ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane
Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane
Każda tabletka zawiera 800 mg darunawiru (w postaci etanolanu), 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny i 10 mg alafenamidu tenofowiru (w postaci fumaranu).

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane
Każda tabletka zawiera 675 mg darunawiru (w postaci etanolanu), 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny i 10 mg alafenamidu tenofowiru (w postaci fumaranu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane

Żółta do żółtawobrązowej tabletka w kształcie kapsułki o wymiarach 22 mm x 11 mm z wytłoczonym oznakowaniem „8121” po jednej stronie i „JG” po drugiej stronie.

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane

Niebieskawoszara do szarej, owalna tabletka z linią podziału, o wymiarach 22 mm x 11 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „6121” po jednej stronie i „JG” po drugiej stronie.
Linia podziału na tabletce ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Symtuza jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 lat, o masie ciała co najmniej 25 kg.
Wytycznych do zastosowania produktu leczniczego Symtuza powinny dostarczyć wyniki badań genotypu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1).

Dawkowanie

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg

Pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Zalecany schemat dawkowania to jedna tabletka zawierająca 800 mg darunawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny i 10 mg alafenamidu tenofowiru, przyjmowana raz na dobę z pokarmem.

Pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Jedna tabletka zawierająca 800 mg darunawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny i 10 mg alafenamidu tenofowiru, przyjmowana raz na dobę z pokarmem, może być stosowana u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lecz bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA w osoczu wynosi <100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi ≥100 x 10^6/l (patrz punkt 5.1).
* mutacje DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat, o masie ciała od 25 kg do mniej niż 40 kg

Dzieci i młodzież niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Zalecany schemat dawkowania to jedna tabletka zawierająca 675 mg darunawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny i 10 mg alafenamidu tenofowiru, przyjmowana raz na dobę z pokarmem.

Dzieci i młodzież poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Jedna tabletka zawierająca 675 mg darunawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny i 10 mg alafenamidu tenofowiru, przyjmowana raz na dobę z pokarmem, może być stosowana u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lecz bez mutacji DRV-RAM*, oraz u których wiremia HIV-1 RNA w osoczu wynosi <100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi ≥100 x 10^6/l (patrz punkt 5.1).
* mutacje DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

Pominięcie dawki
Gdy od pominięcia dawki produktu leczniczego Symtuza upłynęło nie więcej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki tak szybko, jak to możliwe, wraz z pokarmem. Jeśli stwierdzono to później niż po 12 godzinach od zwykłej pory przyjmowania leku, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.
Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu leczniczego Symtuza, należy przyjąć tak szybko jak to możliwe jeszcze jedną dawkę z pokarmem. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia dawki, pacjent nie musi przyjmować dodatkowej dawki, aż do czasu następnej zaplanowanej dawki.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku
Ten produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Childa-Pugha) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Childa-Pugha), jednakże ten produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u tych pacjentów, gdyż darunawir i kobicystat są metabolizowane w wątrobie (patrz punkt 5.2).

Tego produktu leczniczego nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z szacowaną szybkością przesączania kłębuszkowego (eGFR) ≥30 ml/min.

Nie należy rozpoczynać leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów z eGFR <30 ml/min, gdyż nie ma dostępnych danych (patrz punkty 5.1 i 5.2).
Należy przerwać leczenie u pacjentów, u których podczas leczenia eGFR zmniejszy się poniżej 30 ml/min (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Ciąża i połóg
Leczenie darunawirem/kobicystatem (dwa składniki produktu leczniczego Symtuza) w czasie ciąży powoduje małą ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dlatego nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym Symtuza w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii tym produktem złożonym z ustalonymi dawkami (ang. fixed-dose combination, FDC), należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu złożonego z ustalonymi dawkami darunawiru/kobicystatu/emtrycytabiny/alafenamidu tenofowiru u dzieci w wieku od 3 do <6 lat lub masie ciała <25 kg. Dane nie są dostępne.

Produktu złożonego z ustalonymi dawkami darunawiru/kobicystatu/emtrycytabiny/alafenamidu tenofowiru nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa związane z toksycznością i śmiertelnością obserwowaną u młodych szczurów, którym podawano darunawir w wieku od 23 do 26 dni (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Sposób podania
Produkt leczncy Symtuza należy przyjmować doustnie, raz na dobę z pokarmem (patrz punkt 5.2). Tabletki nie należy rozkruszać.

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg
U pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg, tabletkę można podzielić na dwie części za pomocą noża do tabletek. Każdą część należy spożyć natychmiast po podzieleniu, aby zapewnić przyjęcie całej dawki.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat, o masie ciała od 25 kg do mniej niż 40 kg
U pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg, tabletkę z linią podziału można ręcznie podzielić na dwie części. Każdą część należy spożyć natychmiast po podzieleniu, aby zapewnić przyjęcie całej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha).

Skojarzone stosowanie z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak wymienione poniżej produkty lecznicze, ze względu na możliwość utraty działania terapeutycznego (patrz punkt 4.5):
- karbamazepina, fenobarbital, fenytoina
- ryfampicyna
- lopinawir z rytonawirem
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Skojarzone stosowanie z produktami leczniczymi, takimi jak wymienione poniżej z powodu możliwości wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.5):
- alfuzosyna

- amiodaron, dronedaron, iwabradyna, chinidyna, ranolazyna
- kolchicyna, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5)
- ryfampicyna
- pochodne alkaloidów sporyszu (np. dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metyloergonowina)
- dapoksetyna
- domperydon
- naloksegol
- pimozyd, kwetiapina, sertindol, lurazydon (patrz punkt 4.5)
- elbaswir/grazoprewir
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania midazolamu parenteralnie, patrz punkt 4.5)
- syldenafil - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil, symwastatyna, lowastatyna i lomitapid (patrz punkt 4.5)
- tikagrelor.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci stosujący wcześniej terapię przeciwretrowirusową
Nie należy stosować produktu leczniczego Symtuza u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, u których występuje jedna lub więcej mutacji DRV-RAM (patrz punkt 5.1) lub wiremia RNA HIV-1 wynosi ≥100 000 kopii/ml, czy też liczba komórek CD4+ wynosi $<100 \times 10^6$/l.

Ciąża
Leczenie darunawirem/kobicystatem w dawkach 800/150 mg w drugim i trzecim trymestrze ciąży skutkowało małą ekspozycją na darunawir, a stężenia C_{min} zmniejszyły się o około 90% (patrz punkt 5.2). Stężenie kobicystatu jest zmniejszone, co może skutkować niewystarczającym wzmocnieniem właściwości farmakokinetycznych. Znaczne zmniejszenie ekspozycji na darunawir może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i zwiększonego ryzyka przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko. Dlatego nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym Symtuza w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem leczniczym Symtuza należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.6).

Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem wirusem HIV i WZW B lub C
Pacjenci z przewlekłym zakażeniem WZW B lub C, stosujący terapię przeciwretrowirusową, mają zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Symtuza u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HIV-1 i WZW typu C (HCV). Alafenamid tenofowiru jest skuteczny przeciw wirusowi WZW B (HBV).

W razie jednoczesnego stosowania terapii przeciw WZW C należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Symtuza u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HIV i HBV może wiązać się z ciężkimi zaostrzeniami zapalenia wątroby.
Pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HIV i HBV, którzy przerwali stosowanie produktu leczniczego Symtuza, należy dokładnie obserwować klinicznie i wykonywać badania laboratoryjne przez co najmniej kilka miesięcy po przerwaniu terapii. W razie potrzeby można rozpocząć terapię przeciw WZW B. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością nie zaleca się przerywania terapii, gdyż zaostrzenie zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Produktu leczniczego Symtuza nie należy podawać jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi dizoproksyl tenofowiru (np. fumaran, fosforan lub bursztynian), lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru, stosowanymi w leczeniu zakażenia HBV.

Zaburzenia czynności mitochondriów
Wykazano w warunkach *in vitro* i *in vivo*, że analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu uszkadzać mitochondria. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te są często przemijające. Zgłaszano, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. W przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów nawet bez wykrywalnego HIV, u którego występują objawy przedmiotowe i podmiotowe, należy prowadzić obserwację kliniczną i wykonywać badania laboratoryjne oraz przeprowadzić pełną diagnostykę możliwych zaburzeń czynności mitochondriów. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV.

Pacjenci w podeszłym wieku
Ponieważ dostępne informacje, dotyczące stosowania produktu leczniczego Symtuza u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, są ograniczone, należy zachować ostrożność ze względu na częściej występującą u nich osłabioną czynność wątroby oraz choroby współistniejące lub stosowane inne rodzaje leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Hepatotoksyczność
Podczas stosowania darunawiru/rytonawiru zgłaszano przypadki zapalenia wątroby (np. ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych (N = 3063) u 0,5% pacjentów, otrzymujących skojarzoną terapię przeciwretrowirusową z zastosowaniem darunawiru/rytonawiru, zgłaszano zapalenie wątroby. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby, obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Symtuza należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować stan pacjentów w trakcie leczenia. Szczególnie podczas kilku pierwszych miesięcy leczenia produktem leczniczym Symtuza należy rozważyć zwiększenie częstości oznaczania aktywności AspAT/AlAT u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów, którzy mieli zwiększoną aktywność aminotransferaz przed leczeniem.

