

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena tableta vsebuje 800 mg darunavirja (v obliki etanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 10 mg alafenamidtenofovirata (v obliki fumarata).

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

Ena tableta vsebuje 675 mg darunavirja (v obliki etanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 10 mg alafenamidtenofovirata (v obliki fumarata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

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

Rumena do rumenkasto rjava tableta v obliki kapsule velikosti 22 mm x 11 mm, z vtisnjenima oznakama "8121" na eni strani in "JG" na drugi.

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

Modrikasto siva do siva ovalna tableta z razdelilno zarezo velikosti 22 mm x 11 mm, z vtisnjenima oznakama "6121" na eni strani in "JG" na drugi.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Symtuza je indicirano za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 6 let ali več in s telesno maso najmanj 25 kg. Pri uporabi zdravila Symtuza se je treba opirati na izvide genotipskega testiranja (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo sme uvesti samo zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem okužbe z virusom HIV-1.

Odmerjanje

Odrasli in pediatrični bolniki s telesno maso najmanj 40 kg

Bolniki, ki še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja (ART - antiretroviral therapy)

Priporočeni režim odmerjanja je ena tableta z 800 mg darunavirja, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 10 mg alafenamidtenofovirata na dan, s hrano.

Bolniki, ki so se že zdravili z ART

Pri bolnikih, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila in nimajo z odpornostjo na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM - darunavir resistance associated mutation)*, in imajo v plazmi < 100 000 kopij/ml HIV RNK in število CD4+ celic ≥ 100 celic $\times 10^6/l$ (glejte poglavje 5.1), je priporočen režim odmerjanja ena tableta z 800 mg darunavirja, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 10 mg alafenamidtenofovirata na dan, s hrano.

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

Pediatrični bolniki, stari 6 let ali več in s telesno maso najmanj 25 kg do manj kot 40 kg

Pediatrični bolniki, ki še niso prejeli ART

Priporočen režim odmerjanja je ena tableta s 675 mg darunavirja, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 10 mg alafenamidtenofovirata na dan, s hrano.

Pediatrični bolniki, ki so se že zdravili z ART

Pri bolnikih, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila in nimajo DRV-RAM*, in imajo v plazmi < 100 000 kopij/ml HIV RNK in število CD4+ celic ≥ 100 celic $\times 10^6/l$ (glejte poglavje 5.1), je priporočen režim odmerjanja ena tableta s 675 mg darunavirja, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 10 mg alafenamidtenofovirata na dan, s hrano.

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

Navodilo v primeru izpuščenega odmerka

Če je bil odmerek zdravila izpuščen in je bilo to opaženo v 12 urah od časa, ko je ponavadi zaužit, je treba bolniku svetovati, naj čimprej vzame predpisani odmerek zdravila Symtuza skupaj s hrano. Če je bilo to opaženo več kot 12 ur od časa, ko je odmerek ponavadi zaužit, se izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in se nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.

Če bolnik bruha v roku 1 ure od zaužitja zdravila Symtuza, naj čimprej vzame dodaten odmerek skupaj s hrano. Če bolnik bruha po več kot 1 uri od zaužitja odmerka, naj naslednji odmerek vzame po običajnem razporedu.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri uporabi tega zdravila pri bolnikih, starih več kot 65 let, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh razreda A) ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) prilagajanje odmerka ni potrebno, kljub temu pa je pri uporabi tega zdravila pri teh bolnikih potrebna previdnost, saj se darunavir in kobicistat presnavljata v jetrih (glejte poglavje 5.2).

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (eGFR - estimated glomerular filtration rate) ≥ 30 ml/min odmerka ni treba prilagajati.

Tega zdravila se ne sme uvesti bolnikom z eGFR < 30 ml/min, saj za to skupino bolnikov ni na voljo podatkov (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pri bolnikih, pri katerih se v času zdravljenja eGFR zmanjša pod 30 ml/min, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Nosečnost in obdobje po porodu

Zdravljenje s kombinacijo darunavir/kobicistat (z dvema od učinkovin v zdravilu Symtuza) med nosečnostjo zmanjša izpostavljenost darunavirju (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zato se zdravljenja z zdravilom Symtuza ne sme uvesti med nosečnostjo, pri ženskah, ki med zdravljenjem s to fiksno kombinacijo zanosijo, pa je treba preiti na drug režim zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fiksne kombinacije darunavirja, kobicistata, emtricitabina in alafenamidtenofovirata (FDC - fixed-dose combination) pri otrocih, starih od 3 do manj kot 6 let ali s telesno maso manj kot 25 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Fiksne kombinacije darunavirja, kobicistata, emtricitabina in alafenamidtenofovirata se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 let, zaradi varnostnih pomislekov v povezavi s toksičnostjo in povečano smrtnostjo, ki so ju ugotavljali pri mladičih podgan, ki so prejeli darunavir do starosti 23-26 dni (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Način uporabe

Zdravilo Symtuza je treba jemati peroralno, enkrat na dan s hrano (glejte poglavje 5.2). Tablete se ne sme lomiti ali drobiti.

Odrasli in pediatrični bolniki s telesno maso najmanj 40 kg

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti cele tablete 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg, je tableto mogoče razdeliti na dva dela z rezalnikom tablet. Bolnik mora oba dela tablete zaužiti takoj po delitvi, da zagotovo prejme celoten odmerek.

Pediatrični bolniki, stari 6 let ali več in s telesno maso najmanj 25 kg do manj kot 40 kg

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti cele tablete 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg, je tableto z razdelilno zarezo mogoče prelomiti na dva dela z rokami. Bolnik mora oba dela tablete zaužiti takoj po delitvi, da zagotovo prejme celoten odmerek.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C).

Sočasno zdravljenje z močnimi induktorji CYP3A, kot so spodaj navedena zdravila, zaradi možne izgube terapevtskega učinka (glejte poglavje 4.5):

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

Sočasno zdravljenje z zdravili, kot so spodaj navedena zdravila, zaradi možnosti razvoja resnih in/ali življenja ogrožajočih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5):

- alfuzosin
- amjodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- kolhicin, kadar ga uporabljajo bolniki z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavje 4.5)
- rifampicin
- alkaloidi ergot (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
- dapoksetin
- domperidon
- naloksefol
- pimozid, kvetiapin, sertindol, lurasidon (glejte poglavje 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, peroralni midazolam (za preventivne ukrepe pri parenteralnem odmerjanju midazolama glejte poglavje 4.5)
- sildenafil - kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, avanafil
- simvastatin, lovastatin in lomitapid (glejte poglavje 4.5)
- ticagrelor

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki, ki so se že zdravili z ART

Pri bolnikih, ki so se že zdravili, in ki imajo eno ali več DRV-RAM (glejte poglavje 5.1) ali imajo v plazmi $\geq 100\,000$ kopij/ml HIV-1 RNK ali število CD4+ celic < 100 celic $\times 10^6/l$, zdravila Symtuza ne smete uporabljati.

Nosečnost

Pokazalo se je, da zdravljenje s kombinacijo darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan, v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povzroča zmanjšanje izpostavljenosti darunavirju z znižanjem vrednosti C_{min} za približno 90% (glejte poglavje 5.2). Koncentracija kobicistata je nižja in obstaja možnost, da ne zagotavlja zadostne okrepitve. Precejšnje zmanjšanje izpostavljenosti darunavirju je lahko vzrok za virološki neuspeh in poveča tveganje za prenos okužbe z virusom HIV z matere na otroka. Zato se zdravljenja z zdravilom Symtuza ne sme uvesti med nosečnostjo. Ženske, ki med zdravljenjem z zdravilom Symtuza zanosijo, pa morajo preiti na drug režim zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.6).

Bolniki, ki imajo sočasno okužbo z virusom HIV in virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih, ki imajo kronični hepatitis B ali C in prejemajo protiretrovirusna zdravila, obstaja povečano tveganje za resne in potencialno smrtno nevarne neželene učinke, povezane z jetri.

Varnost in učinkovitost zdravila Symtuza pri bolnikih, s sočasno okužbo z virusom HIV-1 in z virusom hepatitisa C, nista bili dokazani. Alafenamidtenofovirat deluje proti virusu hepatitisa B.

V primeru sočasnega protiretrovirusnega zdravljenja z več zdravili za hepatitis C, glejte tudi povzetke glavnih značilnosti posameznega zdravila.

Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV in virusom hepatitisa B je lahko prekinitev zdravljenja z zdravilom Symtuza povezana s hudim akutnim poslabšanjem hepatitisa. Bolnike s sočasno okužbo z virusom HIV in virusom hepatitisa B ki so prekinili zdravljenje z zdravilom Symtuza, je treba skrbno spremljati tako klinično kot laboratorijsko še najmanj nekaj mesecev po zaključku zdravljenja. Lahko se uvede tudi zdravljenje hepatitisa B, če je primerno. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo prekinitev zdravljenja ni priporočljivo, ker lahko kasnejše poslabšanje hepatitisa vodi v jetrno dekompenzacijo.

Zdravila Symtuza se ne sme uporabljati sočasno z zdravili za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa B, ki vsebujejo dizoproksiltenofovirat (npr. v obliki fumarata, fosfata ali sukcinata), lamivudin ali dipivoksiladefovirat.

Mitohondrijska disfunkcija

Pokazalo se je, da lahko nukleozidni in nukleotidni analogi *in vitro* in *in vivo* povzročijo različne stopnje okvare mitohondrijev. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom. Glavni neželeni učinki, o katerih so poročali, so bile bolezni krvi (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti dogodki so bili pogosto prehodni. Poročali so o nekaterih primerih nevroloških motenj s kasnejšim začetkom (hipertonija, konvulzije, nenormalno vedenje). Zaenkrat ni znano, ali so nevrološke motnje prehodne ali trajne. Vse otroke, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom (tudi če so otroci HIV-negativni), je treba spremljati tako klinično kot laboratorijsko in jih v primeru prisotnosti ustreznih znakov in simptomov v celoti preiskati glede možne mitohondrijske disfunkcije. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnih zdravil pri nosečnicah za preprečevanje vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Starejši

Ker je o uporabi zdravila Symtuza pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, na voljo le malo podatkov, je pri uporabi zdravila potrebna previdnost zaradi večje pogostnosti slabšega delovanja jeter pri starejših

in zaradi sočasnih bolezni oziroma drugih zdravil, ki jih sočasno uporabljajo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Hepatotoksičnost

Pri uporabi darunavirja/ritonavirja so poročali o hepatitisu (npr. akutnem hepatitisu ali citolitičnem hepatitisu). V kliničnem preskušanju zdravil darunavir/ritonavir ($n = 3063$), so o hepatitisu poročali pri 0,5% bolnikov, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje s kombinacijo darunavirja/ritonavirja. Pri bolnikih z obstoječimi boleznimi jeter, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, je tveganje za motnje delovanja jeter, vključno z resnimi in potencialno smrtnimi jetrnimi neželenimi učinki povečano. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi navodila za uporabo teh zdravil.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Symtuza je treba opraviti ustrezne laboratorijske preiskave in spremljati bolnika med zdravljenjem. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, cirozo in pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem povečane koncentracije aminotransferaz, je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju koncentracij AST/ALT, zlasti v prvih nekaj mesecih zdravljenja z zdravilom Symtuza.

Če pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Symtuza, opazite znake novih ali poslabšanje že obstoječih motenj delovanja jeter (vključno s klinično pomembnim povečanjem koncentracij jetrnih encimov in/ali simptomi, kot so utrujenost, anoreksija, navzea, zlatenica, temno obarvan urin, boleča jetra, hepatomegalija), je nemudoma treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja (glejte poglavje 5.3).

Nefrotoksičnost

Pri zdravilih, ki vsebujejo alafenamidtenofovirat, so iz obdobja trženja poročali o primerih ledvične okvare, vključno z akutno ledvično odpovedjo in proksimalno ledvično tubulopatijo. Pri kronični izpostavljenosti majhnim odmerkom tenofovirja zaradi uporabe alafenamidtenofovira ni mogoče izključiti tveganja za nefrotoksično delovanje (glejte poglavje 5.3). Pred začetkom ali ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Symtuza je priporočljivo oceniti delovanje ledvic pri vseh bolnikih, nato pa ga je treba med zdravljenjem spremljati pri vseh bolnikih, kot je klinično primerno. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi klinično pomembno zmanjšanje delovanja ledvic ali dokazi proksimalne ledvične tubulopatije, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Symtuza.

Okvara ledvic

Pokazalo se je, da kobicistat zmanjšuje ocenjeni očistek kreatinina zaradi zaviranja tubularne sekrecije kreatinina. To je treba upoštevati, če se zdravilo Symtuza odmerja bolnikom, pri katerih se ocenjeni očistek kreatinina uporablja za odločanje o njihovem kliničnem stanju in prilagajanju odmerjanja sočasno uporabljenih zdravil. Za več podatkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

Bolniki z drugimi boleznimi

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost fiksne kombinacije darunavirja, kobicistata, emtricitabina in alafenamidtenofovira oziroma učinkovin v tem zdravilu pri bolnikih z obstoječimi resnimi boleznimi jeter nista bili dokazani. Zato je zdravilo Symtuza pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirano. Zaradi povečanja plazemskih koncentracij nevezanega darunavirja, je treba pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter zdravilo Symtuza uporabljati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Bolniki s hemofilijo

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaze HIV, so poročali o povečanih krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozo. Nekaterim bolnikom so dodajali faktor VIII. Pri več kot polovici prijavljenih primerov so z zdravljenjem z zaviralci proteaz HIV nadaljevali ali so le-tega uvedli, če je bilo ukinjeno. Predpostavlja se, da gre za vzročno povezavo, vendar mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolniki s hemofilijo se morajo zato zavedati možnosti zvečanih krvavitev.

Hude kožne reakcije

V kliničnem preskušanju darunavirja/ritonavirja (n = 3063) so se pri 0,4% bolnikov pojavile hude kožne reakcije, ki so jih lahko spremljale zvišana telesna temperatura in/ali povečane koncentracije transaminaz. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms - kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi) in Stevens-Johnsonov sindrom sta se pojavila redko (< 0,1%). V obdobju trženja zdravila so poročali o toksični epidermalni nekrolizi in akutni generalizirani eksantematozni pustulozi. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij, je treba zdravljenje z zdravilom Symtuza takoj prekiniti. Znaki in simptomi hudih kožnih reakcij lahko med drugimi vključujejo hud izpuščaj ali izpuščaj z zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurjaste izpuščaje, razjede v ustih, konjunktivitis, hepatitis in/ali eozinofilijo.

Alergija na sulfonamide

Darunavir vsebuje sulfonamidno skupino. Pri uporabi zdravila Symtuza pri bolnikih z ugotovljeno alergijo na sulfonamide je potrebna previdnost.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter poveča koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladovanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni trdnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za spremljanje lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Osteonekroza

Kljub temu, da so ocenili, da je vzrokov več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo in večjim indeksom telesne mase), so poročali o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART - combination antiretroviral therapy). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniški nasvet, če se pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave pri gibanju.

Vnetni sindrom imunske obnove (IRIS - immune reconstitution inflammatory syndrome)

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so prejeli CART so poročali o sindromu IRIS. Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomankljivostjo ob uvedbi CART, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikriti oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Značilno so takšne reakcije opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Sem sodijo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Vse simptome vnetja je treba ovrednotiti in če je potrebno, uvesti primerno zdravljenje. V kliničnih preskušanjih darunavirja sočasno z majhnim odmerkom ritonavirja so opazili tudi reaktivacijo virusov herpes simpleks in herpes zoster.

Poročajo, da se v okviru sindroma IRIS lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki prejemale zdravilo Symtuza ali katero koli drugo protiretrovirusno zdravilo, lahko še naprej prihaja do oportunističnih okužb in drugih zapletov okužbe z virusom HIV, zato morajo zdravniki z izkušnjami z zdravljenjem bolnikov s HIV in povezanimi okužbami, le te še naprej skrbno klinično spremljati.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Sočasna uporaba drugih zdravil

Zdravilo Symtuza je indicirano za celovito zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 in se ga ne sme dajati sočasno z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.5). Zdravila Symtuza se ne sme dajati sočasno z zdravili, pri katerih je potrebna farmakokinetična okrepitev z ritonavirjem ali kobicistatom.

Zdravila Symtuza se ne sme uporabljati sočasno z zdravili, ki vsebujejo dizoproksiltenofovirat (v obliki fumarata, fosfata ali sukcinata), lamivudin ali dipivoksiladefovirata za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa B.

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, ki so bili stari od 3 do manj kot 12 let in so prejeli zdravila z alafenamidtenofoviratom 48 tednov, so poročali o zmanjšanju mineralne kostne gostote ($MKG \geq 4\%$) hrbtenice in celega telesa razen glave (TBLH - total body less head) (glejte poglavje 4.8). Dolgoročni učinki sprememb mineralne kostne gostote na rastoče kosti, vključno s tveganjem za zlome, niso dognani. Za določitev ustreznega spremljanja bolnika v času zdravljenja je priporočljiv multidisciplinaren pristop.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Z zdravilom Symtuza niso izvedli študije medsebojnega delovanja. Interakcije, ki se lahko pojavljajo pri uporabi zdravila Symtuza, so ugotavljali v študijah s posameznimi učinkovinami zdravila Symtuza, torej v študijah z darunavirjem (v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja), s kobicistatom, emtricitabinom ali alafenamidtenofoviratom.

Darunavir in kobicistat

Darunavir je zaviralec CYP3A, šibak zaviralec CYP2D6 in zaviralec P-glikoproteina (P-gp). Kobicistat je zaviralec encimskega mehanizma CYP3A in šibak zaviralec CYP2D6. Kobicistat zavira prenašalce P-glikoproteina (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 in OATP1B3. Ne pričakuje se, da bi kobicistat zaviral CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ali CYP2C19. Ne pričakuje se, da bi kobicistat induciral CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ali P-gp (proteina MDR1).

Sočasna uporaba zdravila Symtuza in zdravil, ki se primarno presnavljajo s CYP3A ali jih prenašajo P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 in OATP1B3, lahko poveča sistemsko izpostavljenost tem zdravilom, kar lahko okrepi ali podaljša njihovo terapevtsko delovanje in neželene učinke (glejte poglavje 4.3 ali spodnjo preglednico).

