn deni, għeja, nefha tal-wieċ jew tal-glandoli tal-limfa, żieda fl-eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demm bojod), effetti fuq il-fwied, il-kliewi jew il-pulmun]
- raxx sever bl-infafet u tqaxxir tal-ġilda, partikolarment madwar il-ħalq, l-imnieher, l-għajnejn u l-ġenitali (sindrom ta' Stevens-Johnson)
- kristalli ta' darunavir fil-kliewi li jikkawżaw marda tal-kliewi

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa: raxx jista' jsir sever jew potenzjalment ta' periklu għall-ħajja:

- raxx bl-infafet u tqaxxir tal-ġilda fuq parti kbira tal-ġisem
- raxx aħmar miksi b'hotob żgħar mimlijin bil-materja li jistgħu jinfirxu fuq il-ġisem, xi drabi bid-deni

Xi wħud mill-effetti sekondarji huma tipiċi għall-medicini ta' kontra l-HIV li jixbhu lil Symtuza.

Dawn huma:

- il-livell taz-zokkor fid-demm jogħla u d-diġabete tmur għall-aġar
- uġiġ, sensittività jew dgħufija fil-muskoli. F'okkazzjonijiet rari, dawn id-disturbi fil-muskoli kienu serji
- sindrom infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni. F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u storja ta' infezzjoni opportunistika (infezzjonijiet mhux tas-soltu minħabba sistema immuni mdgħajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet preċedenti jistgħu jseħħu ftit wara li jinbeda t-trattament għall-HIV, inkluż Symtuza. Barra l-infezzjonijiet opportunistiċi, jistgħu jseħħu wkoll disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti f'saħħtu tal-ġisem) wara li inti tibda tiegħu l-medicini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek tal-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tat-trattament.

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi għid lit-tabib tiegħek.

Matul terapija għall-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli tax-xahmijiet u taz-zokkor fid-dem. Parti minn dan huwa marbut mal-fatt li s-saħħa u l-istil ta' ħajja jergħu lura għall-kienu, u fil-

każ tax-xahmijiet fid-demm huwa xi drabi marbut mal-mediċini tal-HIV infushom. It-tabib tiegħek se jittestja għal dawn il-bidliet.

Rappurtar ta' effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Symtuza

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa u l-flixxkun wara "JIS". Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tużax din il-mediċina wara 6 ġimgħat minn meta tiftaħ il-flixxkun għall-ewwel darba. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. **Żomm il-flixxkun magħluq sew.** Il-pilloli jistgħu jinħażnu barra mill-kontenitur oriġinali sa 7 ijiem u jekk wara dak iż-żmien ma jkunux ittiegħu għandhom jintremew. Pilloli mahżuna barra mill-kontenitur oriġinali m'għandhomx jitpoġġew lura fil-kontenitur.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Symtuza

Is-sustanzi attivi huma darunavir, cobicistat, emtricitabine, u tenofovir alafenamide. Kull pillola miksija b'rita (pillola) fiha 800 mg darunavir (bħala ethanolate), 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine, u 10 mg tenofovir alafenamide (bħala fumarate).

Is-sustanzi l-ohra huma

Qalba tal-pillola:

Il-qalba tal-pillola fiha croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose u colloidal silicon dioxide (jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 2 "Symtuza fih sodium").

Kisja tar-rita:

Il-kisja tar-rita fiha polyethylene glycol (macrogol), polyvinyl alcohol (parzjalment idrolizzat), talc, titanium dioxide (E171) u ferric oxide isfar (E172).

Kif jidher Symtuza u l-kontenut tal-pakkett

Pillola minn safra sa safra fil-kannella f'għamla ta' kapsula miksija b'rita, li għandha "8121" fuq naħa waħda u "JG" fuq in-naħa l-ohra.

Symtuza jiġi fi fliexken ta' 30 pillola (b'desikkant tas-silika li għandu jinżamm fil-flixxkun biex jipproteġi l-pilloli tiegħek). Id-desikkant tal-ġell tas-silika qiegħed f'qartas separat jew f'kontenitur u m'għandekx tibilgħu. Il-pilloli Symtuza huma disponibbli f'pakketti li fihom flixxkun wiehed jew tliet fliexken f'kull kartuna. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Il-Belġju

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.