W razie wystąpienia nowych oznak lub pogorszenia się istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym istotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i (lub) objawów, takich jak: zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów stosujących produkt leczniczy Symtuza, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia (patrz punkt 5.3).

Nefrotoksyczność
Po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych zawierających alafenamid tenofowiru, u pacjentów stosujących te produkty zgłaszano przypadki zaburzenia czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek i zaburzenia czynności kanalika bliższego. Nie można wykluczyć ryzyka toksycznego działania na nerki z powodu przewlekłego narażenia na małe stężenia tenofowiru, wynikające z podawania alafenamidu tenofowiru (patrz punkt 5.3). Zaleca się, aby u wszystkich

pacjentów przed lub w momencie rozpoczęcia leczenia produktem Symtuza wykonać ocenę czynności nerek, a także, aby kontrolować tę czynność w trakcie leczenia stosownie do stanu klinicznego. U pacjentów, u których rozwinie się klicznie istotne zmniejszenie czynności nerek lub wystąpią dowody na zaburzenia czynności kanalika bliższego, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Symtuza.

Zaburzenia czynności nerek
Wykazano, że kobicystat zmniejszał szacowany klirens kreatyniny wskutek hamowania wydzielania kreatyniny w kanalikach. Ten wpływ na stężenie kreatyniny w surowicy, prowadzący do zmniejszenia szacowanego klirensu kreatyniny, należy wziąć pod uwagę, podając produkt leczniczy Symtuza pacjentom, u których szacowany klirens kreatyniny wykorzystuje się w celu nadzoru terapii, w tym dostosowania dawek jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla kobicystatu.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi
Zaburzenia czynności wątroby
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu złożonego z ustalonymi dawkami darunawiru/kobicystatu/emtrycytabiny/alafenamidu tenofowiru i jego składników u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby. Dlatego przeciwwskazane jest podawanie produktu leczniczego Symtuza pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Symtuza u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Pacjenci z hemofilią
Donoszono o zwiększonej częstości krwawień, w tym samoistnych wylewów śródskórnych i do jam stawowych, u pacjentów z hemofilią typu A i B, leczonych lekami z grupy inhibitorów proteazy HIV (PI). Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków leczenie lekami z grupy PI kontynuowano lub wznowiono, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Ciężkie reakcje skórne
W trakcie programu badań klinicznych darunawiru/rytonawiru (N = 3063), u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi. Rzadko (<0,1%) obserwowano zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) i zespół Stevensa-Johnsona, a po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozpływnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Symtuza, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę z towarzyszącą gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany patologiczne w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilię.

Alergia na sulfonamidy
Darunawir zawiera grupę sulfonamidową. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Symtuza u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Masa ciała i parametry metaboliczne
Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z jakimkolwiek konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi, dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Martwica kości
Chociaż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (obejmuje stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężką immunosupresję, podwyższony wskaźnik masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z zaawansowanym stadium zakażenia HIV i (lub) poddawanych długotrwałemu skojarzonemu leczeniu lekami przeciwretrowirusowymi (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART). Pacjentów należy poinformować o konieczności zwrócenia się do lekarza w razie wystąpienia bólu stawów, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej (ang. *Immune reconstitution inflammatory syndrome,* IRIS)
U pacjentów zakażonych HIV otrzymujących terapię CART zgłaszano zespół IRIS. U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności, w momencie rozpoczynania skojarzonego leczenia lekami przeciwretrowirusowymi (CART), może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich zaburzeń klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle tego typu reakcje obserwowano w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwretrowirusowej. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki, wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znany wcześniej jako *Pneumocystis carinii)*. Wszelkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Dodatkowo, w badaniach klinicznych z zastosowaniem darunawiru z małą dawką rytonawiru obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.
Zgłaszano także przypadki zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu IRIS, jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą się ujawnić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.8).

Zakażenia oportunistyczne
U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Symtuza, lub u których stosowana jest inna terapia przeciwretrowirusowa, mogą wciąż rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego też tacy pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną, prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobami związanymi z HIV.

Interakcje z produktami leczniczymi
Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych
Produkt leczniczy Symtuza jest wskazany do stosowania jako kompletny schemat leczenia zakażenia HIV-1 i nie należy stosować jednocześnie innych leków przeciwretrowirusowych (patrz punkt 4.5).
Produktu leczniczego Symtuza nie należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, które wymagają wzmocnienia farmakokinetycznego, rytonawirem lub kobicystatem.
Produktu leczniczego Symtuza nie należy przyjmować równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi dizoproksyl tenofowiru (w postaci fumaranu, fosforanu lub bursztynianu), lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru, stosowanymi w leczeniu zakażenia HBV.

Dzieci i młodzież
U pacjentów w wieku od 3 do <12 lat, którzy otrzymywali produkty zawierające alafenamid tenofowiru przez 48 tygodni, odnotowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD ≥4%) kręgosłupa i całego ciała z wyłączeniem głowy (patrz punkt 4.8).
Długoterminowe skutki zmian BMD dla rosnących kości, w tym ryzyko złamań, są nieznane. W celu ustalenia odpowiedniego monitorowania podczas leczenia zaleca się podejście wielodyscyplinarne.

Substancje pomocnicze
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzano badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Symtuza.
Interakcje stwierdzone w badaniach poszczególnych składników produktu leczniczego Symtuza, tj. darunawiru (w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru), kobicystatu, emtrycytabiny lub alafenamidu tenofowiru, mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Symtuza.

Darunawir i kobicystat
Darunawir jest inhibitorem CYP3A, słabym inhibitorem CYP2D6 i inhibitorem glikoproteiny P. Kobicystat jest inhibitorem typu „mechanism-based" CYP3A i słabym inhibitorem CYP2D6. Kobicystat hamuje transportery: glikoproteinę P (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3. Nie należy się spodziewać hamowania przez kobicystat: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani CYP2C19. Nie należy się spodziewać indukcji przez kobicystat CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ani P-gp (MDR1).

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Symtuza i produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A lub transportowanych przez P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3, może powodować zwiększoną ekspozycję układową na te produkty lecznicze, co może zwiększyć lub wydłużyć ich działanie terapeutyczne i nasilić działania niepożądane (patrz punkt 4.3 lub poniższa tabela).

Nie wolno stosować produktu leczniczego Symtuza w skojarzeniu z produktami leczniczymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i w przypadku których zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (wąski indeks terapeutyczny).

Jednoczesne podawanie produktu Symtuza z produktami leczniczymi, których czynny metabolit powstaje przy udziale CYP3A, może skutkować zmniejszeniem stężenia tych czynnych metabolitów, potencjalnie prowadząc do utraty działania terapeutycznego. Interakcje te opisano w poniższej tabeli interakcji.

Darunawir i kobicystat są metabolizowane przez CYP3A. Stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A, może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i kobicystatu, co prowadzi do zmniejszenia ich stężeń w osoczu (np.: efawirenz, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ryfampicyna, ryfapentyna, ryfabutyna, dziurawiec zwyczajny) (patrz punkt 4.3 i poniższa tabela interakcji).

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Symtuza w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które hamują CYP3A, może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i kobicystatu, co prowadzi do zwiększenia ich stężenia w osoczu (np.: azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak klotrymazol). Interakcje z tymi lekami opisane są w poniższej tabeli interakcji.

W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie jest induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 czy UGT1A1. W razie zmiany leczenia z rytonawiru jako wzmacniacza farmakokinetycznego na kobicystat, należy zachować ostrożność przez pierwsze 2 tygodnie leczenia produktem leczniczym Symtuza, szczególnie jeśli dawka któregokolwiek jednocześnie podawanego produktu leczniczego była dostosowywana podczas stosowania rytonawiru.

Emtrycytabina
Wyniki doświadczeń *in vitro* oraz kliniczne badania farmakokinetyczne interakcji wskazują, że możliwość interakcji emtrycytabiny z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem enzymów CYP jest mała.

Emtrycytabina nie hamuje reakcji glukuronidacji niespecyficznych substratów UGT w warunkach *in vitro*. Równoczesne podawanie emtrycytabiny z produktami leczniczymi wydalanymi poprzez czynne wydzielanie kanalikowe, może spowodować zwiększenie stężenia emtrycytabiny i (lub) równocześnie

podawanych produktów leczniczych. Produkty lecznicze osłabiające czynność nerek mogą zwiększać stężenie emtrycytabiny.

Alafenamid tenofowiru
Alafenamid tenofowiru jest transportowany przez glikoproteinę P (P-gp) i białko oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein,* BCRP). Produkty lecznicze, które silnie wpływają na aktywność P-gp i BCRP, mogą prowadzić do zmian we wchłanianiu alafenamidu tenofowiru. Oczekuje się, że produkty lecznicze indukujące czynność P-gp (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenobarbital) będą zmniejszać wchłanianie alafenamidu tenofowiru, powodując zmniejszenie stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego alafenamidu tenofowiru i rozwoju oporności. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie alafenamidu tenofowiru z innymi produktami leczniczymi hamującymi P-gp (np. kobicystat, rytonawir, cyklosporyna), będzie powodowało zwiększeniem wchłaniania alafenamidu tenofowiru i jego stężenia w osoczu. Nie wiadomo, czy jednoczesne podawanie alafenamidu tenofowiru z inhibitorami oksydazy ksantynowej (np. febuksostat) spowoduje zwiększenie ekspozycji układowej na tenofowir.