Zdravila Symtuza se ne sme uporabljati v kombinaciji z zdravili, katerih očistek je močno odvisno od CYP3A, povečana sistemska izpostavljenost tem zdravilom pa je povezana z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi dogodki (imajo ozko terapevtsko okno).

Sočasna uporaba zdravila Symtuza in zdravil z aktivnim presnovkom (aktivnimi presnovki), ki jih tvori CYP3A lahko zmanjša plazemske koncentracije tega aktivnega presnovka (aktivnih presnovkov) in potencialno vodi v izgubo terapevtskega učinka. Tovrstne interakcije so opisane v Preglednici medsebojnih delovanj z drugimi zdravili spodaj.

Darunavir in kobicistat se presnavljata s CYP3A. Pri uporabi zdravil, ki inducirajo aktivnost CYP3A, je pričakovati povečan očistek darunavirja in kobicistata in zmanjšanje njunih plazemskih koncentracij (npr. efavirenz, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, šentjanževka) (glejte poglavje 4.3 in spodnjo preglednico interakcij).

Sočasno dajanje zdravila Symtuza in nekaterih zdravil, ki zavirajo CYP3A, lahko zmanjša očistek darunavirja in kobicistata in poveča njuni koncentraciji v plazmi (npr. protiglivični azoli, kot je klotrimazol). Navedene interakcije so opisane v spodnji preglednici interakcij.

V nasprotju z ritonavirjem kobicistat ni induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali UGT1A1. Pri prehodu s farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja na kobicistat je prva dva tedna zdravljenja z zdravilom Symtuza potrebna previdnost, zlasti če so bili odmerki sočasno uporabljenega zdravila med zdravljenjem z ritonavirjem titrirani ali prilagojeni.

Emtricitabin

Študije *in vitro* in klinične farmakokinetične študije medsebojnega delovanja so pokazale, da obstaja le majhna možnost za z encimi CYP posredovane interakcije emtricitabina z drugimi zdravili.

Emtricitabin *in vitro* ni zaviral glukuronidacije nespecifičnih substratov uridindifosfat-glukuronil-transferaze (UDT). Sočasna uporaba emtricitabina z zdravili, ki se izločajo z aktivno tubulno sekrecijo, lahko poveča koncentracijo emtricitabina in/ali sočasno uporabljenih zdravil. Zdravila, ki zmanjšujejo ledvično funkcijo, lahko povečajo koncentracijo emtricitabina.

Alafenamidtenofovirat

Alafenamidtenofovirat se prenaša s P-glikoproteinom (P-gp) in proteinom rezistence pri raku dojke (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein). Zdravila, ki močno vplivajo na aktivnost P-glikoproteina in BCRP, lahko vplivajo na absorpcijo alafenamidtenofovira. Za zdravila, ki inducirajo aktivnost P-glikoproteina, (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) se pričakuje, da zmanjšajo absorpcijo alafenamidtenofovira, kar povzroči znižanje koncentracije alafenamidtenofovira v plazmi, to pa lahko zmanjša njegov terapevtski učinek in povzroči razvoj rezistence. Sočasna uporaba alafenamidtenofovira z drugimi zdravili, ki zavirajo P-glikoprotein, (npr. kobicistat, ritonavir, ciklosporin) predvidoma poveča absorpcijo alafenamidtenofovira in poveča njegovo koncentracijo v plazmi. Ni znano, ali sočasna uporaba alafenamidtenofovira in zaviralcev ksantin oksidaze (npr. feboksostata) lahko poveča sistemsko izpostavljenost tenofovirju.

Alafenamidtenofovirat *in vitro* ni zaviralec CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. *In vivo* ni zaviralec CYP3A4. *In vitro* je alafenamidtenofovirat substrat prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3. Aktivnost prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3 lahko vpliva na porazdelitev alafenamidtenofovira po telesu.

Preglednica interakcij

V spodnji preglednici 1 so navedene pričakovane interakcije med zdravilom Symtuza in potencialnimi sočasno uporabljanimi zdravili na osnovi podatkov iz študij, ki so jih izvajali s posameznimi učinkovinami zdravila Symtuza v monoterapiji ali v kombinaciji, ali pa za možne interakcije, do katerih bi lahko prišlo.

Študije medsebojnega delovanja z učinkovinami zdravila Symtuza so bile izvedene samo pri odraslih.

Profil interakcij darunavirja je odvisen od tega, ali gre za sočasno uporabo ritonavirja oziroma kobicistata kot farmakokinetičnih ojačevalcev, zato so pri sočasni uporabi darunavirja z drugimi zdravili lahko priporočila drugačna. Za več podatkov glejte navodila za predpisovanje za darunavir.

Seznam primerov medsebojnega delovanja v spodnji preglednici ni popoln, zato je treba za vsako zdravilo, ki se jemlje sočasno z zdravilom Symtuza, pregledati podatke o poti presnove, interakcijah, morebitnih tveganjih in posebnih ukrepih ob sočasni uporabi.

Preglednica 1: Medsebojno delovanje med posameznimi učinkovinami zdravila Symtuza in drugimi zdravili		
MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Primeri zdravil po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje	Priporočila glede sočasne uporabe
ANTAGONIST ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA		
alfuzosin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata poveča koncentracijo alfuzosina (zaviranje CYP3A4).	Sočasna uporaba zdravila Symtuza in alfuzosina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

ANESTETIKI		
alfentanil	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavir/kobicistat poveča koncentracijo alfentanila v plazmi.	Pri sočasni uporabi z zdravilom Symtuza bo morda treba zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnika pa je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja.
ANTACIDI		
aluminijev/magnezijev hidroksid kalcijev karbonat	Glede na teoretična izhodišča mehanističnih interakcij ni pričakovati.	Zdravilo Symtuza in antacide se sočasno lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ANGINE PEKTORIS/ANTIARITMIKI		
dizopiramid flekainid meksiletin propafenon lidokain (sistemski) amjodaron dronedaron ivabradin kinidin ranolazin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje koncentracijo navedenih antiaritmikov v plazmi (zaviranje CYP3A).	Pri sočasni uporabi z zdravilom Symtuza je potrebna previdnost, priporočljivo je spremljanje koncentracij navedenih antiaritmikov, če so na voljo. Sočasna uporaba zdravila Symtuza z amjodaronom, dronedaronom, ivabradinom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
digoksin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje koncentracijo digoksina v plazmi (zaviranje P-glikoproteina).	Priporočljivo je, da bolniki, ki sočasno prejemajo zdravilo Symtuza, na začetku prejemajo najmanjši možni odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba previdno titrirati do želenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.
ANTIBIOTIKI		
klaritromicin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da klaritromicin zvišuje koncentracijo darunavirja in/ali kobicistata v plazmi (zaviranje CYP3A). Pri sočasni uporabi kombinacije darunavirja/kobicistata in klaritromicina se lahko koncentracija klaritromicina zviša (zaviranje CYP3A).	Pri sočasni uporabi klaritromicina in zdravila Symtuza je potrebna previdnost. Podatke o priporočenem odmerku klaritromicina pri bolnikih z okvaro ledvic je treba poiskati v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za klaritromicin.
ANTIKOAGULANTI/ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV		
apiksaban rivaroksaban	Glede na teoretična izhodišča sočasna uporaba zdravila Symtuza z navedenimi antikoagulantmi lahko poveča njihove koncentracije. (zaviranje CYP3A in/ali P-glikoproteina).	Sočasna uporaba zdravila Symtuza z neposrednimi peroralnimi antikoagulantmi (DOAC – direct oral anticoagulant), ki se presnavljajo s CYP3A4 in jih prenaša P-gp, ni priporočljiva, saj lahko poveča tveganje za krvavitve.

dabigatran eteksilat edoksaban	dabigatran eteksilat (150 mg): <u>darunavir/kobicistat enkratni</u> odmerek 800/150 mg; dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C _{max} ↑ 164%	Pri sočasni uporabi DOAC, ki jih prenaša P-gp in se ne presnavljajo s CYP3A4, vključno z dabigatran eteksilatom in edoksabanom, in zdravila Symtuza je potrebno klinično spremljanje in zmanjšanje odmerka.
ticagrelor	Glede na teoretična izhodišča, sočasna uporaba kombinacije darunavirja/kobicistata s ticagrelorjem lahko poveča koncentracijo ticagrelorja (zaviranje CYP3A in/ali P-glikoproteina).	Sočasna uporaba zdravila Symtuza in ticagrelorja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
klopidogrel	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da sočasna uporaba zdravila Symtuza s klopidogrelom zmanjša plazemske koncentracije aktivnega presnovka klopidogrela, kar lahko zmanjša antitrombotično aktivnost klopidogrela.	Sočasna uporaba zdravila Symtuza in klopidogrela ni priporočljiva. Priporočljiva je uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov, na katere ne vpliva zaviranje ali indukcija CYP (npr. prasugrela) (glejte poglavje 4.3).
varfarin	Glede na teoretična izhodišča kombinacija darunavirja/kobicistata lahko vpliva na plazemske koncentracije varfarina.	Pri sočasni uporabi varfarina in zdravila Symtuza je priporočljivo spremljanje vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (<i>International Normalised Ratio</i> , INR).
ANTIEPILEPTIKI		
karbamazepin fenobarbital fenitoin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da navedeni antiepileptiki znižujejo plazemske koncentracije darunavirja in/ali kobicistata in/ali alafenamidtenofovirata (indukcija CYP3A in/ali P-glikoproteina).	Sočasna uporaba zdravila Symtuza in teh antiepileptikov je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
okskarbazepin		Sočasna uporaba zdravila Symtuza in okskarbazepina ni priporočljiva. Razmisliti je treba o uporabi drugih antiepileptikov.
klonazepam	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo Symtuza zvišuje koncentracije klonazepama. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi zdravila Symtuza in klonazepama je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
ANTIDEPRESIVI		
zdravila rastlinskega izvora šentjanževka	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da šentjanževka zmanjšuje plazemske koncentracije darunavirja in/ali kobicistata in/ali alafenamidtenofovirata (indukcija CYP3A in/ali P-glikoproteina).	Sočasna uporaba šentjanževke in zdravila Symtuza je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

paroksetin sertralin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata poviša koncentracije navedenih antidepresivov v plazmi (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A). Predhodni podatki o uporabi darunavirja, okrepljenega z ritonavirjem kažejo, da je prišlo do zmanjšanja plazemskih koncentracij navedenih antidepresivov (mehanizem ni znan), kar je verjetno specifično za ritonavir.	Če je treba navedene antidepresive uporabljati sočasno z zdravilom Symtuza je priporočljivo klinično spremljanje. Morda bo treba prilagoditi odmerke antidepresiva.
amitriptilin dezipramin imipramin nortriptilin trazodon	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije navedenih antidepresivov (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A).	
ANTIDIABETIKI		
metformin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije metformina (zaviranje prenašalca MATE1).	Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Symtuza, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka metformina.
ANTIEMETIKI		
domperidon	Niso preučevali.	Sočasna uporaba domperidona in zdravila Symtuza je kontraindicirana.
ANTIMIKOTIKI		
klotrimazol flukonazol itrakonazol izavukonazol posakonazol vorikonazol	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije navedenih antimikotikov, poleg tega pa ti antimikotiki povečajo plazemske koncentracije darunavirja, kobicistata in/ali alafenamidtenofovirata (zaviranje CYP3A in/ali P-glikoproteina). Pri sočasni uporabi s kombinacijo darunavirja/kobicistata se koncentracije vorikonazola lahko povečajo ali zmanjšajo.	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje. Če je potrebna sočasna uporaba, dnevni odmerek itrakonazola ne sme preseči 200 mg. Vorikonazola se ne sme uporabljati v kombinaciji z zdravilom Symtuza, razen če ocena razmerja med koristmi in tveganji upravičuje uporabo vorikonazola.

ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA		
kolhicin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije kolhicina (zaviranje CYP3A in/ali P-glikoproteina).	Če bolniki z normalno ledvično ali jetrno funkcijo potrebujejo zdravljenje z zdravilom Symtuza, je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenja z njim. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter je kombinacija kolhicina in zdravila Symtuza kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTIMALARIKI		
artemeter/lumefantrin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije lumefantrina (zaviranje CYP3A).	Kombinacija zdravila Symtuza in učinkovini artemeter/lumefantrin se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi povečane izpostavljenosti lumefantrinu, pri tej kombinaciji potrebna previdnost.
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBAKTERIJAMI		
rifampicin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da rifampicin znižuje plazemske koncentracije darunavirja in/ali kobicistata in/ali alafenamidtenofovirata (indukcija CYP3A in/ali P-glikoproteina).	Sočasna uporaba rifampicina in zdravila Symtuza je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifabutin rifapentin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da navedeni zdravili proti mikobakterijam znižujeta plazemske koncentracije darunavirja in/ali kobicistata in/ali alafenamidtenofovirata (indukcija CYP3A in/ali P-glikoproteina).	Sočasna uporaba zdravila Symtuza z rifabutinom in rifapentinom ni priporočljiva. Če je potrebno uporabiti kombinacijo teh zdravil, je priporočeni odmerek rifabutina 150 mg 3-krat na teden ob določenih dneh (na primer ponedeljek-sreda-petek). Zaradi pričakovanega povečanja izpostavljenosti rifabutinu je treba bolnike posebej pozorno opazovati glede neželenih učinkov rifabutina, kar vključuje nevtropenijo in uveitis. Nadaljnje zmanjševanje odmerka rifabutina niso proučili. Treba je poudariti, da odmerek 150 mg dvakrat tedensko bolniku morda ne zagotavlja optimalne izpostavljenosti rifabutinu, kar zveča tveganje za razvoj odpornosti na rifamicin in neuspeh zdravljenja. Pri zdravljenju tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV je treba upoštevati uradne smernice. Za uporabo darunavirja, okrepljenega z ritonavirjem veljajo drugačna priporočila. Za dodatne podatke glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za darunavir.

ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE		
dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije navedenih zdravil proti raku (zaviranje CYP3A).	Koncentracije navedenih zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z zdravilom Symtuza povečajo, kar lahko poveča možnost za neželene učinke, ki se običajno pojavljajo pri uporabi teh zdravil. Pri kombiniranju teh zdravil proti raku z zdravilom Symtuza je potrebna predvidnost.
everolimus irinotekan		Sočasna uporaba everolimusa ali irinotekana z zdravilom Symtuza ni priporočljiva.
ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI		
perfenazin risperidon tioridazin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije navedenih antipsihotikov. (zaviranje CYP3A, CYP2D6 in/ali P-gp)	Pri sočasni uporabi zdravila Symtuza in perfenazina, risperidona ali tioridazina je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Pri sočasni uporabi z zdravilom Symtuza bo morda treba zmanjšati odmerke teh zdravil.
lurasidon pimozid kvetiapin sertindol		Sočasna uporaba lurasidona, pimozida, kvetiapina ali sertindola z zdravilom Symtuza je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV β		
karvedilol metoprolol timolol	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije navedenih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (zaviranje CYP2D6).	Pri sočasni uporabi zdravila Symtuza z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Treba je razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.
ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV		
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije navedenih zaviralcev kalcijevih kanalčkov (zaviranje CYP3A).	Pri sočasni uporabi navedenih zdravil in zdravila Symtuza je priporočljivo klinično spremljanje.

KORTIKOSTEROIDI		
Kortikosteroidi, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A (vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom).	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije navedenih kortikosteroidov (zaviranje CYP3A).	Sočasna uporaba zdravila Symtuza in kortikosteroidov (vse poti uporabe), ki se presnavljajo s CYP3A lahko poveča tveganje za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Sočasna uporaba s kortikosteroidi, ki se presnavljajo s CYP3A ni priporočljiva, razen če morebitna korist zdravljenja odtehta tveganje, bolnike pa je treba spremljati glede sistemskih kortikosteroidnih učinkov. O uporabi drugih kortikosteroidov, ki so manj odvisni od presnove s CYP3A, npr. beklometazon, pa je treba razmisliti, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju.
deksametazon (sistemska oblika)	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da (sistemske dani) deksametazon znižuje plazemske koncentracije darunavirja in/ali kobicistata (indukcija CYP3A).	Pri sočasni uporabi sistemskega deksametazona in zdravila Symtuza je potrebna previdnost.
ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV		
bosentan	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da bosentan znižuje plazemske koncentracije darunavirja in/ali kobicistata (indukcija CYP3A). Pričakovati je, da zdravilo Symtuza zvišuje plazemske koncentracije bosentana (zaviranje CYP3A).	Sočasna uporaba zdravila Symtuza in bosentana ni priporočljiva.
ALKALOIDI ERGOT		
npr. dihidroergotamin ergometrin ergotamin metilergonovin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata poveča izpostavljenost alkaloidom ergot.	Sočasna uporaba zdravila Symtuza in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
<i>Zaviralci serinske proteaze NS3-4A</i>		
elbasvir/grazoprevir	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da lahko zdravilo Symtuza zveča izpostavljenost grazoprevirju. (zaviranje OATP1B in CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila Symtuza in učinkovin elbasvir/grazoprevir je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

glekaprevir/pibrentasvir	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da lahko kombinacija darunavirja/kobicistata zveča izpostavljenost glekaprevirju in pibrentasvirju. (zaviranje P-gp, BCRP in/ali OATP1B1/3)	Sočasna uporaba zdravila Symtuza in kombinacije glekaprevirja/pibrentasvirja ni priporočljiva.
daklatasvir ledipasvir sofosbuvir	Glede na teoretična izhodišča ni pričakovati klinično pomembnih interakcij.	Zdravilo Symtuza in sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir, ali daklatasvir se sočasno lahko uporablja brez prilagoditve odmerka.
Zdravila rastlinskega izvora		
šentjanževka (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da šentjanževka pomembno znižuje koncentracijo kombinacije darunavirja/kobicistata (indukcija CYP3A4) in zmanjša izpostavljenost alafenamidtenofoviratu (indukcija P-glikoproteina).	Sočasna uporaba zdravila Symtuza in teh zdravil je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG COA		
atorvastatin fluvastatin pitavastatin pravastatin rosuvastatin lovastatin simvastatin	atorvastatin (10 mg enkrat na dan): atorvastatin AUC ↑ 290% atorvastatin C _{max} ↑ 319% atorvastatin C _{min} ND rosuvastatin (10 mg enkrat na dan): rosuvastatin AUC ↑ 93% rosuvastatin C _{max} ↑ 277% rosuvastatin C _{min} ND Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, lovastatina in simvastatina. (zaviranje CYP3A in/ali transporta).	Sočasna uporaba katerega od zaviralcev reduktaze HMG COA in zdravila Symtuza lahko poveča plazemske koncentracije zdravila za zniževanje koncentracije lipidov, kar lahko povzroča neželene učinke, kot je miopatija. Če bi želeli, da bolnik uporablja katerega od zaviralcev reduktaze HMG COA in zdravilo Symtuza, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najmanjšim odmerkom, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, povečujete do kliničnega učinka. Sočasna uporaba zdravila Symtuza z lovastatinom ali simvastatinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
DRUGA ZDRAVILA Z VPLIVOM NA MAŠČOBE		
lomitapid	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo Symtuza, kadar je sočasno uporabljeno z lomitapidom, zviša izpostavljenost lomitapidu. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H₂		
cimetidin famotidin nizatidin ranitidin	Glede na teoretična izhodišča mehanističnih interakcij ni pričakovati.	Zdravilo Symtuza in antagoniste histaminskih receptorjev H ₂ se lahko sočasno uporablja brez prilagajanja odmerkov.

ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI		
ciklosporin sirolimus takrolimus everolimus	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije navedenih imunosupresivov (zaviranje CYP3A). Pri sočasni uporabi ciklosporina se pričakuje povečanje plazemskih koncentracij alafenamidtenofovirata (zaviranje P-glikoproteina).	Pri sočasni uporabi z zdravilom Symtuza je treba spremljati koncentracije imunosupresiva. Sočasna uporaba everolimusa in zdravila Symtuza ni priporočljiva.
INHALACIJSKI AGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA		
salmeterol	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije salmeterola v plazmi (zaviranje CYP3A).	Sočasna uporaba salmeterola in zdravila Symtuza ni priporočljiva. Sočasna uporaba s salmeterolom lahko poveča tveganje za pojav srčnožilnih neželenih dogodkov, vključno s podaljšanjem intervala QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
OPIOIDI/ ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV		
buprenorfin/nalokson	Glede na teoretična izhodišča lahko kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije buprenorfina in/ali norbuprenorfina.	Pri sočasni uporabi z zdravilom Symtuza verjetno ne bo treba prilagajati odmerkov buprenorfina. Zaradi možnosti pojava znakov opioidne toksičnosti je priporočljivo skrbno klinično spremljanje.
metadon	Glede na teoretična izhodišča lahko kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije metadona. Pri uporabi darunavirja, okrepljenega z ritonavirjem so opazili blago zmanjšanje plazemske koncentracije metadona. Za dodatne podatke glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za darunavir.	Ob uvedbi sočasnega zdravljenja z zdravilom Symtuza prilagajanje odmerka metadona ni potrebno. Zato je priporočljivo klinično spremljanje, saj bo pri nekaterih bolnikih verjetno treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.
fentanil oksikodon tramadol	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da kombinacija darunavirja/kobicistata zvišuje plazemske koncentracije navedenih analgetikov (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A).	Pri sočasni uporabi zdravila Symtuza z navedenimi analgetiki je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.

uporabi emtricitabina pri nosečnicah je na voljo veliko podatkov (več kot 1000 izpostavljenih nosečnosti) in ti podatki ne kažejo na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost te učinkovine.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov darunavirja oziroma emtricitabina na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Študije na živalih ne kažejo neposrednih škodljivih učinkov kobicistata oziroma alafenamidtenofovirata na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje s kombinacijo darunavir/kobicistat (dveh sestavin zdravila Symtuza) med nosečnostjo zmanjša izpostavljenost darunavirju (glejte poglavje 5.2), kar je lahko povezano s povečanim tveganjem za neuspešnost zdravljenja in s povečanim tveganjem za prenos virusa HIV na otroka. Zato se zdravljenja z zdravilom Symtuza ne sme uvesti med nosečnostjo. Ženske, ki med zdravljenjem s to fiksno kombinacijo zanosijo, pa morajo preiti na drug režim zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

Emtricitabin se izloča v materino mleko. Po objavljenih podatkih se alafenamidtenofovirat izloča v materino mleko v majhnih koncentracijah. Relativni odmerek zdravila, ki ga otrok prejme z mlekom, (RID - relative infant dose) je ocenjen na manj kot 0,1% materinega odmerka, prilagojenega na telesno maso. Ni znano, ali se darunavir in kobicistat izločata v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se darunavir in kobicistat izločata v mleko. Študije na podganah so pokazale, da se darunavir izloča v mleko in pri velikih koncentracijah (1000 mg/kg/dan) povzroča toksične učinke pri potomcih.

Zaradi možnosti za neželene učinke pri dojenčkih je treba ženskam naročiti, naj ne dojijo, če prejemajo zdravilo Symtuza.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

Podatkov o učinkih darunavirja, kobicistata, emtricitabina in alafenamidtenofovirata na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Pri živalih te učinkovine niso vplivale na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3). Na osnovi študij na živalih ni pričakovati, da bi zdravilo Symtuza vplivalo na razmnoževanje ali plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Symtuza ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, da v času zdravljenja z zdravilom Symtuza lahko pride do omotičnosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celokupen varnostni profil zdravila Symtuza temelji na podatkih randomiziranega, dvojno slepega, primerjalnega preskušanja faze 2 z oznako GS-US-299-0102 (n = 103 bolniki s kombinacijo darunavir/kobicistat/emtricitabin/alafenamidtenofovirat [D/C/F/TAF]), podatkih dveh preskušanj faze 3 z oznako TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362 bolnikov s kombinacijo D/C/F/TAF) in TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 bolnikov s kombinacijo D/C/F/TAF) in vseh razpoložljivih podatkih o posameznih učinkovinah zdravila iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja zdravila. Zdravilo Symtuza vsebuje darunavir, kobicistat, emtricitabin in alafenamidtenofovirat, zato je mogoče pričakovati neželene učinke, ki so povezani z vsako od posameznih učinkovin.

Najpogostejši neželeni učinki (> 5%), o katerih so poročali pri predhodno nezdravljenih bolnikih v preskušanju faze 2 (GS-299-0102) in preskušanju faze 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analiza podatkov po 96 tednih), so bili driska (22,6%), glavobol (13,1%), izpuščaj (12,7%), navzea (9,7%), utrujenost (8,0%) in bolečine v trebuhu (5,8%).

Najpogostejši neželeni učinki (> 5%), o katerih so poročali pri bolnikih, ki so že prejeli zdravila in pri katerih je prišlo do virološke supresije (študija EMERALD z oznako TMC114IFD3013, analiza podatkov po 96 tednih), so bili driska (10,5%), glavobol (10,4%), artralgijska (7,7%), bolečine v trebuhu (7,5%), utrujenost (5,9%) in izpuščaj (5,1%).

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

V preglednici 2 so neželeni učinki navedeni po organskih sistemih in kategorijah pogostnosti.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2	
Organski sistem po klasifikaciji MedDRA	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
pogosti	anemija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
pogosti	preobčutljivost (na zdravilo)
občasni	vnetni sindrom obnove imunskega odgovora
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	sladkorna bolezen, anoreksija, hiperholesterolemija, povišana koncentracija lipoproteinov nizke gostote, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija, dislipidemija
občasni	hiperglikemija
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nenavadne sanje
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti	glavobol
občasni	omotičnost
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	driska
pogosti	bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, napihnjen trebuh, dispepsija, flatulenca
občasni	akutni pankreatitis, povišane koncentracije encimov trebušne slinavke
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	povišane koncentracije jetrnih encimov
občasni	akutni hepatitis ^a , citolitični hepatitis ^a
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
zelo pogosti	izpuščaj (vključno z makuloznim, makulopapuloznim, papuloznim, eritematoznim, pruritičnim izpuščajem, generaliziranim izpuščajem in alergijskim dermatitisom)
pogosti	srbečica, urtikarija
občasni	angioedem

redki	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ^a , Stevens-Johnsonov sindrom ^a
pogostnost neznana	toksična epidermalna nekroliza ^a , akutna generalizirana eksantematozna pustuloza ^a
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
pogosti	artralgija, mialgija
občasni	osteonekroza
<i>Bolezni sečil</i>	
redki	kristalna nefropatija ^{a§}
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	ginekomastija ^a
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	astenija, utrujenost
<i>Preiskave</i>	
pogosti	povečana koncentracije kreatinina v krvi

^a drugi neželeni učinki, ki so jih opazili samo pri uporabi kombinacije darunavirja/kobicistata v drugih preskušanjih ali izkušnjah v obdobju trženja zdravila

[§] Neželeni učinek je bil ugotovljen v okviru spremljanja v obdobju trženja zdravila. V skladu z navodili za Povzetek glavnih značilnosti zdravila (revizija 2, september 2009) so pogostnost tega neželenega učinka v okviru spremljanja v obdobju trženja zdravila ugotavljali s pomočjo "pravila trikratnika" ("Rule of 3").

Opis izbranih neželenih učinkov

Izpuščaj

Izpuščaj je pogost neželeni učinek pri bolnikih, ki prejemajo darunavir. Izpuščaj je bil večinoma blag do zmeren, pogosto se je pojavil v prvih štirih tednih zdravljenja in ob nadaljevanju zdravljenja izzvenel (glejte poglavje 4.4). V preskušanjih faze 2/3 pri predhodno nezdravljenih bolnikih se je pri 12,7% (59/465) bolnikov, ki so prejemali zdravilo Symtuza, pojavil izpuščaj (v večini primerov stopnje 1), 1,5% (7/465) bolnikov pa je prekinilo zdravljenje zaradi izpuščaja, med njimi en bolnik zaradi izpuščaja in preobčutljivosti. V preskušanju faze 3 pri bolnikih, ki so že prejemali zdravila in pri katerih je prišlo do virološke supresije (študija EMERALD z oznako TMC114IFD3013), se je izpuščaj pojavil pri 5,1% (39/763) bolnikov, ki so prejemali zdravilo Symtuza (v večini primerov stopnje 1), nobeden od bolnikov pa zaradi izpuščaja ni prekinil zdravljenja.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter poveča koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

V preskušanju faze 3 z zdravilom Symtuza so pri predhodno nezdravljenih bolnikih v 48. in 96. tednu opazili povečanje od izhodiščnih vrednosti lipidnih parametrov na tešče, in sicer vrednosti celokupnega holesterola, direktnega lipoproteina majhne gostote (LDL-holesterola) in lipoproteina velike gostote (HDL-holesterola) ter trigliceridov (glejte Preglednico 3). Mediana povečanja od izhodiščne vrednosti so bila večja v skupini s kombinacijo darunavir/kobicistat/emtricitabin/alafenamidtenofovirat (skupina D/C/F/TAF) kot v skupini s kombinacijo darunavirja/ kobicistata (COBI)+F/ dizoproksiltenofovirata (TDF) v 48. tednu.

Preglednica 3				
Lipidni parameter	Izhodiščna mediana vrednost	Mediano povečanje vrednosti od izhodiščne		
		v 48. tednu D/C/F/TAF	v 48. tednu D/C + F/TDF	v 96. tednu* D/C/F/TAF
celokupni holesterol (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL-holesterol (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL-holesterol (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13

trigliceridi (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33
--------------------------	------	------	------	------

p < 0,001 za vse 4 lipidne parametre pri primerjavi podatkov med skupinama D/C/F/TAF in D/C + F/TDF v 48. tednu

* Podatki po 48. tednu za primerjalno skupino niso na voljo.

Mišično-skeletni neželeni učinki

Pri uporabi zaviralcev HIV proteaz, še posebej v kombinaciji z NRTI, so poročali o povečanih vrednostih kreatin fosfokinaze (CPK), mialgiji, miozitisu in redko rabdomiolizi.

Osteonekroza

Poročali so o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

Vnetni sindrom imunske obnove

Pri bolnikih okuženih z virusom HIV, ki imajo ob uvedbi CART hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis), vendar je čas do njihovega nastanka različen in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve pri hemofilijah

Obstajajo poročila o zvečanju spontanih krvavitev pri bolnikih s hemofilijo, ki prejemajo zaviralce retrovirusnih proteaz (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšanje očistka kreatinina

Kobicistat poveča koncentracije kreatinina v serumu z zaviranjem tubulne sekrecije kreatinina, pri tem pa ne vpliva na ledvično glomerulno funkcijo, kar so ocenili na osnovi na primer cistatina C kot označevalca filtracije.

V preskušanju faze 3 z zdravilom Symtuza pri predhodno nezdravljenih bolnikih se je povečala koncentracija kreatinina v serumu in zmanjšala ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR_{CG}) pri prvi meritvi med zdravljenjem (po 2 tednih), vrednost je nato ostala stabilna do konca 96. tedna. Po koncu 48. tedna so bile spremembe od izhodiščnih vrednosti manjše v skupini D/C/F/TAF kot v skupini D/C+F/TDF. Mediana sprememba ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (eGFR_{CG}) je bila -5,5 ml/min v skupini D/C/F/TAF in -12,0 ml/min v skupini D/C+F/TDF (p < 0,001). Ob uporabi cistatina C kot označevalca filtracije sta bili mediani spremembi ocenjene hitrosti glomerulne filtracije, izračunane po formuli CKD-EPI (eGFR_{CKD-EPI CystC}), 4,0 ml/min/1,73 m² oziroma 1,6 ml/min/1,73 m² (p < 0,001). V 96. tednu je bila mediana sprememba eGFR_{CG} v skupini D/C/F/TAF -5,2 ml/min. Ob uporabi cistatina C kot označevalca filtracije je bila mediana sprememba ocenjene hitrosti glomerulne filtracije, izračunane po formuli CKD-EPI (eGFR_{CKD-EPI CystC}), v skupini D/C/F/TAF (N=22) +4,4 ml/min/1,73 m².

Pediatrična populacija

Varnosti zdravila Symtuza (kot fiksne kombinacije) pri pediatričnih bolnikih niso raziskovali, ocenjevali pa so varnost posameznih učinkovin tega zdravila, in sicer varnost darunavirja z ritonavirjem v klinični študiji TMC114-C230 (n = 12) pri mladostnikih, starih 12 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, in varnost fiksne kombinacije, ki je vsebovala elvitegravir, kobicistat, emtricitabin in alafenamidtenofovirat, v klinični študiji GS-US-292-0106 (n = 50).

Varnost učinkovin v zdravilu Symtuza so ocenjevali tudi pri omejenem številu otrok, starih 6 do manj kot 12 let in s telesno maso najmanj 25 kg do manj kot 40 kg, v okviru klinične študije GS-US-216-0128 (N = 9, s 24-tedenskim spremljanjem), in sicer so prejemali darunavir, okrepljen s kobicistatom (DRV/COBI) skupaj s kombinacijo emtricitabin/alafenamidtenofovirat (F/TAF). Po podatkih teh študij se skupen varnostni profil učinkovin zdravila Symtuza pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 6 do < 18 let in s telesno maso najmanj 25 kg, ujema s tistim, ki so ga opazili pri odraslih (glejte poglavje 5.1).

Pri pediatričnih bolnikih, ki so 48 tednov prejeli druga zdravila z alafenamidtenofoviratom, so poročali o zmanjšanju mineralne kostne gostote hrbtenice in celega telesa razen glave za $\geq 4\%$ (glejte poglavje 4.4).

Druge posebne populacije

Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C

O uporabi učinkovin zdravila Symtuza pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C je na voljo le malo podatkov.

Med 1968 bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli darunavir skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), jih je bilo 236 okuženih tudi s hepatitisom B ali C. Pri bolnikih s sočasno okužbo je povišanje koncentracije jetrnih aminotransferaz bolj verjetno (ob izhodišču in med zdravljenjem) kot pri bolnikih brez kroničnega virusnega hepatitisa. Varnost kombinacije emtricitabina in alafenamidtenofovira skupaj z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablet s fiksno kombinacijo učinkovin so vrednotili pri približno 70 bolnikih, ki so imeli sočasno okužbo z virusom HIV in virusom hepatitisa B in so takrat prejeli zdravila proti virusu HIV v odprtem kliničnem preskušanju GS-US-292-1249. Na osnovi teh omejenih izkušenj kaže, da je varnostni profil kombinacije emtricitabina in alafenamidtenofovira pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV in virusom hepatitisa B podoben kot pri bolnikih, ki imajo samo okužbo z virusom HIV-1 (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila Symtuza pri ljudeh so omejene. V primeru prevelikega odmerjanja, je treba bolnika opazovati glede znakov toksičnosti (glejte poglavje 4.8).

Za preveliko odmerjanje zdravila Symtuza ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja predstavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

Ker se darunavir in kobicistat v veliki meri vežeta na beljakovine v plazmi, ni verjetno, da bi s hemodializo ali peritonealno dializo lahko iz telesa odstranili pomembno količino teh dveh učinkovin. Približno 30% odmerka emtricitabina je možno odstraniti s hemodializo v treh urah, če bolnik začne z dializo v roku 1,5 ure po odmerku emtricitabina. Tenofovir lahko učinkovito odstranimo s hemodializo s koeficientom ekstrakcije približno 54%. Ni znano, ali je mogoče emtricitabin in tenofovir odstraniti s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR22

Mehanizem delovanja

Darunavir je zaviralec dimerizacije in katalitične aktivnosti proteaze HIV-1 (K_D $4,5 \times 10^{-12}$ M). Selektivno zavira cepljenje poliproteinov Gag-Pol, ki jih kodira virus HIV v z virusom okuženih celicah, in tako preprečuje nastajanje zrelih infektivnih virusnih delcev.

Kobicistat je zaviralec encimskega mehanizma citokroma P450 poddružine CYP3A. Zaviranje presnove preko CYP3A s kobicistatom poveča sistemsko izpostavljenost substratom CYP3A, kot je darunavir, ki ima zaradi presnove, odvisne od CYP3A, omejeno biološko uporabnost in krajši razpolovni čas.

Emtricitabin je nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NRTI - nucleoside reverse transcriptase inhibitor) in nukleozidni analog 2'-deoksicitidina. Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabin trifosfat. Emtricitabin trifosfat zavira replikacijo virusa HIV tako, da se vgradi v virusno DNK s pomočjo reverzne transkriptaze virusa HIV, kar povzroči prekinitev podaljševanja verige DNK.

Alafenamidtenofovirat je nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze (NtRTI-nucleotide reverse transcriptase inhibitor) in fosfonamidatno predzdravilo tenofovirja (analog 2'-deoksiadenozin monofosfata). Alafenamidtenofovirat vstopa v celice in zaradi večje stabilnosti v plazmi in znotrajcelične aktivacije, ki jo omogoča hidroliza s katepsinom A, v primerjavi z dizoproksiltenofoviratom bolj učinkovito koncentrira tenofovir v enojedrnih celicah periferne krvi (PBMK - peripheral blood mononuclear cells) (vključno z limfociti in drugimi tarčnimi celicami, ki jih prizadene virus HIV) in v makrofagih. Znotrajcelični tenofovir se nato fosforilizira v farmakološko aktivni presnovek tenofovir difosfat. Tenofovir difosfat zavira replikacijo virusa HIV tako, da se vgradi v virusno DNK s pomočjo reverzne transkriptaze virusa HIV, kar povzroči prekinitev podaljševanja verige DNK.

Protivirusno delovanje *in vitro*

V študijah kombinacij z dvema učinkovinama na celičnih kulturah so darunavir, emtricitabin in alafenamidtenofovirat izkazovali aditivno do sinergistično protivirusno delovanje.

Darunavir je pokazal učinkovitost proti laboratorijskim sevom in kliničnim izolatom HIV-1 in proti laboratorijskim sevom HIV-2 v akutno okuženih celičnih linijah T celic, človeških enojedrnih celicah periferne krvi in človeških monocitih/makrofagih z medianimi vrednostmi EC_{50} v razponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir je pokazal protivirusno delovanje *in vitro* proti širokemu razponu primarnih izolatov virusa HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) in skupine O z vrednostmi EC_{50} od < 0,1 do 4,3 nM. Te vrednosti EC_{50} so precej nižje od 50% vrednosti koncentracij, ki so toksične za celice, v razponu od 87 μ M do > 100 μ M.

Kobicistat nima zaznavne aktivnosti proti virusu HIV-1 in ne deluje antagonistično na protivirusne učinke darunavirja, emtricitabina ali tenofovirja.

Protivirusna aktivnost emtricitabina proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, celični liniji MAGI CCR5 in enojedrnih celicah periferne krvi. Vrednosti EC_{50} za emtricitabin so bile v razponu od 0,0013 do 0,64 μ M. Emtricitabin je izkazoval protivirusno aktivnost v celični kulturi proti podtipom A, B, C, D, E, F in G virusa HIV-1 (z vrednostmi EC_{50} od 0,007 do 0,075 μ M) in za sev specifično aktivnost proti virusu HIV-2 (z vrednostmi EC_{50} od 0,007 do 1,5 μ M).

Protivirusna aktivnost alafenamidtenofovirata proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 podtipa B je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, enojedrnih celicah periferne krvi, primarnih monocitih/makrofagih in limfocitih T CD4⁺. Vrednosti EC_{50} alafenamidtenofovirata so bile od 2,0 do 14,7 nM. Alafenamidtenofovirat je izkazoval protivirusno aktivnost v celični kulturi proti vsem skupinam virusa HIV-1 (M, N in O), vključno s podtipi A, B, C, D, E, F in G (z vrednostmi EC_{50} od 0,10 do 12,0 nM) in za sev specifično aktivnost proti virusu HIV-2 (z vrednostmi EC_{50} od 0,91 do 2,63 nM).

Odpornost

In vitro selekcija virusa, odpornega na darunavir, iz divjega tipa virusa HIV-1 je bila dolgotrajna (> 3 leta). Selekcionirani virusi niso mogli rasti pri koncentracijah darunavirja nad 400 nM. Virusi, selekcionirani v teh pogojih, ki so imeli zmanjšano občutljivost na darunavir (od 23-krat do 50-krat), so imeli 2 do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšane občutljivosti na darunavir pri

virusih, ki so se v poskusu selekcioniranja pojavljali na novo, ni mogoče pojasniti s pojavljanjem navedenih mutacij v genu za proteazo.

Podatki o mutacijah, povezanih z odpornostjo na darunavir (mutacijah V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L or M, T74P, L76V, I84V in L89V) v genu za proteazo virusa HIV-1, ki so jih pridobili *in vivo*, izhajajo iz kliničnih preskušanj z bolniki, ki so predhodno že prejeli protiretrovirusno zdravljenje, in sicer so med njimi vsi že prejeli zaviralce proteaze.

Zmanjšana občutljivost za emtricitabin je povezana z mutacijami M184V/I reverzne transkriptaze virusa HIV-1.

Izolati virusa HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo na alafenamidtenofovirat izražajo mutacijo K65R reverzne transkriptaze virusa HIV-1, prehodno pa so opažali tudi mutacijo K70E reverzne transkriptaze virusa HIV-1. Pri izolatih virusa HIV-1 z mutacijo K65R se je pojavljala nizka stopnja zmanjšane občutljivosti za abakavir, emtricitabin, tenofovir in lamivudin.

Pojavljanje odpornosti pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki predhodno niso bili zdravljeni ali pa je pri njih prišlo do virološke supresije

Po 96 tednih zdravljenja so v preskušanjih faze 3 TMC114FD2HTX3001 (študija AMBER) pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, in TMC114IFD3013 (študija EMERALD) pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni in pri katerih je prišlo do virološke supresije, odpornost na zdravila testirali na vzorcih bolnikov, pri katerih je prišlo do s protokolom opredeljenega virološkega neuspeha (PDVF - protocol-defined virologic failure) in so imeli v času izvida virološkega neuspeha ali pri kasnejših meritvah koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi ≥ 400 kopij/ml. V preglednici 4 je prikazano pojavljanje odpornosti v skupinah z zdravilom Symtuza. Pri tem niso opazili nobenih mutacij, ki omogočajo odpornost na darunavir, primarno odpornost na zaviralce proteaz ali na dizoproksiltenofovirijev fumarat/alafenamidtenofovirat (TDF/TAF).

Preglednica 4: Pojavljanje odpornosti na zdravila v preskušanjih AMBER in EMERALD (po 96 tednih)

Študija	Študijska skupina	Število preiskovancev, n	Preiskovanci s PDVF, n (%)	Preiskovanci s PDVF, pri katerih so vrednotili odpornost, n (%)	Preiskovanci z ≥ 1 mutacijo RAM, n (%)		
					proteaza	reverzna transkriptaza	
					primarna odpornost na PI/DRV	TDF/TAF	FTC
TMC114FD2HTX3001	Symtuza	362	15 (4,1)	9 (2,5)	0	0	1 (M184I/V) ^a
TMC114IFD3013	Symtuza	763	24 (3,1)	4 (0,5)	0	0	0
Skupaj za preskušanja faze 3	Symtuza	1125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a Po 36 tednih so opazili mutacijo M184M/I/V, ki omogoča odpornost na emtricitabin (FTC). Ta oseba je imela že ob začetnem presejalnem obisku prisotno mutacijo K103N, kar kaže na prenos odpornosti za nenukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze NNRTI.

DRV = darunavir; FTC = emtricitabin; PDVF = s protokolom opredeljen virološki neuspeh (*protocol-defined virologic failure*);

PI = zaviralec proteaze (*protease inhibitor*); RAM = mutacija, povezana z odpornostjo (*resistance-associated mutation*);

TDF = dizoproksiltenofovirijev fumarat (*tenofovir disoproxil fumarate*); TAF = alafenamidtenofovirat (*tenofovir alafenamide*)

Navzkrižna odpornost pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki predhodno niso bili zdravljeni oziroma je pri njih prišlo do virološke supresije

Virus z odpornostjo na emtricitabin in mutacijo M184M/I/V je bil navzkrižno odporen na lamivudin, vendar je ohranil občutljivost za abakavir, stavudin, tenofovir in zidovudin.

Klinični podatki

Bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni proti HIV-1

V dvojno slepi študiji faze 3 z oznako TMC114FD2HTX3001 (študija AMBER) so predhodno nezdravljene bolnike randomizirali na prejemanje zdravila Symtuza (N = 362) ali na že pripravljeno fiksno kombinacijo darunavirja in kobicistata ter že pripravljeno fiksno kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirijevega fumarata (F/TDF) (N = 363) enkrat na dan. Virološki odziv je bil

opredeljen kot virusno breme < 50 kopij/ml z enkratno meritvijo stanja (*snapshot approach*) (glejte Preglednico 5).

Skupno je bilo vključenih 725 bolnikov z mediano starostjo 34 let (od 18 do 71 let), 88,3% je bilo moških, 83,2% je bilo belcev, 11,1% pripadnikov črne rase in 1,5% pripadnikov azijske rase. Povprečno izhodiščno breme HIV-1 RNK v plazmi je bilo 4,48 log₁₀ kopij/ml (standardna deviacija SD = 0,61), povprečno izhodiščno število celic CD4+ pa 453 x 10⁶ celic/l (od 38 do 1456 x 10⁶ celic/l).

Preglednica 5: Virološki izidi v študiji AMBER po 48 in 96 tednih (posnetek stanja, ki ga je opravila Ameriška agencija za hrano in zdravila, <i>FDA Snapshot</i>)			
	po 48 tednih		po 96 tednih*
	Symtuza n = 362	DRV/COBI +F/TDF n = 363	Symtuza n = 362
Virološki odziv, %			
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml	91,4%	88,4%	85,1%
razlika med režimoma zdravljenja ^a	2,7 (95% IZ: -1,6; 7,1)		-
Virološki neuspeh^b	4,4%	3,3%	5,5%
HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml	2,5%	2,5%	1,7%
prekinitev zdravljenja zaradi virološkega neuspeha	0,3% ^d	0	1,4% ^d
prekinitev zdravljenja zaradi drugih vzrokov in zadnja razpoložljiva vrednost HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml	1,7%	0,8%	2,5%
Brez viroloških podatkov^c	4,1%	8,3%	9,4%
Razlogi			
prekinitev sodelovanja v študiji zaradi neželenega učinka ali smrti	2,2%	4,4%	2,2%
prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in zadnja razpoložljiva vrednost HIV-1 RNK < 50 kopij/ml	1,1%	2,5%	5,8%
ni podatkov za to časovno okno, vendar je bolnik še vključen v študijo	0,8%	1,4%	1,4%
Virološki odziv (HIV-1-RNK < 50 kopij/ml; analiza posnetka stanja) po podskupinah, n/N (%)			
Starost			
< 50 let	299/326 (91,7%)	293/331 (88,5%)	276/326 (84,7%)
≥ 50 let	32/36 (88,9%)	28/32 (87,5%)	32/36 (88,9%)
Spol			
moški	292/318 (91,8%)	289/322 (89,8%)	270/318 (84,9%)
ženske	39/44 (88,6%)	32/41 (78,0%)	38/44 (86,4%)
Rasa			
črna	34/40 (85,0%)	34/40 (85,0%)	28/40 (70,0%)
druge rase (ne črne)	281/305 (92,1%)	275/309 (89,0%)	266/305 (87,2%)
Izhodiščno virusno breme			
≤ 100 000 kopij/ml	278/303 (91,7%)	265/293 (90,4%)	260/303 (85,8%)
> 100 000 kopij/ml	53/59 (89,8%)	56/70 (80,0%)	48/59 (81,4%)
Izhodiščno število celic CD4+			
< 200 celic/mm ³	16/22 (72,7%)	25/29 (86,2%)	16/22 (72,7%)
≥ 200 celic/mm ³	315/340 (92,6%)	296/334 (88,6%)	292/340 (85,9%)
Povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča	188,7	173,8	228,8

- ^a na osnovi Mantel-Haenszelovega testa po prilagajanju na posamezen sloj, pri čemer sta stratifikacijska dejavnika raven HIV-1 RNK ($\leq 100\,000$ oziroma $> 100\,000$ kopij/ml) in število celic CD4⁺ (< 200 oziroma ≥ 200 celic/ μ l).
- ^b vključeni so preiskovanci, ki so imeli v časovnem oknu do 48. oziroma do 96. tedna virusno breme HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml; preiskovanci, ki so predčasno prekinili zdravljenje zaradi nezadostne učinkovitosti ali prenehanja učinkovanja zdravila po presoji raziskovalca; preiskovanci, ki so prekinili zdravljenje zaradi drugega razloga (ne zaradi neželenega učinka smrti ali nezadostne učinkovitosti ali prenehanja učinkovanja zdravila) in so imeli v času prekinitve sodelovanja virusno breme HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml
- ^c časovno okno 48 tednov: od 295. do 378. dne; časovno okno 96 tednov: od 631. do 714. dne
- ^d Pet preiskovancev so izključili iz študije zaradi neustrezne učinkovitosti zdravila po presoji raziskovalca (zdravnikova odločitev). Med njimi so imeli trije preiskovanci med zdravljenjem zadnje izmerjeno virusno breme HIV-1 RNK < 50 kopij/ml.
- * Podatki po 48. tednu za primerjalno skupino niso na voljo.

Spremembe v meritvah mineralne kostne gostote

V študiji faze 3 z oznako TMC114FD2HTX3001 s predhodno nezdravljenimi bolniki zdravilo Symtuza ni povzročalo pomembnih sprememb v mineralni kostni gostoti ali pa le manjše spremembe v kostni gostoti v primerjavi z zmanjšanjem mineralne kostne gostote, ki so ga opazili v kontrolni skupini (DRV/COBI+F/TDF) pri analizi kostne gostote kolka, izmerjene z DXA (povprečna odstotna sprememba po metodi najmanjših kvadratov: 0,17% v primerjavi z -2,69%, $p < 0,001$) in analizi kostne gostote ledvene hrbtenice (povprečna odstotna sprememba po metodi najmanjših kvadratov: -0,68% v primerjavi z -2,38, $p = 0,004$) po 48 tednih zdravljenja. Po 96 tednih zdravljenja z zdravilom Symtuza je bila odstotna sprememba kostne gostote od izhodišča (95-odstotni IZ) v predelu kolka -0,26% (-0,96%, 0,45%), v predelu hrbtenice pa -0,93% (-1,82%, -0,05%).

Spremembe v meritvah ledvične funkcije

V študijah s predhodno nezdravljenimi bolniki je zdravilo Symtuza le malo vplivalo na ocenjeno hitrost glomerulne filtracije po Cockcroft-Gaultovi formuli v primerjavi s kontrolno skupino (DRV/COBI+F/TDF).

Bolniki, ki so bili predhodno že zdravljeni proti HIV-1

V študiji faze 3 z oznako TMC114IFD3013 (študija EMERALD) so ovrednotili učinkovitost zdravila Symtuza pri bolnikih z okužbo s HIV-1, pri katerih je prišlo do virološke supresije (z virusnim bremenom HIV-1 RNK manj kot 50 kopij/ml). Pri bolnikih je virološka supresija trajala najmanj 2 meseca, pri tem pa je v letu pred vključitvijo v študijo največ enkrat prišlo do povečanja virusnega bremena nad 50 HIV-1 RNK kopij/ml. Bolnike so lahko vključili v študijo, če je pri njih prej prišlo do neuspeha zdravljenja s katerim od protiretrovirusnih režimov, ki niso vsebovali darunavirja. Bolniki v anamnezi niso imeli neuspeha zdravljenja s katerim od režimov z darunavirjem in pri tistih, ki so imeli predhodno določene genotipe, ni bilo prisotnih mutacij, ki bi bile povezane z rezistenco na darunavir. Bolniki so bili na stabilnem protiretrovirusnem režimu (najmanj 6 mesecev), z uporabo okrepljenega zaviralca proteaze [bodisi darunavirja enkrat na dan ali atazanavirja (v obeh primerih okrepljenega z ritonavirjem ali s kobicistatom) ali lopinavirja z ritonavirjem] v kombinaciji z emtricitabinom in TDF. Bolniki so bodisi prešli na zdravljenje z zdravilom Symtuza ($n = 763$) ali nadaljevali s prejšnjim režimom zdravljenja ($n = 378$) (po randomizaciji v razmerju 2:1).

Mediana starost bolnikov je bila 46 let (stari so bili od 19 do 78 let), 82% je bilo moških, 75,5% je bilo belcev, 20,9% pripadnikov črne rase in 2,3% pripadnikov azijske rase. Povprečno izhodiščno število celic CD4⁺ je bilo 628×10^6 celic/mm³ (od 111 do 1921×10^6 celic/mm³). V Preglednici 6 so navedeni virološki izidi v študiji EMERALD po 48 in 96 tednih.