Alafenamid tenofowiru nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 *in vitro*. Alafenamid tenofowiru nie jest inhibitorem CYP3A4 *in vivo*. Alafenamid tenofowiru jest substratem OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro*. Na dystrybucję alafenamidu tenofowiru w organizmie może wpływać aktywność OATP1B1 i OATP1B3.

Tabela interakcji
Poniżej, w tabeli 1 wymieniono spodziewane interakcje między produktem leczniczym Symtuza, a ewentualnie podawanymi równocześnie produktami leczniczymi, wyznaczone na podstawie badań przeprowadzonych z zastosowaniem składników produktu leczniczego Symtuza jako pojedynczych substancji lub w skojarzeniu, lub są one możliwymi interakcjami lekowymi, które mogą występować podczas stosowania produktu leczniczego.

Badania dotyczące interakcji składników produktu leczniczego Symtuza przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Profil interakcji darunawiru (DRV) zależy od tego, czy rytonawir lub kobicystat (COBI) stosowany jest jako wzmacniacz farmakokinetyczny, dlatego zalecenia do stosowania darunawiru w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi mogą być różne. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego darunawiru w celu uzyskania dalszych informacji.

Poniższa lista przykładów interakcji lekowych nie jest wyczerpująca, dlatego należy zapoznać się z charakterystyką każdego produktu leczniczego podawanego jednocześnie z produktem Symtuza, w celu uzyskania informacji dotyczących szlaków metabolizmu i interakcji, potencjalnych zagrożeń i konkretnych działań, które należy podjąć w odniesieniu do jednoczesnego podawania.

Tabela 1: Interakcje pomiędzy poszczególnymi składnikami produktu leczniczego Symtuza i innymi produktami leczniczymi

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECANE DAWKI		
Przykłady produktów leczniczych według grup terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego**
ANTAGONIŚCI RECEPTORA α-ADRENERGICZNEGO		
Alfuzosyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększał stężenie alfuzosyny (hamowanie CYP3A4).	Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Symtuza i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

LEKI ANESTETYCZNE		
Alfentanyl	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększał stężenie alfentanylu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie z produktem leczniczym Symtuza może wymagać zmniejszenia dawki alfentanylu i monitorowania ze względu na ryzyko wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE SOK ŻOŁĄDKOWY		
Wodorotlenek glinu/ magnezu Węglan wapnia	Na podstawie teoretycznych rozważań nie przewiduje się interakcji wynikającej z mechanizmów działania.	Skojarzone podawanie produktu leczniczego Symtuza z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy nie wymaga modyfikacji dawki.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/ PRZECIWARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Meksyletyna Propafenon Lidokaina (podawana ogólnie) Amiodaron Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększał stężenia tych leków przeciwarytmicznych w osoczu (hamowanie CYP3A).	Należy zachować ostrożność i w razie możliwości oceniać stężenie tych leków przeciwarytmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu z produktem leczniczym Symtuza. Jednoczesne podawanie amiodaronu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i produktu leczniczego Symtuza jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększał stężenie digoksyny w osoczu. (hamowanie glikoproteiny P).	Zaleca się, aby w początkowym okresie pacjentom stosującym produkt leczniczy Symtuza, podawać digoksynę w możliwie najmniejszej dawce. Dawkę digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego działania klinicznego, oceniając jednocześnie ogólny stan kliniczny pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że klarytromycyna będzie zwiększała stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (hamowanie CYP3A). Stężenia klarytromycyny mogą zwiększać się w razie jednoczesnego zastosowania DRV/COBI (hamowanie CYP3A).	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu z produktem leczniczym Symtuza. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego dla klarytromycyny w celu ustalenia zalecanej dawki.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/INHIBITORYAGREGACJI PŁYTEK		
Apiksaban Rywaroksaban	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednoczesne podawanie produktu leczniczego Symtuza z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Symtuza z bezpośrednim doustnym lekiem przeciwzakrzepowym (DOAC), który jest metabolizowany przez CYP3A4 i transportowany przez glikoproteinę P, ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.

Eteksylan dabigatranu Edoksaban	eteksylan dabigatranu (150 mg): <u>darunawir/kobicystat 800/150 mg w pojedynczej dawce:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% <u>darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C_{max} ↑ 99%	Wymagane jest monitorowanie kliniczne i zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego podawania DOAC, transportowanego przez glikoproteinę P, ale nie metabolizowanego przez CYP3A4, w tym eteksylanu dabigatranu i edoksabanu, z produktem leczniczym Symtuza.
Tikagrelor	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednoczesne podawanie DRV/COBI z tikagrelorem może zwiększać stężenie tikagreloru (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P)	Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Symtuza i tikagreloru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klopidogrel	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednoczesne podawanie produktu leczniczego Symtuza z klopidogrelem może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć aktywność przeciwpłytkową klopidogrelu.	Jednoczesne stosowanie produktu Symtuza z klopidogrelem nie jest zalecane.Zaleca się stosowanie innych leków przeciwpłytkowych, na które nie wpływa hamowanie CYP ani indukcja (np. prasugrel) (patrz punkt 4.3).
Warfaryna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI może zmieniać stężenia warfaryny w osoczu.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (ang. *international normalised ratio*, INR) podczas skojarzonego stosowania warfaryny z produktem leczniczym Symtuza.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że te leki przeciwdrgawkowe będą zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu i (lub) alafenamidu tenofowiru w osoczu (indukcja CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Symtuza z tymi lekami przeciwdrgawkowymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Oksykarbazepina		Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu leczniczego Symtuza z oksykarbazepiną. Należy rozważyć podawanie innych leków przeciwdrgawkowych.
Klonazepam	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt leczniczy Symtuza będzie zwiększać stężenie klonazepamu w osoczu. (hamowanie CYP3A).	Zaleca się obserwację kliniczną podczas skojarzonego stosowania produktu leczniczego Symtuza z klonazepamem.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Suplementy ziołowe ziele dziurawca zwyczajnego	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że ziele dziurawca będzie zmniejszać stężenie darunawiru i (lub) kobicystatu i (lub) alafenamidu tenofowiru w osoczu (indukcja CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca i produktu leczniczego Symtuza jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Paroksetyna Sertralina	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A). Jednak wcześniejsze dane dotyczące darunawiru wzmocnionego rytonawirem wykazały zmniejszenie stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu (nieznany mechanizm); to ostatnie działanie może być swoiste dla rytonawiru.	W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu z produktem leczniczym Symtuza zaleca się obserwację kliniczną, konieczne może też być dostosowanie dawki leków przeciwdepresyjnych.
Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A).	
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia metforminy w osoczu (hamowanie MATE1).	Zaleca się ścisłą kontrolę stanu klinicznego i modyfikację dawki metforminy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Symtuza.
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperydon	Nie badano	Jednoczesne podawanie domperydonu i produktu leczniczego Symtuza jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Klotrymazol Flukonazol Itrakonazol Izawukonazol Pozakonazol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a leki przeciwgrzybicze mogą zwiększać stężenia darunawiru, kobicystatu i (lub) alafenamidu tenofowiru w osoczu [hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P].	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Zaleca się monitorowanie stężenia terapeutycznego worykonazolu, pozakonazolu lub itrakonazolu. Jeśli wymagane jest skojarzone stosowanie, to dobowa dawka itrakonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Worykonazol	Skojarzenie worykonazolu z DRV/COBI może zwiększać lub zmniejszać stężenia worykonazolu.	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z produktem leczniczym Symtuza, chyba że zastosowanie worykonazolu uzasadnia ocena stosunku korzyści do ryzyka.
LEKI PRZECIW DNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia kolchicyny w osoczu (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie produktu leczniczego Symtuza. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek przeciwwskazane jest podawanie kolchicyny w skojarzeniu z produktem leczniczym Symtuza (patrz punkt 4.3).

LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/ Lumefantryna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia lumefantryny w osoczu (hamowanie CYP3A).	Podawanie produktu leczniczego Symtuza i artemeteru/lumefantryny nie wymaga modyfikacji dawki; ale z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
Ryfampicyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że ryfampicyna będzie zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu i (lub) alafenamidu tenofowiru w osoczu (indukcja CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Skojarzone podawanie ryfampicyny i produktu leczniczego Symtuza jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna Ryfapentyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że te leki przeciwgruźlicze będą zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu i (lub) alafenamidu tenofowiru w osoczu [indukcja CYP3A i (lub) glikoproteiny P].	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu leczniczego Symtuza z ryfabutyną lub ryfapentyną. Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, zalecana dawka ryfabutyny wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu w ustalonych dniach (np. poniedziałek-środa-piątek). Należy zintensyfikować obserwację pacjentów pod kątem działań niepożądanych związanych z ryfabutyną, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka, z powodu spodziewanego zwiększenia ekspozycji na ryfabutynę. Nie badano dalszego zmniejszania dawki ryfabutyny. Należy pamiętać, że podawanie dwa razy w tygodniu dawki 150 mg może nie zapewniać optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, co może prowadzić do oporności na ryfamycynę i niepowodzenia leczenia. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV. Ta wytyczna różni się od wytycznej dla darunawiru wzmocnionego rytonawirem. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla darunawiru.

LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotynib Winblastyna Winkrystyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu (hamowanie CYP3A).	Stężenia tych produktów leczniczych, stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Symtuza, mogą się zwiększać, co może powodować nasilenie działań niepożądanych zwykle związanych z tymi produktami leczniczymi. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania jednego z tych leków przeciwnowotworowych z produktem leczniczym Symtuza.
Ewerolimus Irynotekan		Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i produktu leczniczego Symtuza.
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Perfenazyna Rysperydon Tiorydazyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu [hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) glikoproteiny P].	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt leczniczy Symtuza jest jednocześnie podawany z perfenazyną, rysperydonem lub tiorydazyną. Należy rozważyć zmniejszenie dawek tych leków przeciwpsychotycznych podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Symtuza.
Lurazydon Pimozyd Kwetiapina Sertyndol		Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Symtuza i lurazydonu, pimozydu, kwetiapiny lub sertyndolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w osoczu (hamowanie CYP2D6).	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt leczniczy Symtuza jest stosowany jednocześnie z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych i należy rozważyć mniejsze ich dawki.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu (hamowanie CYP3A).	Zaleca się obserwację kliniczną, jeśli te produkty lecznicze przyjmowane są jednocześnie z produktem leczniczym Symtuza.

KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przy udziale CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia tych kortykosteroidów w osoczu (hamowanie CYP3A).	Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Symtuza i kortykosteroidów (wszystkie drogi podania) metabolizowanych przy udziale CYP3A może zwiększać ryzyko rozwoju ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushing'a i zahamowania czynności nadnerczy. Jednoczesne podawanie z kortykosteroidami metabolizowanymi przy udziale CYP3A jest niezalecane chyba, że możliwe korzyści przewyższają ryzyko, a pacjent będzie obserwowany pod względem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów. Należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów mniej zależnych od metabolizmu CYP3A np. beklometazonu, szczególnie przy długotrwałej terapii.
Deksametazon (podawany ogólnie)	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że deksametazon (podawany ogólnie) będzie zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A).	Podczas skojarzonego ogólnoustrojowego stosowania deksametazonu z produktem leczniczym Symtuza, należy zachować ostrożność.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że bozentan będzie zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A). Przewiduje się, że produkt leczniczy Symtuza będzie zwiększać stężenia bozentanu w osoczu (hamowanie CYP3A).	Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symtuza w skojarzeniu z bozentanem.
POCHODNE ALKALOIDÓW SPORYSZU		
np. Dihydroergotamina Ergometryna Ergotamina Metyloergonowina	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI może zwiększać ekspozycję na pochodne alkaloidów sporyszu.	Stosowanie produktu leczniczego Symtuza jednocześnie z pochodnymi alkaloidów sporyszu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
Inhibitory NS3-4A		
Elbaswir/grazoprewir	Na podstawie teoretycznych rozważań produkt Symtuza może zwiększać ekspozycję na grazoprewir (hamowanie OATP1B i CYP3A).	Stosowanie produktu Symtuza z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/ pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań DRV/COBI może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir (hamowanie P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/3).	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Symtuza z glekaprewirem/pibrentaswirem.
Daklataswir Ledypaswir Sofosbuwir	Na podstawie teoretycznych rozważań nie przewiduje się wystąpienia istotnych klinicznie interakcji.	Skojarzone podawanie produktu leczniczego Symtuza z sofosbuwirem, sofosbuwirem/ledypaswirem lub daklataswirem nie wymaga modyfikacji dawki.

Produkty ziołowe		
Ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że ziele dziurawca może znacząco zmniejszać ekspozycję na DRV/COBI (indukcja CYP3A4) i TAF. (indukcja glikoproteiny P).	Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych i produktu leczniczego Symtuza jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Atorwastatyna Fluwastatyna Pitawastatyna Prawastatyna Rozuwastatyna	Atorwastatyna (10 mg raz na dobę): atorwastatyna AUC ↑ 290% atorwastatyna C_{max} ↑ 319% atorwastatyna C_{min} ND Rozuwastyna (10 mg raz na dobę): rozuwastyna AUC ↑ 93% rozuwastyna C_{max} ↑ 277% rozuwastyna C_{min} ND Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia fluwastatyny, pitawastatyny, prawastatyny, lowastatyny i symwastatyny w osoczu (hamowanie CYP3A i (lub) transportu).	Jednoczesne stosowanie inhibitora reduktazy HMG Co-A i produktu leczniczego Symtuza może zwiększać stężenie w osoczu leków zmniejszających stężenie lipidów, co może prowadzić do działań niepożądanych, takich jak miopatia. Gdy wymagane jest skojarzone podawanie inhibitorów reduktazy HMG CO-A i produktu leczniczego Symtuza, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki i stopniowe dostosowywanie, aż do osiągnięcia pożądanego działania klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Lowastatyna Symwastatyna		Stosowanie produktu leczniczego Symtuza jednocześnie z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
INNE LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Lomitapid	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednocześnie podawany produkt leczniczy Symtuza będzie zwiększać stopień narażenia na lomitapid (hamowanie CYP3A).	Skojarzone podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H_2		
Cymetydyna Famotydyna Nizatydyna Ranitydyna	Na podstawie teoretycznych rozważań nie przewiduje się interakcji wynikającej z mechanizmów działania.	Skojarzone podawanie produktu leczniczego Symtuza z antagonistami receptora H_2 nie wymaga modyfikacji dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia tych leków immunosupresyjnych w osoczu. (hamowanie CYP3A). Przewiduje się, że jednoczesne podawanie cyklosporyny będzie zwiększać stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu (hamowanie glikoproteiny P).	Należy prowadzić monitorowanie stężeń leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie z produktem leczniczym Symtuza.
Ewerolimus		Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego Symtuza i ewerolimusu.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia salmeterolu w osoczu (hamowanie CYP3A).	Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Symtuza w skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może powodować zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych wywołanych salmeterolem, w tym wydłużenie odstępu QT, kołatanie serca i tachykardię zatokową.

OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE/ LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW		
Buprenorfina/nalokson	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI może zwiększać stężenia buprenorfiny i (lub) norbuprenorfiny w osoczu.	Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania z produktem leczniczym Symtuza, lecz zaleca się dokładną obserwację kliniczną, czy nie występują objawy toksyczności opioidowej.
Metadon	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI może zwiększać stężenia metadonu w osoczu. Wykazano niewielkie zmniejszenie stężeń metadonu w osoczu w przypadku stosowania z darunawirem wzmocnionym rytonawirem. W celu uzyskania dalszych informacji patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla darunawiru.	Nie przewiduje się, aby podczas rozpoczynania skojarzonego podawania produktu leczniczego Symtuza konieczne było dostosowanie dawki metadonu. Zaleca się obserwację kliniczną, gdyż u niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie terapii podtrzymującej.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI może zwiększać stężenia tych leków przeciwbólowych w osoczu [hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A].	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt leczniczy Symtuza jest stosowany jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.
LEKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGEN		
Drospirenon z etynyloestradiolem (3 mg/0,02 mg raz na dobę)	drospirenon AUC ↑ 58% drospirenon C_{max} ↑ 15% drospirenon C_{min} ND	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli razem z produktem Symtuza stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen.
Etynyloestradiol	etynyloestradiol AUC ↓ 30% etynyloestradiol C_{max} ↓ 14% etynyloestradiol C_{min} ND	Pacjentki stosujące estrogen w ramach hormonalnej terapii zastępczej należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.
Noretysteron	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI może zmieniać stężenie noretysteronu w osoczu.	Podczas skojarzonego stosowania produktu leczniczego Symtuza z produktem zawierającym drospirenon, zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie naloksegolu i produktu leczniczego Symtuza jest przeciwwskazane.

INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Syldenafil Tadalafil Wardenafil Awanafil	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia tych inhibitorów PDE-5 w osoczu (hamowanie CYP3A).	Należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z produktem leczniczym Symtuza. Jeśli wskazane jest, aby produkt leczniczy Symtuza stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafilem, zalecane jest, aby dawka pojedyncza syldenafilu nie była większa niż 25 mg na 48 godzin, pojedyncza dawka wardenafilu nie była wieksza niż 2,5 mg na 72 godziny, a pojedyncza dawka tadalafilu nie była większa niż 10 mg na 72 godziny. Stosowanie awanafilu w skojarzeniu z produktem leczniczym Symtuza jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego Syldenafil Tadalafil	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia tych inhibitorów PDE-5 w osoczu (hamowanie CYP3A).	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z produktem leczniczym Symtuza. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z syldenafilem (w tym zaburzenia widzenia, obniżenie ciśnienia tętniczego, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem leczniczym Symtuza jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego Symtuza i tadalafilu stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Dekslanzoprazol Ezomeprazol Lanzoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Na podstawie teoretycznych rozważań nie przewiduje się interakcji wynikającej z mechanizmów działania.	Skojarzone podawanie produktu leczniczego Symtuza z inhibitorami pompy protonowej nie wymaga modyfikacji dawki.