Preglednica 6: Virološki izidi v študiji EMERALD po 48 in 96 tednih			
	po 48 tednih		po 96 tednih*
	Symtuza n = 763	bPI+F/TDF n = 378	Symtuza n = 763
Kumulativni s protokolom opredeljen virološki povratni odziv^a, %			
stopnja s protokolom opredeljenega povratnega odziva	2,5%	2,1%	3.1%
(95-odstotni IZ) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
razlika med deležema	0,4 (95% CI: -1,5; 2,2)		-

Izid posnetka stanja, ki ga je opravila FDA			
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml	94,9%	93,7%	90,7%
Virološki neuspeh^c	0,8%	0,5%	1,2%
razlika med režimoma zdravljenja ^d	0,3 (95% CI: -0,7; 1,2)		-
HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml	0,5%	0,5%	0,7% ^f
virološki neuspeh kot razlog za prekinitev zdravljenja	0	0	0
virološki neuspeh in prekinitev zdravljenja zaradi drugega razloga, zadnja razpoložljiva vrednost HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml	0,3%	0	0,5%
Brez viroloških podatkov^e	4,3%	5,8%	8,1%
Razlogi			
prekinitev sodelovanja v študiji zaradi neželenega dogodka ali smrti	1,4%	1,1%	2,4%
prekinitev sodelovanja v študiji zaradi drugih razlogov	2,5%	4,2%	5,0%
ni podatkov za to časovno okno, vendar je bolnik še vključen v študijo	0,4%	0,5%	0,8%
Kumulativni s protokolom opredeljen virološki povratni odziv po podskupinah, %			
Starost			
< 50 let	13/507	7/252 (2,8%)	18/507 (3,6%)
≥ 50 let	(2,6%) 6/256 (2,3%)	1/126 (0,8%)	6/256 (2,3%)
Spol			
moški	14/623	7/313 (2,2%)	20/623 (3,2%)
ženske	(2,2%) 5/140 (3,6%)	1/65 (1,5%)	4/140 (2,9%)
Rasa			
črna	6/155 (3,9%)	1/82 (1,2%)	7/155 (4,5%)
druge rase (ne črne)	13/597 (2,2%)	7/293 (2,4%)	17/597 (2,8%)
Predhodno neuspešno zdravljenje s protiretrovirusnimi zdravili			
0	16/647	8/325 (2,5%)	19/647 (2,9%)
≥ 1	(2,5%) 3/116 (2,6%)	0/53 (0%)	5/116 (4,3%)

^a 2 zaporedna izvida HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml oziroma v primeru predčasne prekinitve ali v 48./96. tednu iz katerega koli razloga en sam izvid HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml od izhodišča dalje (vključno z izhodiščem)

^b dvostranski eksaktni Clopper-Pearsonov 95-odstotni interval zaupanja

^c vključeni so preiskovanci, ki so imeli v časovnem oknu do 48./96. tedna virusno breme ≥ 50 kopij/ml; preiskovanci, ki so predčasno prekinili zdravljenje zaradi nezadostne učinkovitosti ali prenehanja učinkovanja zdravila po presoji raziskovalca; preiskovanci, ki so prekinili zdravljenje zaradi drugega razloga (ne zaradi neželenega učinka, smrti ali nezadostne učinkovitosti ali prenehanja učinkovanja zdravila) in so imeli ob prekinitvi sodelovanja virusno breme ≥ 50 kopij/ml

^d na osnovi Mantel-Haenszelovega testa po prilagajanju na posamezen okrepljen zaviralec proteaze ob začetnem presejalnem obisku (atazanavir okrepljen z ritonavirjem ali kobicistatom, darunavir okrepljen z ritonavirjem ali kobicistatom, lopinavir okrepljen z ritonavirjem)

^e časovno okno 48 tednov: od 295. do 378. dne; časovno okno 96 tednov: od 631. do 714. dne

^f Pri teh preiskovancih so po 96 tednih izmerili naslednje virusno breme: 54 kopij/ml, 78 kopij/ml, 111 kopij/ml, 152 kopij/ml in 210 kopij/ml.

* Podatki po 48. tednu za primerjalno skupino niso na voljo.

Pediatrična populacija

Bolniki, stari 12 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg

Uporabo zdravila Symtuza pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki predhodno še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja, podpirajo rezultati dveh preskušanj pri pediatričnih bolnikih, okuženih v virusom HIV-1 (TMC114-C230 in GS-US-292-0106). Za več podatkov glejte navodila za predpisovanje za darunavir in emtricitabin/alafenamidtenofovirat.

Za oceno farmakokinetike, varnosti, prenosljivosti in učinkovitosti darunavirja skupaj z majhnimi odmerki ritonavirja so izvedli odprto preskušanje faze 2 (študijo TMC114-C230) pri 12 pediatričnih bolnikih z okužbo z virusom HIV-1, ki predhodno še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, so bili

stari 12 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg. Ti bolniki so prejeli darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Virološki odziv je bil opredeljen kot zmanjšanje virusnega bremena HIV-1 RNK v plazmi za najmanj 1,0 log₁₀ v primerjavi z izhodiščno vrednostjo (glejte Preglednico 7).

Preglednica 7: Virološki izid v 48. tednu pri mladostnikih, ki predhodno še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (algoritem analize časa do izgube virološkega odziva, angl. <i>Time to Loss of Virologic Response, algorithm TLOVR</i>)	
Študija TMC114-C230	
Izidi v 48. tednu	darunavir/ritonavir (n = 12)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml ^a	83,3% (10)
mediana spremembe števila celic CD4+ od izhodiščne vrednosti v odstotkih	14
povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodiščne vrednosti ^b	221
zmanjšanje virusnega bremena v plazmi za $\geq 1,0 \log_{10}$ od izhodiščne vrednosti	100%

^a nadomeščanje (imputacija) podatkov po algoritmu TLOVR

^b nadomeščanje manjkajočih podatkov pri bolnikih, ki niso dokončali zdravljenja: pri bolnikih, ki so predčasno prekinili zdravljenje, je pripisana vrednost spremembe 0

V študiji GS-US-292-0106 so ocenjevali učinkovitost, varnost in farmakokinetiko emtricitabina in alafenamidtenofovirata v odprti študiji, v kateri je 50 predhodno nezdravljenih mladostnikov z okužbo z virusom HIV-1 prejelo emtricitabin in alafenamidtenofovirat (10 mg) skupaj z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Mediana starost bolnikov je bila 15 let (od 12 do 17 let), 56% jih je bilo ženskega spola, 12% je bilo pripadnikov azijske rase, 88% pa pripadnikov črne rase. Ob izhodišču je bila mediana vrednost HIV-1 RNK v plazmi 4,7 log₁₀ kopij/ml, mediano število celic CD4+ je bilo 456 celic/mm³ (od 95 do 1110), mediani odstotek celic CD4+ pa je bil 23% (od 7 do 45%). Skupno je imelo 22% bolnikov izhodiščno vrednost HIV-1 RNK v plazmi > 100 000 kopij/ml. Po 48 tednih jih je 92% (46/50) doseglo vrednost HIV-1 RNK v plazmi < 50 kopij/ml, kar je podobna stopnja odziva kot v študijah s predhodno nezdravljenimi odraslimi bolniki z okužbo z virusom HIV-1. Povprečno povečanje števila celic CD4+ od izhodišča do 48. tedna je bilo 224 celic/mm³. Pri tem do 48. tedna niso opazili razvoja odpornosti na kombinacijo E/C/F/TAF (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/alafenamidtenofovirat).

Bolniki, stari 6 do manj kot 12 let in s telesno maso najmanj 25 kg do manj kot 40 kg

Uporabo zdravila Symtuza pri otrocih, starih 6 do manj kot 12 let in s telesno maso najmanj 25 kg do manj kot 40 kg, podpirajo rezultati odprte študije GS-US-216-0128, v kateri so ocenjevali farmakokinetiko, varnost in protivirusno aktivnost darunavirja in kobicistata (kot ločenih učinkovin) v kombinaciji z emtricitabinom/alafenamidtenofoviratom pri 9 pediatričnih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki so že bili zdravljeni in pri katerih je prišlo do virološke supresije (podskupina imenovana Cohort 2 DRV/COBI+F/TAF FDC). Vsi bolniki so imeli ob izhodišču breme HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, mediana izhodiščnega števila celic CD4+ pa je bila 929 celic/mm³ (od 584 do 1232 celic/mm³). V preglednici 8 so navedeni virološki izidi za otroke v podskupini Cohort 2.

Preglednica 8: Virološki izidi v 24. tednu pri otrocih, ki so se že zdravili z ART in pri katerih je prišlo do virološke supresije (podskupina Cohort 2 DRV/COBI+F/TAF FDC^a) (posnetek stanja, ki ga je opravila FDA)	
Študija GS-US-216-0128	
Izidi v 24. tednu	podskupina Cohort 2 DRV/COBI+F/TAF FDC (N = 9)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml	100 % (9)
mediana spremembe števila celic CD4+ od izhodiščne vrednosti v odstotkih	0,60 %
mediana sprememba števila celic CD4+ od izhodiščne vrednosti	72 celic/mm ³

^a DRV (darunavir: odmerjanje s tableto 600 mg ali s tabletama 600 mg + 75 mg glede na telesno maso), COBI (kobicistat: 150 mg), F/TAF FDC (fiksna kombinacija emtricitabina/alafenamidtenofovirata 200 mg/25 mg)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih preiskovancih so po zaužitju enkratnega odmerka po hrani (N = 96) ugotavljali bioekvivalenco odmerjanja vseh sestavin zdravila Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg skupaj v primerjavi s sočasnim odmerjanjem 800 mg darunavirja, 150 mg kobicistata in 200 mg/10 mg emtricitabina/alafenamidtenofovirata v obliki ločenih formulacij. Poleg tega so opazovali tudi bioekvivalenco zdravila Symtuza kot fiksne kombinacije 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg v primerjavi s 675 mg darunavirja, 150 mg kobicistata in 200 mg/10 mg emtricitabina/alafenamidtenofovirata pri sočasni uporabi ločenih formulacij, z odmerjanjem po hrani pri zdravih preiskovancih (N = 32).

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost enkratnega 600-miligramskega odmerka samega darunavirja je bila približno 37% in se je povečala na približno 82% v prisotnosti 100 mg ritonavirja dvakrat na dan. Absolutna biološka uporabnost emtricitabina v 200-miligramskih kapsulah je bila 93%.

Pri zdravih preiskovancih so se po zaužitju zdravila Symtuza vse učinkovine hitro absorbirale. Najvišjo koncentracijo v plazmi sta darunavir in kobicistat dosegla po 4 urah, emtricitabin po 2 urah, alafenamidtenofovirat pa po 1,5 ure. Na biološko uporabnost posameznih učinkovin zdravila Symtuza ni vplivalo, če so bile peroralno vzete tablete cele ali deljene.

Pri odmerjanju zdravila Symtuza na tešče je bila v primerjavi z odmerjanjem po hrani izpostavljenost darunavirju 30-45% manjša, izpostavljenost kobicistatu pa 16-29% manjša. C_{max} emtricitabina je bila 1,26-krat večja po odmerjanju zdravila na tešče, površina pod krivuljo (AUC) pa je bila primerljiva v pogojih zaužitja zdravila po hrani in na tešče. C_{max} alafenamidtenofovirata je bila 1,82-krat večja po odmerjanju zdravila na tešče, AUC pa je bila 20% manjša do približno enaka po zaužitju zdravila na tešče v primerjavi z zaužitjem zdravila po hrani. Tablete Symtuza je treba jemati skupaj s hrano. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost zdravilu Symtuza.

Porazdelitev

Darunavir

Darunavir je v približno 95% vezan na plazemske beljakovine. Veže se predvsem na plazemski α_1 -kislilipoprotein.

Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve samega darunavirja $88,1 \pm 59,0$ l (povprečna vrednost $\pm$ SD). V prisotnosti 100 mg ritonavirja dvakrat na dan se je volumen porazdelitve darunavirja povečal na $131 \pm 49,9$ l (povprečna vrednost $\pm$ SD).

Kobicistat

Kobicistat se v 97-98% veže na plazemske beljakovine, povprečje razmerja med koncentracijo v plazmi in krvi pa je približno 2.

Emtricitabine

In vitro vezava emtricitabina na humane plazemske beljakovine je bila manjša od 4% in neodvisna od koncentracije v razponu od 0,02 in 200 μ g/ml. Pri najvišji koncentraciji v plazmi je bilo povprečje razmerja med koncentracijo v plazmi in krvi približno 1,0, povprečje razmerja med koncentracijo v spermi in plazmi pa je bilo približno 4,0.

Alafenamidtenofovirat

In vitro je vezava tenofovirja na humane plazemske beljakovine manjša od 0,7% in je neodvisna od koncentracije v razponu od 0,01–25 μ g/ml. *Ex vivo* je bila vezava alafenamidtenofovirata na humane plazemske beljakovine v vzorcih, zbranih v okviru kliničnih preskušanj, približno 80%.

Biotransformacija

Darunavir

In vitro eksperimenti s človeškimi jetrnimi mikrosomi (HLM) kažejo, da se darunavir presnavlja predvsem oksidativno. Darunavir se obsežno presnavlja z jetrnim encimskim sistemom CYP, in sicer skoraj izključno z izoencimom CYP3A4. Preskušanje z darunavirjem, označenim s ^{14}C , je pri zdravih preiskovancih pokazala, da je večina radioaktivnosti, izmerjene v plazmi po enkratnem odmerku 400/100 mg darunavirja z ritonavirjem, izhajala iz matične učinkovine. Pri ljudeh so določili najmanj 3 oksidativne presnovke darunavirja. Vsi so pokazali najmanj 10-krat manjšo aktivnost proti divjemu tipu virusa HIV v primerjavi z aktivnostjo darunavirja.

Kobicistat

Kobicistat se presnavlja z oksidacijo s pomočjo CYP3A (glavna pot) in s CYP2D6 (manj pomembna pot), ni pa podvržen glukuronidaciji. Po peroralnem jemanju s ^{14}C označenega kobicistata je 99% radioaktivnosti v krvnem obtoku predstavljal nespremenjeni kobicistat. V urinu in blatu so izmerili majhne koncentracije presnovkov, ki pa ne prispevajo k aktivnosti kobicistata (k zaviranju CYP3A).

Emtricitabin

Rezultati študij *in vitro* kažejo, da emtricitabin pri človeku ni zaviralec encimov CYP. Po uporabi s ^{14}C označenega emtricitabina so celotni odmerek emtricitabina izolirali deloma v urinu (približno 86%) in deloma v blatu (približno 14%). Trinajst odstotkov odmerka so izolirali v urinu v obliki treh domnevnih presnovkov. Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolne skupine, pri čemer nastanejo 3'-sulfoksid diastereomere (približno 9% odmerka), in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (približno 4% odmerka). Prisotnosti drugih presnovkov ni bilo mogoče ugotoviti.

Alafenamidtenofovir

Presnova je glavna pot izločanja alafenamidtenofovirata pri človeku in predstavlja > 80% peroralnega odmerka. Študije *in vitro* so pokazale, da se alafenamidtenofovir presnavlja v tenofovir (glavni presnovek) s pomočjo kathepsina A v enojedrnih celicah periferne krvi (PBMK), kar vključuje limfocite in druge tarčne celice, ki jih prizadene virus HIV, v makrofagih v hepatocitih pa se presnavlja s karboksilesterazo-1. *In vivo* se alafenamidtenofovir hidrolizira v celici, da nastane tenofovir (glavni presnovek), ta pa se fosforilizira v aktivni presnovek tenofovir difosfat.

In vitro se alafenamidtenofovir ne presnavlja s CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. Alafenamidtenofovir se v manjši meri presnavlja s CYP3A4. Po sočasnem odmerjanju z efavirenzom, testnim zmernim induktorjem CYP3A, se izpostavljenost alafenamidtenofoviratu ni bistveno spremenila. Po dajanju alafenamidtenofovirata je plazemska [^{14}C]-radioaktivnost pokazala od časa odvisen profil, pri čemer je bil v prvih nekaj urah za radioaktivnost najbolj pomemben alafenamidtenofovir, kasneje pa sečna kislina.

Izločanje

Darunavir

Po odmerjanju 400/100 mg s ^{14}C označenega darunavirja z ritonavirjem so v blatu izmerili približno 79,5% danega odmerka darunavirja- ^{14}C , v urinu pa 13,9%. Nespremenjeni darunavir je v blatu predstavljal približno 41,2% danega odmerka, v urinu pa 7,7%.

Intravenski očistek samega darunavirja (150 mg) je bil 32,8 l/h, v prisotnosti majhnega odmerka ritonavirja (100 mg) pa 5,9 l/h. Po odmerjanju zdravila Symtuza je bil mediani končni razpolovni čas izločanja darunavirja iz plazme 5,5 ure.

Kobicistat

Po peroralnem odmerku s ^{14}C označenega kobicistata so v blatu izolirali 86%, v urinu pa 8,2% danega odmerka. Po odmerjanju zdravila Symtuza je bil mediani končni razpolovni čas izločanja kobicistata iz plazme 3,6 ure.

Emtricitabin

Emtricitabin se primarno izloča skozi ledvice, pri čemer so celotni odmerek emtricitabina izolirali deloma v urinu (približno 86%) in deloma v blatu (približno 14%). Trinajst odstotkov odmerka emtricitabina so izolirali v urinu v obliki treh presnovkov. Sistemski očistek emtricitabina je bil povprečno 307 ml/min. Po peroralnem odmerjanju zdravila Symtuza je mediani končni razpolovni čas izločanja emtricitabina 17,2 ure.

Alafenamidtenofovirat

Alafenamidtenofovirjev fumarat se pretežno izloča po presnovi v tenofovir. Po odmerjanju zdravila Symtuza je mediani končni razpolovni čas izločanja alafenamidtenofovirata 0,3 ure. Tenofovir se izloča iz telesa skozi ledvice z glomerularno filtracijo in z aktivno tubulno sekrecijo. Mediani končni razpolovni čas izločanja tenofovirja iz plazme je približno 32 ur. Izločanje nespremenjenega alafenamidtenofovirata preko ledvic je manj pomembno, saj se z urinom izloči manj kot 1% odmerka. Razpolovni čas farmakološko aktivnega presnovka tenofovirjevega difosfata v enojedrnih celicah periferne krvi (PBMC) je 150-180 ur.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Razpoložljivi podatki o farmakokinetiki posameznih učinkovin zdravila Symtuza kažejo, da ni klinično pomembnih razlik glede izpostavljenosti učinkovinam med odraslimi in pediatričnimi bolniki, starimi 6 let ali več in s telesno maso najmanj 25 kg.

Starostniki

Podatki o farmakokinetiki zdravila Symtuza in njenih učinkovin pri starejših (≥ 65 let) so omejeni.

Populacijska analiza farmakokinetike pri bolnikih okuženih s HIV je pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni bistveno drugačna v razponu starosti, ki so ga preučevali pri bolnikih, okuženih s HIV (od 18 do 75 let) ($n = 12$, starost ≥ 65 let) (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembnih razlik, pogojenih s starostjo, v farmakokinetiki kobicistata, emtricitabina oziroma alafenamidtenofovirata v razponu ≥ 65 let niso ugotovili.

Spol

Populacijska analiza farmakokinetike je pokazala nekoliko večjo izpostavljenost darunavirju (16,8%) pri ženskah, okuženih z virusom HIV, kot pri moških. Ta razlika ni klinično pomembna.

Pri farmakokinetičnih lastnostih kobicistata, emtricitabina in alafenamidtenofovirata niso ugotovili klinično pomembnih razlik med spoloma.

Okvara ledvic

Uporabe zdravila Symtuza niso preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic. Na voljo so podatki o farmakokinetiki (posameznih) učinkovin zdravila Symtuza.

Darunavir

Rezultati študije masnega ravnovesja s ^{14}C označenim darunavirjem in ritonavirjem so pokazali, da se približno 7,7% danega odmerka darunavirja izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Čeprav darunavirja niso preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic, je populacijska analiza farmakokinetike pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni pomembno spremenjena pri bolnikih z okužbo z virusom HIV in zmerno okvaro ledvic (eGFR_{CG} od 30 do 60 ml/min, $n = 20$) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kobicistat

Pri osebah, ki niso bile okužene z virusom HIV-1 in so imele hudo okvaro ledvic (eGFR_{CG} manj kot 30 ml/min), so izvedli študijo farmakokinetike kobicistata. Pomembnih razlik v farmakokinetiki kobicistata med osebami s hudo okvaro ledvic in zdravimi osebami niso opažali, kar se ujema z majhnim ledvičnim očistkom kobicistata.

Emtricitabin

Povprečna sistemska izpostavljenost emtricitabinu je bila večja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($eGFR_{CG} < 30$ ml/min) ($33,7 \mu g \cdot h/ml$) kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic ($11,8 \mu g \cdot h/ml$).

Alafenamidtenofovirat

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih alafenamidtenofovira ali tenofovirja med zdravimi osebami in bolniki s hudo okvaro ledvic ($eGFR_{CG} > 15$ in < 30 ml/min) v študijah z alafenamidtenofoviratom niso opazili. Za bolnike z $eGFR_{CG} < 15$ ml/min ni na voljo nobenih farmakokinetičnih podatkov o uporabi alafenamidtenofovira.

Okvara jeter

Uporabe zdravila Symtuza niso preučevali pri bolnikih z okvaro jeter. Na voljo so podatki o farmakokinetiki (posameznih) učinkovin zdravila Symtuza.

Darunavir

Darunavir se presnavlja in izloča predvsem skozi jetra. V preskušanju večkratnih odmerkov darunavirja/ritonavirja (600/100 mg dvakrat na dan) se je pokazalo, da so bile celokupne plazemske koncentracije darunavirja pri posameznikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici, $n = 8$) in srednje hudo okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici, $n = 8$) primerljive s tistimi pri zdravih osebah. Koncentracije nevezanega darunavirja pa so bile približno 55% (razred A po Child-Pughovi lestvici) in 100% (razred B po Child-Pughovi lestvici) višje. Klinični pomen tega povečanja ni znan. Učinkov hude okvare jeter na farmakokinetiko darunavirja še niso preučevali (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Kobicistat

Kobicistat se v glavnem presnavlja in izloča skozi jetra. Pri osebah, ki niso bile okužene z virusom HIV-1 in so imele zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) so opravili študijo farmakokinetike kobicistata. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki kobicistata med osebami z zmerno okvaro jeter in zdravimi osebami niso opazili. Vpliva hude okvare jeter na farmakokinetiko kobicistata niso proučevali.

Emtricitabin

Farmakokinetičnih lastnosti emtricitabina pri bolnikih z okvaro jeter niso preučevali, vendar jetrni encimi emtricitabina ne presnavljajo v pomembnem obsegu, zato je vpliv okvare jeter pri tem verjetno omejen.

Alafenamidtenofovirat

Klinično pomembnih sprememb v farmakokinetičnih lastnostih tenofovirja pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter niso opazili. Vpliva hude okvare jeter (razreda C po Child-Pughovi lestvici) na farmakokinetiko alafenamidtenofovira niso preučevali.

Sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

V kliničnih preskušanjih niso pridobili dovolj farmakokinetičnih podatkov, da bi lahko ocenili vpliv okužbe z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C na farmakokinetiko darunavirja, kobicistata, emtricitabina ali alafenamidtenofovira (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Nosečnost in obdobje po porodu

Zdravljenje s kombinacijo darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan med nosečnostjo povzroča zmanjšanje izpostavljenosti darunavirju (glejte Preglednico 9). Pri ženskah, ki so prejemale kombinacijo darunavir/kobicistat v drugem trimesečju nosečnosti, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} nižje za 49%, 56% oziroma 92% kot v obdobju po porodu. Pri ženskah, ki so prejemale to kombinacijo v tretjem trimesečju nosečnosti pa so bile celokupne vrednosti darunavirja C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} nižje za 37%, 50% oziroma 89% kot po porodu. Bistveno manj je bilo tudi nevezane frakcije, vključno s znižanjem C_{min} za približno 90%. Glavni razlog za tako majhno izpostavljenost je znatno zmanjšanje izpostavljenosti kobicistatu zaradi z nosečnostjo povezane indukcije encimov (glejte spodaj).

Preglednica 9			
Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po odmerjanju kombinacije darunavir/kobicistat v odmerkih 800/150 mg enkrat na dan v okviru protiretrovirusnega režima med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu			
Farmakokinetika celokupnega darunavirja (povprečna vrednost ± SD)	Drugo trimesečje nosečnosti (n=7)	Tretje trimesečje nosečnosti (n=6)	Obdobje po porodu (6-12 tednov) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Med nosečnostjo je bila izpostavljenost kobicistatu manjša, kar je lahko zmanjšalo okrepitev darunavirja. V drugem trimesečju nosečnosti so bile vrednosti C_{max} , AUC_{24h} , in C_{min} kobicistata za 50%, 63%, oziroma 83% nižje kot po porodu. V tretjem trimesečju nosečnosti so bile vrednosti C_{max} , AUC_{24h} , in C_{min} kobicistata za 27%, 49% oziroma 83% nižje kot po porodu.

Farmakokinetični podatki za emtricitabin in alafenamidtenofovirat med nosečnostjo niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Darunavir

Predklinični podatki za darunavir na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Darunavir ne vpliva na plodnost ali zgodnji razvoj zarodka in ne kaže teratogenega potenciala pri izpostavljenosti odmerkom, manjšim od priporočenih pri ljudeh.

Pri mladičih podgan, ki so prejeli darunavir do 23-26 dni (ekvivalentno starosti 2 leti ali manj pri človeku), so pri nekaterih živalih opazili povečano smrtnost s konvulzijami. Te ugotovitve so pripisali nerazvitosti jetrnih encimov in hematoencefalne bariere. Ker hitrost razvoja hematoencefalne bariere in jetrnih encimov pri ljudeh ni zanesljivo določena, se zdravila Symtuza ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih mlajših od 3 let.

Kobicistat

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri večkratnih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na razmnoževanje in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. V študijah razvojne toksičnosti na podganah in kuncih niso opažali teratogenega delovanja. Pri podganah je pri odmerku s pomembnim toksičnim delovanjem na mater prišlo do spremenjenega zakostenevanja hrbtenice in rebrnih nastavkov za razvoj prsnice pri plodu.

Študije pri kuncih *ex vivo* in pri psih *in vivo* kažejo, da ima kobicistat majhen potencial za podaljšanje intervala QT in da lahko nekoliko podaljša interval PR ter zmanjša delovanje levega prekata pri povprečnih koncentracijah, ki so najmanj 10-krat višje od izpostavljenosti pri ljudeh pri uporabi priporočenega dnevnega odmerka 150 mg.

Dolgoročne študije kancerogenosti kobicistata na podganah so pokazale kancerogeni potencial, ki je specifičen za navedeno vrsto, za ljudi pa naj ne bi imel pomena. Dolgoročne študije kancerogenosti na miših pa niso pokazale kancerogenega potenciala.

Emtricitabin

Predklinični podatki za emtricitabin na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na razmnoževanje in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V raziskavah na miših in podganah je emtricitabin izkazoval nizek kancerogeni potencial.

Alafenamidtenofovirat

Predklinične študije alafenamidtenofovira pri podganah in psih so pokazale, da so primarni tarčni organi za toksično delovanje kosti in ledvice. Toksično delovanje na kosti so opazili kot zmanjšano mineralno kostno gostoto pri podganah in psih pri izpostavljenostih tenofovirju, ki so bile vsaj štirikrat večje od izpostavljenosti, ki je pričakovana pri odmerjanju zdravila Symtuza. Minimalna infiltracija histiocitov je bila v očesnem tkivu psov prisotna pri izpostavljenosti alafenamidtenofoviratu in tenofovirju, ki je približno 15-krat oziroma 40-krat večja od pričakovane po odmerjanju zdravila Symtuza.

V običajnih testih genotoksičnosti alafenamidtenofovirat ni bil mutagen ali klastogen.

Zaradi manjše izpostavljenosti tenofovirju pri podganah in miših po odmerjanju alafenamidtenofovira v primerjavi z odmerjanjem dizoproksiltenofovira so študije kancerogenosti in perinatalne ter postnatalne študije na podganah izvedli samo z dizoproksiltenofoviratom. V običajnih študijah kancerogenega potenciala in vpliva na razmnoževanje in razvoj se ni pokazalo posebno tveganje za človeka. Študije o vplivu na razmnoževanje pri podganah in kuncih niso pokazale učinkov na parjenje, plodnost, nosečnost ali parametre pri plodu. Vendar pa je dizoproksiltenofovirat zmanjšal indeks viabilnosti in telesno maso mladičev v perinatalni in postnatalni študiji toksičnosti pri odmerkih, toksičnih za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

Jedro tablete

celuloza, mikrokristalna (E460(i))
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E572)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)

Obloga tablete

makrogol 4000
polivinilalkohol (delno hidroliziran)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

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

Jedro tablete

celuloza, mikrokristalna (E460(i))
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E572)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)

Obloga tablete

makrogol 3350 (polietilenglikol)
polivinilalkohol (delno hidroliziran)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmsko obložene tablete
3 leta

Po prvem odprtju plastenke: 6 tednov

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmsko obložene tablete
3 leta

Po prvem odprtju plastenke: 6 tednov

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini s sušilnim sredstvom v plastenki, za zagotovitev zaščite tablet pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Po prvem odprtju plastenke: shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini s sušilnim sredstvom v plastenki za zagotovitev zaščite tablet pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Bela platenka iz polietilena velike gostote (HDPE) s sušilnim sredstvom iz silikagela (v posebni vrečici ali vsebniku), opremljena z za otroke varno polipropilensko (PP) zaporko in indukcijskim pečatom.

Ena platenka vsebuje 30 tablet.

Pakiranje z eno ali tremi plastenkami v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Bela platenka iz polietilena velike gostote (HDPE) s sušilnim sredstvom iz silikagela (v posebni vrečici ali vsebniku), opremljena z za otroke varno polipropilensko (PP) zaporko in indukcijskim pečatom.

Ena platenka vsebuje 30 tablet.

Pakiranje z eno platenko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

EU/1/17/1225/001 – 30 filmsko obloženih tablet

EU/1/17/1225/002 – 90 filmsko obloženih tablet (3 x 30)

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

EU/1/17/1225/003 – 30 filmsko obloženih tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. september 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 24. maj 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmsko obložene tablete
darunavir/kobicistat/emtricitabin/alafenamidtenofovirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg darunavirja (v obliki etanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 10 mg alafenamidtenofovirata (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet (3 platenke po 30 tablet)

Plastenk se ne sme izdajati posamezno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Porabite v 6 tednih od prvega odprtja platenke.

Datum prvega odprtja: _____

Datum, ko je treba zdravilo zavreči: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1225/001 – 30 filmsko obloženih tablet

EU/1/17/1225/002 – 90 filmsko obloženih tablet (3 x 30)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg darunavirja (v obliki etanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 10 mg alafenamidtenofovirata (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet
90 filmsko obloženih tablet (3 platenke po 30 tablet)
Plastenk se ne sme izdajati posamezno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

**POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1225/001 – 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/17/1225/002 – 90 filmsko obloženih tablet (3 x 30)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmsko obložene tablete
darunavir/kobicistat/emtricitabin/alafenamidtenofovirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 675 mg darunavirja (v obliki etanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 10 mg alafenamidtenofovirata (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Porabite v 6 tednih od prvega odprtja plastenke.

Datum prvega odprtja: _____

Datum, ko je treba zdravilo zavreči: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Po prvem odprtju plastenke: shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1225/003 - 30 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 675 mg darunavirja (v obliki etanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 10 mg alafenamidtenofovirata (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1225/003 - 30 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmsko obložene tablete darunavir/kobicistat/emtricitabin/alafenamidtenofovirat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Symtuza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Symtuza
3. Kako jemati zdravilo Symtuza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Symtuza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Symtuza in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Symtuza z 800 mg darunavirja/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabina/10 mg alafenamidtenofovirata je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (virusom HIV-1) pri odraslih in otrocih s telesno maso najmanj 40 kg.

Zdravilo Symtuza vsebuje štiri učinkovine:

- darunavir, zdravilo proti virusu HIV, znano kot zaviralec proteaze
- kobicistat, ojačevalec (farmakokinetični ojačevalec) učinkov darunavirja
- emtricitabin, zdravilo proti virusu HIV, znano kot zaviralec nukleozidne reverzne transkriptaze
- alafenamidtenofovirat, zdravilo proti virusu HIV, znano kot zaviralec nukleotidne reverzne transkriptaze

Zdravilo Symtuza zmanjša količino virusa HIV-1 v vašem telesu. S tem se vaš imunski sistem (naravna obramba vašega telesa) izboljša in zmanjša se tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo s HIV, vendar okužbe z virusom HIV ne odpravi v celoti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Symtuza

Ne jemljite zdravila Symtuza

- če ste **alergični** (preobčutljivi) na darunavir, kobicistat, emtricitabin, alafenamidtenofovirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate **hude težave z jetri**. Če niste prepričani, kako resna je vaša bolezen jeter, vprašajte zdravnika. Morda bodo potrebne nekatere dodatne preiskave.

Svojemu zdravniku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete, vključno z zdravili, ki jih jemljete peroralno, inhalirate, injicirate ali nanesete na kožo.

Zdravila Symtuza ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil

Če jemljete katero od naštetih zdravil, prosite zdravnika, naj vam predpiše drugo zdravilo.

Zdravilo	Uporaba zdravila
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje povečane prostate
<i>amjodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin</i> ali <i>ranolazin</i>	zdravljenje določenih bolezni srca (npr. motenj srčnega ritma)
<i>karbamazepin, fenobarbital</i> in <i>fenitoin</i>	preprečevanje epileptičnih napadov
<i>kolhicin</i> (če imate težave z ledvicami/jetri)	zdravljenje putike
<i>kombinacija zdravil lopinavir/ritonavir</i>	zdravljenje okužbe s HIV
<i>rifampicin</i>	zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza
<i>pimozid, lurasidon, kvetiapin</i> ali <i>sertindol</i>	zdravljenje psihiatričnih motenj
<i>alkaloidi ergot</i> , kot so <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> in <i>metilergonovin</i>	zdravljenje migrenskih glavobolov
<i>šentjanževka (Hypericum perforatum)</i>	zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C
<i>lovastatin, simvastatin</i> in <i>lomitapid</i>	zniževanje holesterola v krvi
<i>triazolam</i> ali <i>midazolam</i> (zaužit skozi usta)	zdravljenje težav s spanjem in/ali tesnobe
<i>sildenafil</i>	zdravljenje bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija; uporablja se tudi za druge namene: glejte pod naslovom "Druga zdravila in zdravilo Symtuza".
<i>avanafil</i>	zdravljenje motenj erekcije
<i>ticagrelor</i>	za preprečevanje zlepljanja trombocitov (krvnih ploščic) pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni infarkt
<i>naloksegol</i>	zdravljenje zaprtja, povzročenega z opioidi (zdravila za lajšanje bolečin)
<i>dapoksetin</i>	zdravljenje prezgodnje ejakulacije
<i>domperidon</i>	za preprečevanje slabosti in bruhanja

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Symtuza se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo Symtuza, se lahko še vedno pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV. Bodite v rednih stikih z zdravnikom.

Pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo Symtuza se lahko pojavi kožni izpuščaj, ki lahko postane resen ali življenjsko nevaren. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Obstaja možnost, da se vam po dolgotrajnem jemanju zdravila Symtuza pojavijo težave z ledvicami.

Pred začetkom jemanja zdravila Symtuza se posvetujte z zdravnikom. Zdravniku povejte, če kaj od spodaj navednega velja za vas:

- če ste že kdaj imeli **težave z jetri**, vključno z okužbo z virusom hepatitisa B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete zdravilo Symtuza.
- če imate okužbo z virusom **hepatitisa B**, se lahko težave z jetri poslabšajo, ko prenehate jemati zdravilo Symtuza. Pomembno je, da zdravila Symtuza ne prenehate jemati, ne da bi se prej pogovorili z zdravnikom.
- če imate **bolezen ledvic** ali testi pred zdravljenjem ali med njim pokažejo, da imate **težave z ledvicami**. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Symtuza in med njim bo morda zdravnik opravil krvne preiskave, s katerimi bo spremljal delovanje vaših ledvic. Zdravnik bo pretehtal ali je zdravilo Symtuza primerno za vas ali ne.
- če imate **sladkorno bolezen**. Zdravilo Symtuza lahko poveča koncentracijo sladkorja v krvi.
- če opazite kakršne koli **simptome okužbe** (npr. otekle bezgavke ali zvišano telesno temperaturo). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV in neobičajnimi

okužbami zaradi oslabiljenega imunskega sistema (oportunističnimi okužbami) v preteklosti se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo znaki in simptomi vnetja zaradi predhodnih okužb. Domnevajo, da so ti simptomi posledica izboljšanja imunskega odziva, kar telesu omogoči, da se bojuje proti okužbam, ki so bile že prej prisotne, a ni bilo očitnih simptomov.

- če opazite kakršne koli simptome kot so mišična oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in se nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, takoj obvestite zdravnika. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV zaradi izboljšanja imunskega odziva pojavijo tudi **avtoimunske bolezni** (ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja.
- če imate **hemofilijo**. Zdravilo Symtuza lahko poveča tveganje za krvavitve.
- če ste **alergični na sulfonamide** (za zdravljenje določenih okužb).
- če opazite **težave z mišicami ali kostmi**. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo protiretrovirusno zdravljenje, lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšane prekrvavitve kosti). Verjetnost za to je večja pri dolgotrajnejšem zdravljenju HIV, bolj okvarjenem imunskem sistemu, prekomerni telesni masi ali pri uživanju alkohola ali zdravil, ki jih imenujemo kortikosteroidi. Znaki osteonekroze so okorelost sklepov, bolečine (še posebno v kolku, kolenu ali rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

Starostniki

Zdravilo Symtuza je bilo uporabljeno le pri majhnem številu bolnikov, starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se z zdravnikom pogovorite, ali lahko uporabljate zdravilo Symtuza.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Symtuza z 800 mg darunavirja/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabina/10 mg alafenamidtenofovirata ni namenjeno uporabi pri otrocih s telesno maso manjšo od 40 kg.