LEKI SEDATYWNE/NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralnie) Zolpidem	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że DRV/COBI będzie zwiększać stężenia tych leków sedatywnych/nasennych w osoczu (hamowanie CYP3A).	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt leczniczy Symtuza jest stosowany jednocześnie z tymi lekami sedatywnymi/nasennymi; należy rozważyć mniejsze ich dawki. Należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania produktu leczniczego Symtuza i midazolamu podawanego pozajelitowo. Stosowanie produktu leczniczego Symtuza jednocześnie z midazolamem podawanym pozajelitowo powinno odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, gdzie zapewnione jest monitorowanie kliniczne i odpowiednia opieka medyczna w razie zatrzymania oddychania i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie jeśli podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
Midazolam (doustnie) Triazolam		Stosowanie produktu leczniczego Symtuza jednocześnie z przyjmowanym doustnie midazolamem lub triazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIW PRZEDWCZESNEMU WYTRYSKOWI		
Dapoksetyna	Nie badano.	Jednoczesne podawanie dapoksetyny i produktu leczniczego Symtuza jest przeciwwskazane.
LEKI UROLOGICZNE		
Fezoterodyna Solifenacyna	Nie badano.	Stosować z ostrożnością. Obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych fezoterodyny lub solifenacyny. Może być konieczne zmniejszenie dawki fezoterodyny lub solifenacyny

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 przypadków ciąż) dotyczące stosowania produktu Symtuza u kobiet w ciąży. Umiarkowana ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (od 300 do 1000 przypadków ciąż) wskazuje na brak wad rozwojowych lub toksycznego działania darunawiru, kobicystatu lub alafenamidu tenofowiru na płód lub noworodka. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że emtrycytabina nie wywołuje wad rozwojowych ani nie działa szkodliwie na płód/noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu darunawiru lub emtrycytabiny na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu kobicystatu lub alafenamidu tenofowiru na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie darunawirem/kobicystatem (dwa składniki produktu leczniczego Symtuza) w czasie ciąży skutkowało małą ekspozycją na darunawir (patrz punkt 5.2), co może wiązać się ze zwiększonym

ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego i zwiększonym ryzykiem przeniesienia zakażenia HIV na dziecko. Dlatego nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym Symtuza w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii tym produktem złożonym z ustalonymi dawkami należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią
Emtrycytabina przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie opublikowanych danych alafenamid tenofowiru przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Szacuje się, że względna dawka dla niemowląt (ang. *relative infant dose*, RID) wynosi poniżej 0,1% dawki dostosowanej do masy ciała matki. Nie wiadomo, czy darunawir lub kobicystat przenikają do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że darunawir i kobicystat przenikają do mleka. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka i przy dużych stężeniach (1 000 mg/kg/dobę) powodował toksyczność u potomstwa.

Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci, należy poinformować kobiety, aby nie karmiły piersią podczas stosowania produktu leczniczego Symtuza.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność
Brak danych dotyczących wpływu darunawiru, kobicystatu, emtrycytabiny lub alafenamidu tenofowiru na płodność u ludzi. Nie stwierdzono wpływu na kojarzenia czy płodność u zwierząt (patrz punkt 5.3). Na podstawie badań u zwierząt, nie przewiduje się wpływu produktu leczniczego Symtuza na rozród ani na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Symtuza wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia produktem leczniczym Symtuza mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Całkowity profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Symtuza opiera się na danych z randomizowanego, podwójnie zaślepionego, porównawczego badania klinicznego fazy 2., GS-US-299-0102 (N = 103 stosujących darunawir/kobicystat/emtrycytabinę/alafenamid tenofowiru [D/C/F/TAF]), danych z 2 badań fazy 3. TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362 stosujących D/C/F/TAF) i TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 stosujących D/C/F/TAF), oraz na wszystkich dostępnych danych z badań klinicznych i z okresu po wprowadzeniu do obrotu, dotyczących jego składników. Ponieważ produkt leczniczy Symtuza zawiera darunawir, kobicystat, emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru, można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych związanych z każdym ze składników.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>5%), stwierdzonymi u wcześniej nieleczonych pacjentów w fazie 2. badania (GS-US-299-0102) i fazie 3. badania (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analiza po 96 tygodniach) były: biegunka (22,6%), ból głowy (13,1%), wysypka (12,7%), nudności (9,7%), zmęczenie (8,0%) i ból brzucha (5,8%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>5%), stwierdzonymi u wcześniej leczonych pacjentów z supresją (badanie EMERALD TMC114IFD3013, analiza po 96 tygodniach) były: biegunka (10,5%), ból głowy (10,4%), ból stawów (7,7%), ból brzucha (7,5%), zmęczenie (5,9%) i wysypka (5,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 2 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorii częstości. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często (≥1/10),

często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
często	niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	
często niezbyt często	nadwrażliwość (na lek) zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
często niezbyt często	cukrzyca, jadłowstręt, hipercholesterolemia, zwiększone stężenie lipoprotein LDL, hipertriglicerydemia, hiperlipidemia, dyslipidemia hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	
często	nietypowe sny
Zaburzenia układu nerwowego	
bardzo często często	ból głowy zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
bardzo często często niezbyt często	biegunka wymioty, nudności, ból brzucha, wzdęcie brzucha, dyspepsja, wzdęcia ostre zapalenie trzustki, zwiększona aktywność enzymów trzustkowych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
często niezbyt często	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych ostre zapalenie wątroby[a], cytolityczne zapalenie wątroby[a]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
bardzo często często niezbyt często rzadko nieznana	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa, świądowa, uogólniona wysypka i alergiczne zapalenie skóry) świąd, pokrzywka obrzęk naczynioruchowy reakcja na lek z eozynofilią i objawami układowymi[a], zespół Stevensa-Johnsona[a] martwica toksyczno-rozpływna naskórka[a], ostra uogólniona osutka krostkowa[a]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
często niezbyt często	ból stawów, ból mięśni martwica kości

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
rzadko	nefropatia kryształowa*§
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
niezbyt często	ginekomastia[a]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
często	astenia, zmęczenie
Badania diagnostyczne	
często	zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

[a] Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone tylko podczas stosowania darunawiru/rytonawiru w innych badaniach klinicznych lub zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

§ działanie niepożądane zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi charakterystyki produktu leczniczego (rewizja 2, wrzesień 2009), częstość występowania tego działania niepożądanego w warunkach po wprowadzeniu do obrotu została określona przy użyciu „zasady 3".

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

Wysypka jest częstym działaniem niepożądanym u pacjentów stosujących darunawir. Wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często występowała w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępowała wraz z kontynuacją dotychczasowego leczenia (patrz punkt 4.4). W badaniach fazy 2./3. u wcześniej nieleczonych pacjentów, u 12,7% (59/465) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Symtuza wystąpiła wysypka (w większości stopnia 1.), 1,5% (7/465) pacjentów przerwało leczenie z powodu wysypki, w tym 1 pacjent z powodu wysypki i nadwrażliwości. W badaniu fazy 3. u wcześniej leczonych pacjentów z supresją (badanie EMERALD TMC114IFD3013), u 5,1% (39/763) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Symtuza wystąpiła wysypka (w większości stopnia 1.), lecz żaden nie przerwał leczenia z powodu wysypki.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W badaniu 3. fazy produktu leczniczego Symtuza u wcześniej nieleczonych pacjentów stwierdzono zwiększenie, w porównaniu do wartości początkowych, parametrów lipidowych na czczo: cholesterol całkowity, cholesterol bezpośredni LDL (ang. *low density lipoprotein*) i HDL (ang. *high density lipoprotein*) oraz trójglicerydy w tygodniu 48. i 96. (patrz Tabela 3). Mediana zwiększenia, w porównaniu do wartości początkowych, była większa w grupie D/C/F/TAF w porównaniu z grupą DRV/kobicystat (COBI)+F/ fumaran dizoproksylu tenofowiru (TDF) w tygodniu 48.

Tabela 3

Parametr lipidowy	**Początkowa mediana**	**Zwiększenie mediany od wartości początkowych**		
		Tydzień 48 D/C/F/TAF	**Tydzień 48 D/C + F/TDF**	**Tydzień 96* D/C/F/TAF**
Cholesterol całkowity (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
Cholesterol LDL (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
Cholesterol HDL (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Trójglicerydy (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 dla wszystkich 4 parametrów lipidowych przy porównaniu D/C/F/TAF z D/C + F/TDF w tygodniu 48

* Brak danych porównawczych powyżej tygodnia 48.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

W przypadku stosowania inhibitorów proteazy HIV, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie bólu mięśni, zapalenia mięśni i rzadziej rabdomiolizy.

Martwica kości
Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej
U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), może dojść do reakcji zapalnej na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię
Zgłaszano występowanie przypadków nasilonego samoistnego krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię otrzymujących leki przeciwretrowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie szacowanego klirensu kreatyniny
Kobicystat zwiększa stężenie kreatyniny w surowicy z powodu hamowania wydzielania kreatyniny w kanalikach nerkowych bez wpływu na czynność kłębuszków nerkowych, co oceniono np. wykorzystując cystatynę C (Cyst C) jako wskaźnika przesączania.

W badaniu 3. fazy produktu leczniczego Symtuza u wcześniej nieleczonych pacjentów stwierdzono zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz zmniejszenie $eGFR_{CG}$ w pierwszej ocenie terapii (w 2. tygodniu), co utrzymywało się do 96. tygodnia. W 48. tygodniu zmiany, w porównaniu do wartości początkowych, były mniejsze dla grupy otrzymującej D/C/F/TAF niż dla grupy otrzymującej D/C+F/TDF. Mediana zmiany $eGFR_{CG}$ wyniosła -5,5 ml/min dla D/C/F/TAF i -12,0 ml/min dla D/C+F/TDF ($p < 0,001$). Przy użyciu Cyst C, jako wskaźnika przesączania, mediany zmian szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej obliczonego wg wzoru CKD-EPI ($eGFR_{CKD\text{-}EPI\ CystC}$) wyniosły, odpowiednio, 4,0 ml/min/1,73 m^2 i 1,6 ml/min/1,73 m^2 ($p < 0,001$). W tygodniu 96, mediana zmiany $eGFR_{CG}$ wyniosła -5,2 ml/min dla D/C/F/TAF. Przy zastosowaniu Cystatyny C jako wskaźnika filtracji, mediana zmiany szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego obliczonego wg wzoru CKD-EPI ($eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cyst\ C}$) (N=22) wyniosła +4,4 ml/min/1,73 m^2 dla D/C/F/TAF.

Dzieci i młodzież
Nie badano bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Symtuza (jako produktu złożonego z ustalonymi dawkami-) u dzieci i młodzieży. Jednakże, bezpieczeństwo stosowania jego składników oceniano u młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg w badaniu klinicznym TMC114-C230 (N = 12) dla darunawiru z rytonawirem i badaniu klinicznym GS-US-292-0106 (N = 50) dla produktu złożonego z ustalonymi dawkami elwitegrawiru, kobicystatu, emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru.

Bezpieczeństwo składników produktu Symtuza oceniono również u ograniczonej liczby dzieci w wieku od 6 do < 12 lat, o masie ciała co najmniej 25 kg do < 40 kg, w badaniu klinicznym GS-US-216-0128 (N = 9, z 24-tygodniowym okresem obserwacji) dla darunawiru wzmocnionego kobicystatem (DRV/COBI) z emtrycytabiną/alafenamidem tenofowiru (F/TAF).
Dane z tych badań wykazały, że ogólny profil bezpieczeństwa składników produktu leczniczego Symtuza u młodzieży w wieku od 6 do <18 lat i masie ciała co najmniej 25 kg, był zgodny z obserwowanym w populacji dorosłych (patrz punkt 5.1).

U dzieci i młodzieży otrzymujących inne produkty zawierające alafenamid tenofowiru przez 48 tygodni odnotowano zmniejszenie BMD kręgosłupa i TBLH ≥ 4% (patrz punkt 4.4).

Inne szczególne grupy pacjentów
Pacjenci z występującym jednocześnie zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Symtuza u pacjentów z występującym jednocześnie wirusowym zapaleniem wątroby typu B i (lub) C.

W grupie leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących darunawir w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C u 236 osób. Pacjenci ci częściej mieli zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych zarówno początkową, jak i wynikającą z leczenia, niż badani bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby. Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci produktu złożonego z ustalonymi dawkami, oceniano u około 70 pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV, którzy byli aktualnie leczeni z powodu HIV, w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-1249). Na podstawie tego ograniczonego doświadczenia, profil bezpieczeństwa emtrycytabiny/alafenamidu tenofowiru u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV wydaje się być podobny do tego u pacjentów zakażonych tylko HIV-1 (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania produktu leczniczego Symtuza u ludzi są ograniczone.
W przypadku przedawkowania, należy obserwować stan pacjenta w celu wykrycia objawów toksyczności (patrz punkt 4.8).

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Symtuza. Postępowanie po przedawkowaniu polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

Ponieważ darunawir i kobicystat w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, że substancje te można w znaczącym stopniu usunąć za pomocą hemodializy lub dializy otrzewnowej. Emtrycytabinę można usunąć za pomocą hemodializy, która usuwa około 30% dawki emtrycytabiny w trakcie 3 godzin dializy, rozpoczętej w ciągu 1,5 godziny od podania emtrycytabiny. Tenofowir jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy, ze współczynnikiem ekstrakcji około 54%. Nie wiadomo, czy emtrycytabina lub tenofowir mogą zostać usunięte za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, połączenia leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu zakażenia HIV, kod ATC: J05AR22.

Mechanizm działania
Darunawir jest inhibitorem dimeryzacji i aktywności katalitycznej proteazy HIV-1 (K_D = 4,5 x 10^{-12}M). Wybiórczo hamuje rozszczepienie zakodowanego w HIV kompleksu poliproteinowego Gag-Pol w komórkach zakażonych wirusem, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się dojrzałych zakaźnych cząstek wirusa.

Kobicystat jest inhibitorem typu *„mechanism-based”* cytochromu P450, należącego do podrodziny CYP3A. Hamowanie przez kobicystat metabolizmu, odbywającego się za pośrednictwem CYP3A, zwiększa ekspozycję układową substratów CYP3A, takich jak darunawir, których biodostępność jest ograniczana, a okres półtrwania jest skracany przez metabolizm zależny od CYP3A.

Emtrycytabina jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) oraz nukleozydowym analogiem 2’-deoksycytydyny. Emtrycytabina ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc trójfosforan emtrycytabiny. Trójfosforan emtrycytabiny hamuje replikację HIV, poprzez włączenie do wirusowego DNA za pomocą odwrotnej transkryptazy (ang. *reverse transcriptase*, RT) HIV, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

Alafenamid tenofowiru jest nukleotydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) i amidofosfonianem proleku tenofowiru (analogu monofosforanu 2’-deoksyadenozyny). Alafenamid tenofowiru przenika do komórek i ze względu na zwiększoną trwałość w osoczu i wewnątrzkomórkową aktywację w wyniku hydrolizy przez katepsynę A, alafenamid tenofowiru jest bardziej skuteczny niż dizoproksyl tenofowiru w gromadzeniu tenofowiru w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (w tym limfocytach i innych komórkach docelowych HIV) i w makrofagach. Następnie, wewnątrzkomórkowy tenofowir ulega fosforylacji do farmakologicznie aktywnego metabolitu difosforanu tenofowiru. Difosforan tenofowiru hamuje replikację HIV przez włączenie do wirusowego DNA za pośrednictwem RT HIV, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*
Darunawir, emtrycytabina i alafenamid tenofowiru wykazały działanie przeciwwirusowe addytywne do synergicznego w hodowli komórkowej w badaniach skojarzeń dwulekowych.

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC_{50} w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi pierwotnych izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z wartościami EC_{50} w zakresie od <0,1 do 4,3 nM. Wartości EC_{50} są znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego, mieszczącego się w zakresie 87 μM do >100 μM.

Kobicystat nie ma wykrywalnego działania przeciwko HIV-1 i nie antagonizuje działania przeciwwirusowego darunawiru, emtrycytabiny czy tenofowiru.

Działanie przeciwwirusowe emtrycytabiny na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano w liniach komórek limfoblastoidalnych, liniach komórek MAGI CCR5 i PBMC. Wartości EC_{50} dla emtrycytabiny znajdowały się w zakresie od 0,0013 do 0,64 μM. Emtrycytabina wykazywała działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na HIV-1 podtypu A, B, C, D, E, F i G (wartości EC_{50} w zakresie od 0,007 do 0,075 μM) i działanie swoiste dla poszczególnych szczepów na HIV-2 (wartości EC_{50} w zakresie od 0,007 do 1,5 μM).

Działanie przeciwwirusowe alafenamidu tenofowiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 podtypu B oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, PBMC, pierwotnych monocytach i (lub) makrofagach i limfocytach CD4+-T. Wartości EC_{50} dla alafenamidu tenofowiru znajdowały się w zakresie od 2,0 do 14,7 nM. Alafenamid tenofowiru wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na wszystkie grupy HIV-1 (M, N, i O), w tym podtypu A, B, C, D, E, F i G

(wartości EC_{50} w zakresie od 0,10 do 12,0 nM) i działanie swoiste dla poszczególnych szczepów na HIV-2 (wartości EC_{50} w zakresie od 0,91 do 2,63 nM).

Oporność
Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego trwała długo (>3 lat). Wyselekcjonowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM. Wirusy wyselekcjonowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (od 23 do 50 razy) zawierały od 2 do 4 podstawień aminokwasów w genie proteazy. Zmniejszonej podatności (wrażliwości) na darunawir, wirusów uzyskanych w eksperymentalnej selekcji, nie można wyjaśnić pojawieniem się tych mutacji proteazy.

Mutacje wiążące się z wytworzeniem oporności (ang. *Resistance-Associated Mutations,* RAMs) w warunkach i*n vivo* na darunawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V i L89V) w proteazie HIV-1 pochodzą z danych z badań klinicznych, przeprowadzonych u pacjentów wcześniej otrzymujących terapie ART, z których wszyscy otrzymywali wcześniej inhibitor proteazy.