Zdravilo Symtuza je na voljo tudi v obliki tablet z razdelilno zarezo, ki vsebujejo 675 mg darunavirja/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabina/10 mg alafenamidtenofovirata in so namenjene otrokom, starim 6 let ali več in s telesno maso najmanj 25 kg do manj kot 40 kg (glejte ločeno navodilo za uporabo za zdravilo Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmsko obložene tablete).

Druga zdravila in zdravilo Symtuza

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z zdravilom Symtuza. Navedena so zgoraj pod naslovom "**Zdravila Symtuza ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil**".

Zdravila Symtuza se ne sme uporabljati skupaj z drugim protivirusnim zdravilom, ki vsebuje ojačevalec, ali z drugim protivirusnim zdravilom, ki potrebuje okrepitev z ojačevalcem. V nekaterih primerih bo morda potrebno spremeniti odmerke drugega zdravila. Zato zdravniku vedno povejte, če jemljete druga zdravila proti HIV in natančno upoštevajte njegova navodila o tem, katera zdravila se sme kombinirati.

Poleg tega zdravila Symtuza ne smete uporabljati skupaj z zdravili, ki vsebujejo dizoproksiltenofovirat (v obliki fumarata, fosfata ali sukcinata), lamivudin ali dipivoksiladefovir, oziroma z zdravili, ki potrebujejo okrepitev z ritonavirjem ali kobicistatom.

Učinki zdravila Symtuza so lahko zmanjšani, če jemljete katero od naslednjih zdravil. Zdravniku povejte, če jemljete:

- *bosentan* (za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *deksametazon* (za injiciranje) (kortikosteroid)
- *rifapentin*, *rifabutin* (za zdravljenje bakterijskih okužb)
- *okskarbazepin* (za preprečevanje epileptičnih napadov).

Zdravilo Symtuza lahko vpliva na učinke drugih zdravil, zato bo vaš zdravnik morda želel opraviti nekatere dodatne krvne preiskave. Zdravniku povejte, če jemljete:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, felodipin, flekainid, meksiletin, nikardipin, nifedipin, propafenon, sistemski lidokain, verapamil* (za bolezni srca), ker se lahko povečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *bosentan* (za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *apiksaban, dabigatran eteksilat, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidoogrel* (za zaviranje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil
- *klonazepam* (za preprečevanje epileptičnih napadov).
- hormonske kontraceptive z *estrogenom* in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje. Zdravilo Symtuza lahko zmanjša njihovo učinkovitost. Če navedena zdravila potrebujete za kontracepcijo, priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *etinilestradiol/drospirenon*. Sočasno dajanje zdravila Symtuza in drospirenona lahko zveča tveganje za zvišanje koncentracije kalija.
- *kortikosteroidi, vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom*. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetnih črevesnih bolezni, vnetnih bolezni kože, oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih bolezni. Ta zdravila se navadno jemlje peroralno, inhalira, injicira ali se jih nanese na kožo. Kadar ni možno uporabiti drugih zdravil, se lahko uporabljajo le po zdravniškem pregledu in ob natančnem zdravniškem spremljanju zaradi možnosti pojava neželenih učinkov, povezanih s kortikosteroidi.
- *buprenorfin/nalokson, metadon* (zdravila za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *salmeterol* (zdravilo za zdravljenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirano zdravilo za zdravljenje malarije)
- *dasatinib, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (zdravila za zdravljenje raka)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za zdravljenje motenj erekcije ali bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (protibolečinska zdravila)
- *fesoterodin, solifenacin* (zdravili za zdravljenje bolezni sečil).

Vaš zdravnik bo morda želel opraviti nekatere dodatne krvne preiskave in morda bo potrebna tudi sprememba odmerka drugih zdravil, zaradi vpliva kombinacije na terapevtske ali neželene učinke teh zdravil ali zdravila Symtuza. Povejte zdravniku, če jemljete:

- *dabigatran eteksilat, edoksaban, varfarin* (za zmanjšanje strjevanja krvi)
- *alfentanil* (močno, kratko delujoče protibolečinsko zdravilo za injiciranje, ki se uporablja pri operacijah)
- *karvedilol, metoprolol, timolol* (za srčne bolezni)
- *digoksin* (za določene srčne bolezni)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *klotrimazol, flukonazol, izavukonazol, itrakonazol, posakonazol* (za zdravljenje glivičnih okužb). *Vorikonazol* se lahko uporablja samo po oceni zdravnika.
- *atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za zniževanje holesterola). Lahko se zveča tveganje za poškodbo mišic. Zdravnik bo ocenil, kateri režim zniževanja holesterola je za vas najprimernejši.
- *rifabutin* (proti bakterijskim okužbam)
- *tadalafil, sildenafil, vardenafil* (za zdravljenje motenj erekcije ali zvišan krvni tlak v pljučnem krvnem obtoku)
- *amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za zdravljenje depresije in tesnobe)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (psihotrična zdravila)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za zaviranje imunskega sistema), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *kolhicin* (za zdravljenje putike). Če imate težave z ledvicami in/ali jetri, glejte pod naslovom **"Zdravila Symtuza ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil"**.

- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam*, v obliki za injiciranje (zdravila za zdravljenje nespečnosti in/ali tesnobe)
- *metformin* (za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2).

Zgornji seznam **ne vsebuje** vseh zdravil. Zdravniku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete.

Nosečnost in dojenje

Takoj obvestite zdravnika, če ste noseči ali načrtujete nosečnost. Nosečnice ne smejo jemati zdravila Symtuza.

Zaradi možnosti, da bi prišlo do neželenih učinkov pri dojenih otrocih, ženske ne smejo dojiti, če prejemajo zdravilo Symtuza.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Symtuza lahko povzroča omotičnost. Ne upravljajte strojev in ne vozite avtomobila, če ste po jemanju zdravila Symtuza omotični.

Zdravilo Symtuza vsebuje natrij

Zdravilo Symtuza vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Symtuza

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za odrasle in otroke s telesno maso vsaj 40 kg, je ena tableta vsak dan s hrano.

Zdravilo Symtuza morate jemati vsak dan in vedno **s hrano**. Obrok ali prigrizek morate pojesti 30 minut preden vzamete zdravilo Symtuza. Vrsta hrane ni pomembna.

- Tablete ne smete zdrobiti, ampak jo morate celo pogoltniti. Tableto zaužijte s pijačo, kot je voda, mleko ali s katerim od prehranskih napitkov. Zdravilo Symtuza jemljite vsak dan ob približno istem času.
- Če imate težave s požiranjem zdravila Symtuza, povejte zdravniku. Tableto lahko razpolovite z rezalnikom tablet. Nato morate takoj po rezanju zaužiti celoten odmerek (obe polovici tablete) z nekaj pijače, lahko z vodo ali mlekom.

Odstranjevanje za otroke varne zaporkе



Plastenka ima za otroke varno zaporko, ki jo je treba odpreti takole:

- Potisnite plastično navojno zaporko navzdol in jo pri tem obračajte v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Snemite odvito zaporko.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Symtuza, kot bi smeli

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte plastenko tablet, da boste lahko pokazali, kaj ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Symtuza

Pomembno je, da ne pozabite vzeti odmerka zdravila Symtuza.

Če ste pozabili vzeti odmerek:

- **Če je minilo manj kot 12 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Symtuza, morate tableto vzeti takoj, in sicer s hrano. Nato vzemite naslednji odmerek kot običajno.
- **Če je minilo več kot 12 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Symtuza, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek s hrano ob svojem običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če bruhate v roku 1 ure od zaužitja zdravila, čimprej vzemite dodaten odmerek zdravila Symtuza skupaj s hrano. Če bruhate po več kot 1 uri od zaužitja zdravila, vzemite naslednji odmerek zdravila Symtuza po običajnem razporedu.

Če pozabite vzeti odmerek ali bruhate in ne veste, kako ravnati, pokličite zdravnika.

Ne prenehajte jemati zdravila Symtuza, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Zdravljenje proti okužbi z virusom HIV lahko izboljša vaše počutje, vendar kljub izboljšanju počutja ne prenehajte jemati zdravila Symtuza. Najprej se pogovorite z zdravnikom.

Ko se vaše zaloge zdravila Symtuza zmanjšajo, si zdravilo priskrbite pri zdravniku ali farmacevtu. To je zelo pomembno, ker se lahko količina virusa začne večati že po kratki prekinitvi uporabe zdravila. Nato bo morda bolezen še težje zdraviti.

Če ste okuženi tako z virusom HIV kot s hepatitisom B, je zelo pomembno, da ne prenehate z jemanjem zdravila Symtuza, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave še več mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Symtuza. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo lahko prenehanje zdravljenja povzroči poslabšanje hepatitisa, ki je lahko življenjsko nevarno.

Po prenehanju zdravljenja **takoj obvestite zdravnika** o vsakem novem ali nenavadnem simptomu, zlasti če gre za simptome, ki so povezani z okužbo s hepatitisom B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, obvestite zdravnika.

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden vam bo predpisal zdravilo Symtuza. Če imate kronično okužbo z virusom hepatitisa B ali C, vam bo zdravnik pogosteje opravljal krvne preiskave, ker pri vas obstaja povečano tveganje za nastanek težav z jetri. Z zdravnikom se posvetujte glede znakov in simptomov težav z jetri. Ti lahko vključujejo porumenelost kože ali očesnih beločnic, temno obarvan urin (v barvi čaja), svetlo blato (odvajanje blata), slabost, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma občutljivost na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov, ki prejemajo zdravilo Symtuza. Izpuščaj je običajno blag in sčasoma izzveni ob nadaljevanju zdravljenja, v nekaterih primerih pa je izpuščaj hud in je lahko življenjsko nevaren. Če se pri vas pojavi izpuščaj, je pomembno, da se obrnete na zdravnika. Zdravnik vam bo povedal, kako obvladovati simptome, ki jih imate, in ali je treba zdravljenje z zdravilom Symtuza prekiniti.

Drugi resni neželeni učinki, ki so jih opažali pri največ 1 od 10 bolnikov, so bili sladkorna bolezen, zvišanje maščob v krvi in simptomi okužbe. O vnetju trebušne slinavke (pankreatitisu) so poročali pri največ 1 od 100 bolnikov.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- driska
- izpuščaj

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija)
- alergijske reakcije, kot je koprivnica (urtikarija), srbenje
- zmanjšan apetit (anoreksija)
- nenavadne sanje
- bruhanje, bolečina ali napetost v trebuhu, dispepsija, vetrovi (flatulenca)
- nenormalni izvidi krvnih preiskav, kot so testi delovanja ledvic. Te spremembe vam bo pojasnil vaš zdravnik.
- omotica
- bolečina v sklepih
- bolečina v mišicah, mišični krči ali šibkost mišic
- šibkost
- utrujenost
- občutek slabosti (navzea)

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- hudo otekanje kože in drugih tkiv (najpogosteje ustnic in oči)
- simptomi okužbe ali avtoimunskih bolezni (vnetni sindrom imunske obnove)
- povečanje dojk
- osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva kot posledica pomanjkanja oskrbe kosti s krvjo)
- nenormalni izvidi krvnih preiskav, kot so testi delovanja trebušne slinavke. Te spremembe vam bo pojasnil vaš zdravnik.

Redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- reakcija, ki jo imenujemo DRESS [hud izpuščaj, ki ga včasih spremljajo zvišana telesna temperatura, utrujenost, otekanje obraza in bezgavk, povečano število eozinofilcev (oblika belih krvnih celic) in učinki na jetra, ledvica ali pljuča]
- hud izpuščaj z mehurji in luščenjem kože, zlasti okrog ust, nosu, oči in spolovil (Stevens-Johnsonov sindrom)
- kristali darunavirja v ledvicah, kar povzroči bolezen ledvic

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo: izpuščaj, ki lahko postane močno izražen ali življenjsko nevaren:

- izpuščaj z mehurji in luščenjem kože po večjem delu površine telesa
- rdeč izpuščaj z majhnimi gnojnimi bulicami, ki se lahko razširi po celem telesu, v nekaterih primerih sočasno z zvišano telesno temperaturo

Nekateri neželeni učinki so značilni za skupino zdravil proti okužbi z virusom HIV, ki so podobni zdravilu Symtuza. To so:

- povečana koncentracija sladkorja v krvi in poslabšanje sladkorne bolezni
- bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost mišic; v redkih primerih so bile te težave z mišicami resne
- vnetni sindrom imunske obnove: Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV (AIDS) in oportunističnimi okužbami (nenavadne okužbe zaradi oslabljenega imunskega sistema) v preteklosti se lahko pojavijo znaki in simptomi vnetja zaradi predhodnih okužb kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV, kar vključuje tudi zdravljenje z zdravilom Symtuza. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje

okužbe s HIV zaradi izboljšanja imunskega odziva pojavijo tudi avtoimunske bolezni (bolezni, ki se pojavijo kadar imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja.

Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite zdravnika.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter poveča koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Symtuza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na platenki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravilo porabite v 6 tednih od prvega odprtja platenke.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. **Platenko shranjujte tesno zaprto.**

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Symtuza

Učinkovine so darunavir, kobicistat, emtricitabin in alafenamidtenofovirat. Ena filmsko obložena tableta (tableta) vsebuje 800 mg darunavirja (v obliki etanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 10 mg alafenamidtenofovirata (v obliki fumarata).

Druge sestavine zdravila so

Jedro tablete:

Jedro tablete vsebuje koloidni silicijev dioksid (E551), premreženi natrijev karmelozat (E468), magnezijev stearat (E572) in mikrokristalno celulozo (E460(i)) (glejte pod naslovom "Zdravilo Symtuza vsebuje natrij" v poglavju 2).

Filmska obloga:

Filmska obloga vsebuje makrogol (polietilenglikol), polivinilalkohol (delno hidroliziran), smukec (E553b), titanov dioksid (E171) in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Symtuza in vsebina pakiranja

Rumena do rumenkasto rjava filmsko obložena tableta v obliki kapsule z vtisnjeno številko "8121" na eni strani in znakom "JG" na drugi strani.

Zdravilo Symtuza je na voljo v plastenkah s 30 tabletami (s sušilnim sredstvom iz silikagela, ki mora ostati v vsebniku za zaščito tablet). Sušilno sredstvo iz silikagela je v posebni vrečici ali vsebniku in ga ne smete pogoltniti.

Tablete zdravila Symtuza so na voljo v pakiranju z eno ali tremi plastenkami v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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: 800 29 504
info_belux@its.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
medinfo-de@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmsko obložene tablete darunavir/kobicistat/emtricitabin/alafenamidtenofovirat

Preden začnete vi ali vaš otrok jemati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!.

- Navodilo shranite. Morda ga boste vi ali vaš otrok želeli ponovno prebrati.
- Če imate vi ali vaš otrok dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim ali z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim (ali znakom pri vašem otroku).
- Če pri sebi ali svojem otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim ali z otrokovim z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Informacije v tem navodilu za uporabo so namenjene vam ali vašemu otroku, vendar nadaljnje besedilo vsebuje samo obliko, ki se nanaša na "vas".

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Symtuza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Symtuza
3. Kako jemati zdravilo Symtuza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Symtuza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Symtuza in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Symtuza s 675 mg darunavirja/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabina/10 mg alafenamidtenofovirata je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom humane imunski pomanjkljivosti tipa 1 (virusom HIV-1) pri otrocih, starih 6 let ali več in s telesno maso najmanj 25 kg do manj kot 40 kg.

Zdravilo Symtuza vsebuje štiri učinkovine:

- darunavir, zdravilo proti virusu HIV, znano kot zaviralec proteaze
- kobicistat, ojačevalec (farmakokinetični ojačevalec) učinkov darunavirja
- emtricitabin, zdravilo proti virusu HIV, znano kot zaviralec nukleozidne reverzne transkriptaze
- alafenamidtenofovirat, zdravilo proti virusu HIV, znano kot zaviralec nukleotidne reverzne transkriptaze

Zdravilo Symtuza zmanjša količino virusa HIV-1 v vašem telesu. S tem se vaš imunski sistem (naravna obramba vašega telesa) izboljša in zmanjša se tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo s HIV, vendar okužbe z virusom HIV ne odpravi v celoti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Symtuza

Ne jemljite zdravila Symtuza

- če ste **alergični** (preobčutljivi) na darunavir, kobicistat, emtricitabin, alafenamidtenofovirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate **hude težave z jetri**. Če niste prepričani, kako resna je vaša bolezen jeter, vprašajte zdravnika. Morda bodo potrebne nekatere dodatne preiskave.

Svojemu zdravniku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete, vključno z zdravili, ki jih jemljete peroralno, inhalirate, injicirate ali nanesete na kožo.

Zdravila Symtuza ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil

Če jemljete katero od naštetih zdravil, prosite zdravnika, naj vam predpiše drugo zdravilo.

Zdravilo	Uporaba zdravila
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje povečane prostate
<i>amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin</i> ali <i>ranolazin</i>	zdravljenje določenih bolezni srca (npr. motenj srčnega ritma)
<i>karbamazepin, fenobarbital</i> in <i>fenitoin</i>	preprečevanje epileptičnih napadov
<i>kolhicin</i> (če imate težave z ledvicami/jetri)	zdravljenje putike
<i>kombinacija zdravil lopinavir/ritonavir</i>	zdravljenje okužbe s HIV
<i>rifampicin</i>	zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza
<i>pimozid, lurasidon, kvetiapin</i> ali <i>sertindol</i>	zdravljenje psihiatričnih motenj
<i>alkaloidi ergot</i> , kot so <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> in <i>metilergonovin</i>	zdravljenje migrenskih glavobolov
<i>šentjanževka (Hypericum perforatum)</i>	zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C
<i>lovastatin, simvastatin</i> in <i>lomitapid</i>	zniževanje holesterola v krvi
<i>triazolam</i> ali <i>midazolam</i> (zaužit skozi usta)	zdravljenje težav s spanjem in/ali tesnobe
<i>sildenafil</i>	zdravljenje bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija; uporablja se tudi za druge namene: glejte pod naslovom "Druga zdravila in zdravilo Symtuza".
<i>avanafil</i>	zdravljenje motenj erekcije
<i>ticagrelor</i>	za preprečevanje zlepljanja trombocitov (krvnih ploščic) pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni infarkt
<i>naloksegol</i>	zdravljenje zaprtja, povzročenega z opiodi (zdravila za lajšanje bolečin)
<i>dapoksetin</i>	zdravljenje prezgodnje ejakulacije
<i>domperidon</i>	za preprečevanje slabosti in bruhanja

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Symtuza se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo Symtuza, se lahko še vedno pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV. Bodite v rednih stikih z zdravnikom.

Pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo Symtuza, se lahko pojavi kožni izpuščaj, ki lahko postane resen ali življenjsko nevaren. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Obstaja možnost, da se vam po dolgotrajnem jemanju zdravila Symtuza pojavijo težave z ledvicami.

Pred začetkom jemanja zdravila Symtuza se posvetujte z zdravnikom. Zdravniku povejte, če kaj od spodaj navednega velja za vas:

- če ste že kdaj imeli **težave z jetri**, vključno z okužbo z virusom hepatitisa B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete zdravilo Symtuza.
- če imate okužbo z virusom **hepatitisa B**, se lahko težave z jetri poslabšajo, ko prenehate jemati zdravilo Symtuza. Pomembno je, da zdravila Symtuza ne prenehate jemati, ne da bi se prej pogovorili z zdravnikom.

- če imate **bolezen ledvic** ali testi pred zdravljenjem ali med njim pokažejo, da imate **težave z ledvicami**. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Symtuza in med njim bo morda zdravnik opravil krvne preiskave, s katerimi bo spremljal delovanje vaših ledvic. Zdravnik bo pretehtal ali je zdravilo Symtuza primerno za vas ali ne.
- če imate **sladkorno bolezen**. Zdravilo Symtuza lahko poveča koncentracijo sladkorja v krvi.
- če opazite kakršne koli **simptome okužbe** (npr. otekle bezgavke ali zvišano telesno temperaturo). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV in neobičajnimi okužbami zaradi oslabiljenega imunskega sistema (oportunističnimi okužbami) v preteklosti se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo znaki in simptomi vnetja zaradi predhodnih okužb. Domnevajo, da so ti simptomi posledica izboljšanja imunskega odziva, kar telesu omogoči, da se bojuje proti okužbam, ki so bile že prej prisotne, a ni bilo očitnih simptomov.
- če opazite kakršne koli simptome kot so mišična oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in se nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, takoj obvestite zdravnika. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV zaradi izboljšanja imunskega odziva pojavijo tudi **avtoimunske bolezni** (ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja.
- če imate **hemofilijo**. Zdravilo Symtuza lahko poveča tveganje za krvavitve.
- če ste **alergični na sulfonamide** (za zdravljenje določenih okužb).
- če opazite **težave z mišicami ali kostmi**. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo protiretrovirusno zdravljenje, lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšane prekrvavitve kosti). Verjetnost za to je večja pri dolgotrajnejšem zdravljenju HIV, bolj okvarjenem imunskem sistemu, prekomerni telesni masi ali pri uživanju alkohola ali zdravil, ki jih imenujemo kortikosteroidi. Znaki osteonekroze so okorelost sklepov, bolečine (še posebno v kolku, kolenu ali rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

Starostniki

Zdravilo Symtuza je bilo uporabljeno le pri majhnem številu bolnikov, starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se z zdravnikom pogovorite, ali lahko uporabljate zdravilo Symtuza.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno uporabi pri otrocih, ki so mlajši od 6 let ali je njihova telesna masa manjša od 25 kg.

Zdravilo Symtuza je na voljo tudi v obliki tablet z vsebnostjo učinkovin 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg, ki so namenjene mladostnikom s telesno maso najmanj 40 kg (glejte ločeno navodilo za uporabo za zdravilo Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmsko obložene tablete).

Druga zdravila in zdravilo Symtuza

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z zdravilom Symtuza. Navedena so zgoraj pod naslovom "**Zdravila Symtuza ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil**".

Zdravila Symtuza se ne sme uporabljati skupaj z drugim protivirusnim zdravilom, ki vsebuje ojačevalec, ali z drugim protivirusnim zdravilom, ki potrebuje okrepitev z ojačevalcem. V nekaterih primerih bo morda potrebno spremeniti odmere drugega zdravila. Zato zdravniku vedno povejte, če jemljete druga zdravila proti HIV in natančno upoštevajte njegova navodila o tem, katera zdravila se sme kombinirati.

Poleg tega zdravila Symtuza ne smete uporabljati skupaj z zdravili, ki vsebujejo dizoproksiltenofovirat (v obliki fumarata, fosfata ali sukcinata), lamivudin ali dipivoksiladefovirat, oziroma z zdravili, ki potrebujejo okrepitev z ritonavirjem ali kobicistatom.

Učinki zdravila Symtuza so lahko zmanjšani, če jemljete katero od naslednjih zdravil. Zdravniku povejte, če jemljete:

- *bosentan* (za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *deksametazon* (za injiciranje) (kortikosteroid)
- *rifapentin*, *rifabutin* (za zdravljenje bakterijskih okužb)
- *okskarbazepin* (za preprečevanje epileptičnih napadov).

Zdravilo Symtuza lahko vpliva na učinke drugih zdravil, zato bo vaš zdravnik morda želel opraviti nekatere dodatne krvne preiskave. Zdravniku povejte, če jemljete:

- *amlodipin*, *diltiazem*, *dizopiramid*, *felodipin*, *flekainid*, *meksiletin*, *nikardipin*, *nifedipin*, *propafenon*, *sistemeski lidokain*, *verapamil* (za bolezni srca), ker se lahko povečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *bosentan* (za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *apiksaban*, *dabigatran eteksilat*, *edoksaban*, *rivaroksaban*, *varfarin*, *klopidogrel* (za zaviranje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil
- *klonazepam* (za preprečevanje epileptičnih napadov).
- hormonske kontraceptive z *estrogenom* in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje. Zdravilo Symtuza lahko zmanjša njihovo učinkovitost. Če navedena zdravila potrebujete za kontracepcijo, priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *etinilestradiol/drospirenon*. Sočasno dajanje zdravila Symtuza in drospirenona lahko zveča tveganje za zvišanje koncentracije kalija.
- *kortikosteroidi*, vključno z *betametazonom*, *budezonidom*, *flutikazonom*, *mometazonom*, *prednizonom*, *triamcinolonom*. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetnih črevesnih bolezni, vnetnih bolezni kože, oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih bolezni. Ta zdravila se navadno jemlje peroralno, inhalira, injicira ali se jih nanese na kožo. Kadar ni možno uporabiti drugih zdravil, se lahko uporabljajo le po zdravniškem pregledu in ob natančnem zdravniškem spremljanju zaradi možnosti pojava neželenih učinkov, povezanih s kortikosteroidi.
- *buprenorfin/nalokson*, *metadon* (zdravila za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *salmeterol* (zdravilo za zdravljenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirano zdravilo za zdravljenje malarije)
- *dasatinib*, *irinotekan*, *nilotinib*, *vinblastin*, *vinkristin* (zdravila za zdravljenje raka)
- *sildenafil*, *tadalafil*, *vardeafil* (za zdravljenje motenj erekcije ali bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)
- *fentanil*, *oksikodon*, *tramadol* (protibolečinska zdravila)
- *fesoterodin*, *solifenacin* (zdravila za zdravljenje bolezni sečil).

Vaš zdravnik bo morda želel opraviti nekatere dodatne krvne preiskave in morda bo potrebna tudi sprememba odmerka drugih zdravil, zaradi vpliva kombinacije na terapevtske ali neželene učinke teh zdravil ali zdravila Symtuza. Povejte zdravniku, če jemljete:

- *dabigatran eteksilat*, *edoksaban*, *varfarin* (za zmanjšanje strjevanja krvi)
- *alfentanil* (močno, kratko delujoče protibolečinsko zdravilo za injiciranje, ki se uporablja pri operacijah)
- *karvedilol*, *metoprolol*, *timolol* (za srčne bolezni)
- *digoksin* (za določene srčne bolezni)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *klotrimazol*, *flukonazol*, *izavukonazol*, *itrakonazol*, *posakonazol* (za zdravljenje glivičnih okužb). *Vorikonazol* se lahko uporablja samo po oceni zdravnika.
- *atorvastatin*, *fluvastatin*, *pitavastatin*, *pravastatin*, *rosuvastatin* (za zniževanje holesterola). Lahko se zveča tveganje za poškodbo mišic. Zdravnik bo ocenil, kateri režim zniževanja holesterola je za vas najprimernejši.
- *rifabutin* (proti bakterijskim okužbam)
- *tadalafil*, *sildenafil*, *vardeafil* (za zdravljenje motenj erekcije ali zvišan krvni tlak v pljučnem krvnem obtoku)

- *amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za zdravljenje depresije in tesnobe)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (psihiatrična zdravila)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za zaviranje imunskega sistema), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *kolhicin* (za zdravljenje putike). Če imate težave z ledvicami in/ali jetri, glejte pod naslovom "**Zdravila Symtuza ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil**".
- *buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam*, v obliki za injiciranje (zdravila za zdravljenje nespečnosti in/ali tesnobe)
- *metformin* (za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2).

Zgornji seznam **ne vsebuje** vseh zdravil. Zdravniku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete.

Nosečnost in dojenje

Takoj obvestite zdravnika, če ste noseči ali načrtujete nosečnost. Nosečnice ne smejo jemati zdravila Symtuza.

Zaradi možnosti, da bi prišlo do neželenih učinkov pri dojenih otrocih, ženske ne smejo dojiti, če prejemajo zdravilo Symtuza.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Symtuza lahko povzroča omotičnost. Ne upravljajte strojev in ne vozite avtomobila, če ste po jemanju zdravila Symtuza omotični.

Zdravilo Symtuza vsebuje natrij

Zdravilo Symtuza vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Symtuza

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za otroke, stare 6 let ali več in s telesno maso najmanj 25 kg do manj kot 40 kg, je ena tableta vsak dan s hrano.

Zdravilo Symtuza morate jemati vsak dan in vedno **s hrano**. Obrok ali prigrizek morate pojesti 30 minut preden vzamete zdravilo Symtuza. Vrsta hrane ni pomembna.

- Tablete ne smete zdrobiti, ampak jo morate celo pogoltniti. Tableto zaužijte s pijačo, kot je voda, mleko ali s katerim od prehranskih napitkov. Zdravilo Symtuza jemljite vsak dan ob približno istem času.
- Če imate težave s požiranjem zdravila Symtuza, povejte zdravniku. Tableto z razdelilno zarezo lahko z rokami prelomite na dva dela. Nato morate takoj po delitvi tablete zaužiti cel odmerek (oba dela tablete), tako da prejme celoten predpisan odmerek.

Odstranjevanje za otroke varne zaporce



Plastenka ima za otroke varno zaporko, ki jo odprete takole:

- Potisnite plastično navojno zaporko navzdol in jo pri tem obračajte v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Snemite odvito zaporko.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Symtuza, kot bi smeli

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte plastenko tablet, da boste lahko pokazali, kaj ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Symtuza

Pomembno je, da ne pozabite vzeti odmerka zdravila Symtuza.

Če ste pozabili vzeti odmerek:

- **Če je minilo manj kot 12 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Symtuza, morate tableto vzeti takoj, in sicer s hrano. Nato vzemite naslednji odmerek kot običajno.
- **Če je minilo več kot 12 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Symtuza, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek s hrano ob svojem običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če bruha v roku 1 ure od zaužitja zdravila, čimprej vzemite dodaten odmerek zdravila Symtuza skupaj s hrano. Če bruha po več kot 1 uri od zaužitja zdravila, vzemite naslednji odmerek zdravila Symtuza po običajnem razporedu.

Če pozabite vzeti odmerek ali bruha in ne veste, kako ravnati, pokličite zdravnika.

Ne prenehajte jemati zdravila Symtuza, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom

Zdravljenje proti okužbi z virusom HIV lahko izboljša vaše počutje, vendar kljub izboljšanju počutja ne prenehajte jemati zdravila Symtuza. Najprej se pogovorite z zdravnikom.

Ko se vaše zaloge zdravila Symtuza zmanjšajo, si zdravilo priskrbite pri zdravniku ali farmacevtu. To je zelo pomembno, ker se lahko količina virusa začne večati že po kratki prekinitvi uporabe zdravila. Nato bo morda bolezen še težje zdraviti.

Če ste okuženi tako z virusom HIV kot s hepatitisom B, je zelo pomembno, da ne prenehate z jemanjem zdravila Symtuza, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave še več mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Symtuza. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo lahko prenehanje zdravljenja povzroči poslabšanje hepatitisa, ki je lahko življenjsko nevarno.

Po prenehanju zdravljenja **takoj obvestite zdravnika** o vsakem novem ali nenavadnem simptomu, zlasti če gre za simptome, ki so povezani z okužbo s hepatitisom B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, obvestite zdravnika.

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden vam bo predpisal zdravilo Symtuza. Če imate kronično okužbo z virusom hepatitisa B ali C, vam bo zdravnik pogostejše opravljal krvne preiskave, ker pri vas obstaja povečano tveganje za nastanek težav z jetri. Z zdravnikom se posvetujte glede znakov in simptomov težav z jetri. Ti lahko vključujejo

porumenelost kože ali očesnih beločnic, temno obarvan urin (v barvi čaja), svetlo blato (odvajanje blata), slabost, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma občutljivost na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov, ki prejemajo zdravilo Symtuza. Izpuščaj je običajno blag in sčasoma izzveni ob nadaljevanju zdravljenja, v nekaterih primerih pa je izpuščaj hud in je lahko življenjsko nevaren. Če se pri vas pojavi izpuščaj, je pomembno, da se obrnete na zdravnika. Zdravnik vam bo povedal, kako obvladovati simptome, ki jih imate, in ali je treba zdravljenje z zdravilom Symtuza prekiniti.

Drugi resni neželeni učinki, ki so jih opažali pri največ 1 od 10 bolnikov, so bili sladkorna bolezen, zvišanje maščob v krvi in simptomi okužbe. O vnetju trebušne slinavke (pankreatitisu) so poročali pri največ 1 od 100 bolnikov.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- driska
- izpuščaj

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija)
- alergijske reakcije, kot je koprivnica (urtikarija), srbenje
- zmanjšan apetit (anoreksija)
- nenavadne sanje
- bruhanje, bolečina ali napetost v trebuhu, dispepsija, vetrovi (flatulenca)
- nenormalni izvidi krvnih preiskav, kot so testi delovanja ledvic. Te spremembe vam bo pojasnil vaš zdravnik.
- omotica
- bolečina v sklepih
- bolečina v mišicah, mišični krči ali šibkost mišic
- šibkost
- utrujenost
- občutek slabosti (navzea)

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- hudo otekanje kože in drugih tkiv (najpogostejše ustnic in oči)
- simptomi okužbe ali avtoimunskih bolezni (vnetni sindrom imunske obnove)
- povečanje dojk
- osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva kot posledica pomanjkanja oskrbe kosti s krvjo)
- nenormalni izvidi krvnih preiskav, kot so testi delovanja trebušne slinavke. Te spremembe vam bo pojasnil vaš zdravnik

Redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- reakcija, ki jo imenujemo DRESS [hud izpuščaj, ki ga včasih spremljajo zvišana telesna temperatura, utrujenost, otekanje obraza in bezgavk, povečano število eozinofilcev (oblika belih krvnih celic) in učinki na jetra, ledvica ali pljuča]
- hud izpuščaj z mehurji in luščenjem kože, zlasti okrog ust, nosu, oči in spolovil (Stevens-Johnsonov sindrom)
- kristali darunavirja v ledvicah, kar povzroči bolezen ledvic

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo: izpuščaj, ki lahko postane močno izražen ali življenjsko nevaren:

- izpuščaj z mehurji in luščenjem kože po večjem delu površine telesa
- rdeč izpuščaj z majhnimi gnojnimi bulicami, ki se lahko razširi po celem telesu, v nekaterih primerih sočasno z zvišano telesno temperaturo

Nekateri neželeni učinki so značilni za skupino zdravil proti okužbi z virusom HIV, ki so podobni zdravilu Symtuza. To so:

- povečana koncentracija sladkorja v krvi in poslabšanje sladkorne bolezni
- bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost mišic; v redkih primerih so bile te težave z mišicami resne
- vnetni sindrom imunske obnove: Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV (AIDS) in oportunističnimi okužbami (nenavadne okužbe zaradi oslabiljenega imunskega sistema) v preteklosti se lahko pojavijo znaki in simptomi vnetja zaradi predhodnih okužb kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV, kar vključuje tudi zdravljenje z zdravilom Symtuza. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV zaradi izboljšanja imunskega odziva pojavijo tudi avtoimunske bolezni (bolezni, ki se pojavijo kadar imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja.

Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite zdravnika.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter poveča koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Symtuza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na platenki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25° C.

Po prvem odprtju platenke: shranjujte pri temperaturi do 25° C.

Zdravilo porabite v 6 tednih od prvega odprtja platenke.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. **Platenko shranjujte tesno zaprto.**

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Symtuza

Učinkovine so darunavir, kobicistat, emtricitabin in alafenamidtenofovirat. Ena filmsko obložena tableta (tableta) vsebuje 675 mg darunavirja (v obliki etanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in 10 mg alafenamidtenofovirata (v obliki fumarata).

Druge sestavine zdravila so

Jedro tablete:

Jedro tablete vsebuje koloidni silicijev dioksid (E551), premreženi natrijev karmelozat (E468), magnezijev stearat (E572) in mikrokristalno celulozo (E460(i)) (glejte pod naslovom "Zdravilo Symtuza vsebuje natrij" v poglavju 2).

Filmska obloga:

Filmska obloga vsebuje makrogol (polietilenglikol), polivinilalkohol (delno hidroliziran), smukec (E553b), titanov dioksid (E171) in črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Symtuza in vsebina pakiranja

Modrikasto siva do siva ovalna tableta z razdelilno zarezo z vtisnjeno številko "6121" na eni strani in znakom "JG" na drugi strani.

Zdravilo Symtuza je na voljo v plastenkah s 30 tabletami (s sušilnim sredstvom iz silikagela, ki mora ostati v vsebniku za zaščito tablet). Sušilno sredstvo iz silikagela je v posebni vrečici ali vsebniku in ga ne smete pogoltniti.

Tablete zdravila Symtuza so na voljo v pakiranju z eno plastenko v škatli.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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: 800 29 504
info_belux@its.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
medinfo-de@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.