Zmniejszona wrażliwość na emtrycytabinę jest związana z mutacjami M184V/I w RT HIV-1.

Izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na alafenamid tenofowiru wykazują mutację K65R w RT HIV-1; ponadto, przejściowo obserwowano mutację K70E w RT HIV-1. Izolaty HIV-1 z mutacją K65R mają zmniejszoną wrażliwość na niskim poziomie na abakawir, emtrycytabinę, tenofowir i lamiwudynę.

Oporność u pacjentów zakażonych HIV-1 dotychczas nieleczonych i z supresją wirusologiczną
W okresie 96 tygodni leczenia w badaniach fazy 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) u wcześniej nieleczonych pacjentów i TMC114IFD3013 (EMERALD) u wcześniej leczonych pacjentów z supresją wirusologiczną, wykonano badania oporności z próbek od pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym, zdefiniowanym w protokole (ang. *protocol-defined virologic failure*, PDVF) i u których miano RNA HIV-1 wynosiło ≥400 kopii/ml w czasie niepowodzenia lub w późniejszych punktach czasowych. Oporność występującą w grupach otrzymujących produkt leczniczy Symtuza przedstawiono w tabeli 4. Nie stwierdzono mutacji warunkujących oporność na DRV, pierwotnych mutacji na PI ani TDF/TAF.

Tabela 4: Oporność występująca w badaniu AMBER i EMERALD (96. tydzień)

Badanie	Grupa terapeutyczna	Pacjenci, n	Pacjenci z PDVF, n (%)	Pacjenci z PDVF z oceną oporności, n (%)	Pacjenci z ≥1 mutacją RAM, n (%) Inhibitor proteazy Pierwotna na PI lub DRV	Inhibitor odwrotnej transkryptazy TDF/TAF	Inhibitor odwrotnej transkryptazy 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**
Zbiorczo faza 3	**Symtuza**	**1,125**	**39 (3,5)**	**13 (1,2)**	**0**	**0**	**1 (0,1)**

[a] w tygodniu 36. M184M/I/V stwierdzono wytworzoną fenotypową oporność na FTC. Ten pacjent miał mutację K103N podczas skriningu, co wskazuje na przeniesioną oporność na NNRTI.
DRV = darunawir; FTC = emtrycytabina; PDVF = niepowodzenie wirusologiczne zdefiniowane w protokole (ang. protocol-defined virologic failure); PI = inhibitor proteazy; RAM = mutacja warunkująca wystąpienie oporności; TDF = fumaran dizoproksylu tenofowiru; TAF = alafenamidu tenofowiru

Oporność krzyżowa u pacjentów zakażonych HIV-1, dotychczas nieleczonych i z supresją wirusologiczną
Wirus oporny na emtrycytabinę z mutacją M184M/I/V był oporny krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachował wrażliwość na abakawir, stawudynę, tenofowir i zydowudynę.

Dane kliniczne
Pacjenci z wcześniej nieleczonym HIV-1

W podwójnie zaślepionym badaniu fazy 3. TMC114FD2HTX3001 (AMBER), wcześniej nieleczonych pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej produkt leczniczy Symtuza (N = 362) lub produkt skojarzony ze stałą dawką darunawiru i kobicystatu oraz produkt skojarzony ze stałą dawką emtrycytabiny i fumaranu dizoproksylu tenofowiru (F/TDF) (N = 363) raz na dobę. Odpowiedź wirusologiczną zdefiniowano jako osiągnięcie wiremii <50 kopii/ml wykorzystując dane punktowe (analiza typu *snapshot*) (patrz tabela 5).

W sumie 725 pacjentów miało medianę wieku 34 lata (zakres 18-71), 88,3% było mężczyzn, 83,2% było rasy białej, 11,1% rasy czarnej, 1,5% było rasy azjatyckiej. Średnie, początkowe stężenie w osoczu RNA HIV-1 i mediana początkowej liczby komórek CD4+ wynosiły, odpowiednio, 4,48 $\log_{10}$ kopii/ml (SD = 0,61) i 453 x 10^6 komórek/l (zakres 38–1456 x 10^6 komórek/l).

Tabela 5: Wyniki wirusologiczne w badaniu AMBER w 48. i 96. tygodniu (*FDA Snapshot*)

	Tydzień 48		**Tydzień 96***
	Symtuza N = 362	**DRV/COBI +F/TDF** N = 363	**Symtuza** N = 362
Odpowiedź wirusologiczna, %			
RNA HIV-1 <50 kopii/ml	91,4%	88,4%	85,1%
Różnica w leczeniu[a]	2,7 (95% CI: -1,6; 7,1)		-
Niepowodzenie wirusologiczne[b]	4,4%	3,3%	5,5%
RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml	2,5%	2,5%	1,7%
Niepowodzenie wirusologiczne prowadzące do przerwania leczenia	0,3%	0	1,4%[d]
Przerwanie stosowania badanego leku z innych przyczyn i ostatni dostępny pomiar wiremii RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml	1,7%	0,8%	2,5%
Brak danych wirusologicznych[c]	4,1%	8,3%	9,4%
Przyczyny			
Przerwanie badania z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu	2,2%	4,4%	2,2%
Przerwanie stosowania badanego leku z innych przyczyn i ostatni dostępny pomiar wiremii RNA HIV-1 <50 kopii/ml	1,1%	2,5%	5,8%
Brak danych w określonym przedziale czasowym, lecz kontynuowany udział w badaniu	0,8%	1,4%	1,4%
Odpowiedź wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml; Analiza typu *Snapshot*) w podgrupach, n/N (%)			
Wiek			
<50 lat	299/326 (91,7%)	293/331 (88,5%)	276/326 (84,7%)
≥50 lat	32/36 (88,9%)	28/32 (87,5%)	32/36 (88,9%)
Płeć			
Mężczyźni	292/318 (91,8%)	289/322 (89,8%)	270/318 (84,9%)
Kobiety	39/44 (88,6%)	32/41 (78,0%)	38/44 (86,4%)
Rasa			
Czarna	34/40 (85,0%)	34/40 (85,0%)	28/40 (70,0%)
Nie-czarna	281/305 (92,1%)	275/309 (89,0%)	266/305 (87,2%)
Początkowa wiremia			
≤100 000 kopii/ml	278/303 (91,7%)	265/293 (90,4%)	260/303 (85,8%)
>100 000 kopii/ml	53/59 (89,8%)	56/70 (80,0%)	48/59 (81,4%)
Początkowa liczba komórek CD4+			
<200 komórek/mm^3	16/22 (72,7%)	25/29 (86,2%)	16/22 (72,7%)
≥200 komórek/mm^3	315/340 (92,6%)	296/334 (88,6%)	292/340 (85,9%)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu początkowego	188,7	173,8	228,8

[a] Na podstawie testu MH z dostosowaniem warstw, gdzie czynnikami stratyfikacji były poziom wiremii RNA HIV-1 (≤100 000 lub >100 000 kopii/ml) i liczba komórek CD4+ (<200 lub ≥200 komórek/µl).

[b] Obejmuje osoby z wiremią RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml w przedziale czasowym 48./96. tygodnia; osoby, które wcześnie przerwały leczenie z powodu braku lub utraty skuteczności wg oceny badacza; osoby, które przerwały leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane, zgon lub brak lub utrata skuteczności i w momencie przerwania leczenia miały wiremię RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml.

[c] Tydzień 48.: od dnia 295. do dnia 378. Tydzień 96.: od dnia 631. do dnia 714.

[d] Pięć osób przerwało badanie z powodów związanych ze skutecznością wg oceny badacza (decyzja lekarza), z których 3 miało ostatni wynik miana RNA HIV-1 w trakcie leczenia <50 kopii/ml.

* Brak danych porównawczych powyżej tygodnia 48.

Zmiany parametrów gęstości mineralnej kości

W badaniu fazy 3 TMC114FD2HTX3001 u wcześniej nieleczonych pacjentów, stosowanie produktu leczniczego Symtuza było związane z mniejszymi zmianami gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) lub brakiem takich zmian w porównaniu do grupy otrzymującej DRV/COBI+F/TDF, ocenianymi w dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA) szyjki kości udowej (zmiana procentowa średniej najmniejszych kwadratów: 0,17% vs -2,69%, p < 0,001) i odcinka lędźwiowego kręgosłupa (zmiana procentowa średniej najmniejszych kwadratów: -0,68% vs -2,38%, p = 0,004) po 48 tygodniach leczenia. Po 96 tygodniach leczenia produktem leczniczym Symtuza, (95% CI) odsetek zmian od wartości początkowej BMD biodra i kręgosłupa lędźwiowego wyniósł odpowiednio: -0,26 (-0,96; 0,45) % i -0,93 (-1,82; -0,05) %.

Zmiany parametrów czynnościowych nerek

W badaniach u wcześniej nieleczonych pacjentów, stosowanie produktu leczniczego Symtuza było związane z mniejszym wpływem na szacowaną wartość wskaźnika przesączania kłębuszkowego wg metody Cockcrofta-Gaulta w porównaniu z grupą kontrolną (DRV/COBI+F/TDF).

Pacjenci z leczonym wcześniej HIV-1

Badanie fazy 3. TMC114IFD3013 (EMERALD) oceniało skuteczność produktu leczniczego Symtuza u pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (RNA HIV-1 mniej niż 50 kopii/ml). Pacjenci mieli supresję wirusologiczną przez co najmniej 2 miesiące i nie więcej niż jednokrotne zwiększenie wiremii RNA HIV-1 powyżej 50 kopii/ml w ciągu roku przed włączeniem do badania. Pacjentów włączano do badania, jeśli wcześniej mieli niepowodzenie leczenia jakimkolwiek schematem ARV niezawierającym darunawiru. Pacjenci nie mieli w wywiadzie wirusologicznego niepowodzenia leczenia schematami zawierającymi darunawir i jeśli dostępne były wcześniejsze dane genotypowe, brak mutacji RAM na darunawir. Pacjenci otrzymywali stały schemat ARV (przez co najmniej 6 miesięcy), zawierający wzmocniony inhibitor proteazy [darunawir raz na dobę lub atazanawir (oba wzmocnione rytonawirem lub kobicystatem) lub lopinawir z rytonawirem] w skojarzeniu z emtrycytabiną i TDF. Zostali oni albo przestawieni na leczenie produktem leczniczym Symtuza (N = 763) albo kontynuowali dotychczasowy schemat (N = 378) (randomizacja 2:1).

Mediana wieku pacjentów wynosiła 46 lat (zakres 19-78), 82% było mężczyzn, 75,5% było rasy białej, 20,9% było rasy czarnej i 2,3% było rasy azjatyckiej. Mediana początkowej liczby komórek CD4+ wynosiła 628 x 10^6 komórek/mm^3 (zakres 111-1921 x 10^6 komórek/mm^3). W tabeli 6 przedstawiono wyniki wirusologiczne z tygodni 48. i 96. badania EMERALD.

Tabela 6: Wyniki wirusologiczne z 48. i 96. tygodnia w badaniu EMERALD

	Tydzień 48.		**Tydzień 96.***
	Symtuza N = 763	**bPI+F/TDF** N = 378	**Symtuza** N = 763
Zdefiniowany w protokole nawrót wirusologiczny[a], zbiorczo, %			
Częstość nawrotu zdefiniowanego w protokole	2,5%	2,1%	3,1%
(95% CI)[b]	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Różnica w odsetku	0,4 (95% CI: -1,5; 2,2)		-
Wynik analizy FDA typu *Snapshot*			
RNA HIV-1 <50 kopii/ml	94,9%	93,7%	90,7%
Niepowodzenie wirusologiczne[c]	**0,8%**	**0,5%**	**1,2%**

Różnica w leczeniu[d]	0,3 (95% CI: -0,7; 1,2)		
RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml	0,5%	0,5%	0,7%[f]
Niepowodzenie wirusologiczne prowadzące do przerwania leczenia	0	0	0
Niepowodzenie wirusologiczne - przerwanie stosowania badanego leku z innych przyczyn i ostatni dostępny pomiar wiremii RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml	0,3%	0	0,5%
Brak danych wirusologicznych[e]	**4,3%**	**5,8%**	**8,1%**
Przyczyny			
Przerwanie badania z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu	1,4%	1,1%	2,4%
Przerwanie badania z innych przyczyn	2,5%	4,2%	5,0%
Brak danych w określonym przedziale czasowym, lecz kontynuowany udział w badaniu	0,4%	0,5%	0,8%
Zdefiniowany w protokole nawrót wirusologiczny, zbiorczo w podgrupach, %			
Wiek			
<50 lat	13/507 (2,6%)	7/252 (2,8%)	18/507 (3,6%)
≥50 lat	6/256 (2,3%)	1/126 (0,8%)	6/256 (2,3%)
Płeć			
Mężczyźni	14/623 (2,2%)	7/313 (2,2%)	20/623 (3,2%)
Kobiety	5/140 (3,6%)	1/65 (1,5%)	4/140 (2,9%)
Rasa			
Czarna	6/155 (3,9%)	1/82 (1,2%)	7/155 (4,5%)
Nie-czarna	13/597 (2,2%)	7/293 (2,4%)	17/597 (2,8%)
Wcześniejsze niepowodzenie ARV			
0	16/647 (2,5%)	8/325 (2,5%)	19/647 (2,9%)
≥1	3/116 (2,6%)	0/53 (0%)	5/116 (4,3%)

[a] 2 następujące po sobie wyniki wiremii RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml, lub w przypadku przerwania leczenia lub w 48./96. tygodniu z jakiejkolwiek przyczyny, (pojedynczy) wynik RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml jak w punkcie początkowym (włącznie).

[b] Dwustronny dokładny przedział ufności Cloppera-Pearsona 95%.

[c] Obejmuje osoby z wiremią RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml w przedziale czasowym 48./96. tygodnia; osoby, które wcześnie przerwały leczenie z powodu braku lub utraty skuteczności wg oceny badacza; osoby, które przerwały leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane, zgon lub brak lub utrata skuteczności i w momencie przerwania leczenia miały wiremię RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml.

[d] Na podstawie testu MH z dostosowaniem do bPI podczas skriningu (ATV z rtv lub COBI, DRV z rtv lub COBI, LPV z rtv).

[e] Tydzień 48.: od dnia 295. do dnia 378. Tydzień 96.: od dnia 631. do dnia 714.

[f] U tych pacjentów stwierdzono w tygodniu 96. następujące wartości wiremii: 54 kopii/ml, 78 kopii/ml, 111 kopii/ml, 152 kopii/ml i 210 kopii/ml.

* Brak danych porównawczych powyżej tygodnia 48.

Dzieci i młodzież

Pacjenci w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała co najmniej 40 kg

Zastosowanie produktu leczniczego Symtuza u wcześniej nieleczonej młodzieży od 12 lat do <18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg potwierdzają dwa badania u dzieci i młodzieży z zakażeniem HIV-1 (TMC114-C230 i GS-US-292-0106). Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych darunawiru i emtrycytabiny/ alafenamidu tenofowiru w celu uzyskania dalszych informacji.

Otwarte badanie fazy 2. (TMC114-C230) przeprowadzono w celu oceny właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności darunawiru z małą dawką rytonawiru u 12 wcześniej nie stosujących terapii ART pacjentów z zakażeniem HIV-1, w wieku od 12 do mniej niż 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg. Tacy pacjenci otrzymywali darunawir/rytonawir w dawkach 800/100 mg raz na dobę, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
Odpowiedź wirusologiczną definiowano jako zmniejszenie wiremii RNA HIV-1 o co najmniej 1,0 $\log_{10}$ w porównaniu do wartości początkowych (patrz tabela 7).

Tabela 7: Wyniki wirusologiczne u wcześniej nie stosującej terapii ART młodzieży w 48. tygodniu (algorytm *TLOVR*)	
TMC114-C230	
Wyniki w 48. tygodniu	Darunawir/rytonawir (N = 12)
RNA HIV-1 <50 kopii/ml[a]	83,3% (10)
mediana procentowej zmiany CD4+ od wartości początkowych	14
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ od wartości początkowych[b]	221
zmniejszenie wiremii ≥1,0 $\log_{10}$ od wartości początkowych	100%

[a] Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR.

[b] Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

W badaniu GS-US-292-0106 oceniano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru w badaniu otwartym z udziałem zakażonyych HIV-1, dotychczas nieleczonych osób z grupy młodzieży, otrzymujących emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru (10 mg), podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci złożonej tabletki z ustalonymi dawkami. U pacjentów mediana wieku wynosiła 15 lat (zakres: 12-17), 56% było płci żeńskiej, 12% rasy azjatyckiej, a 88% rasy czarnej. Na początku badania, mediana RNA HIV-1 w osoczu wynosiła 4,7 $\log_{10}$ kopii/ml, mediana liczby komórek CD4+ wynosiła 456 komórek/mm^3 (zakres: 95-1110), a mediana CD4+ % wynosiła 23% (zakres: 7-45%). Ogólnie u 22% pacjentów początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło >100 000 kopii/ml. W 48. tygodniu 92% (46/50) osiągnęło miano RNA HIV-1 <50 kopii/ml, podobnie do odsetka odpowiedzi w badaniach z udziałem dotychczas nieleczonych dorosłych zakażonych HIV-1. Średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowych wynosiło w 48. tygodniu 224 komórki/mm^3. Do 48. tygodnia nie wykryto oporności na E/C/F/TAF (elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabinę/alafenamid tenofowiru).

Pacjenci w wieku od 6 do <12 lat o masie ciała co najmniej 25 kg do <40 kg
Zastosowanie produktu Symtuza u dzieci w wieku od 6 do <12 lat, o masie ciała co najmniej 25 kg do <40 kg, zostało potwierdzone w otwartym badaniu GS-US-216-0128, w którym oceniano farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania i działanie przeciwwirusowe darunawiru i kobicystatu (podawanych jako oddzielne leki) w skojarzeniu z emtrycytabiną/alafenamidem tenofowiru u 9 dzieci zakażonych HIV-1, wcześniej leczonych, i u których uzyskano supresję wirusologiczną (kohorta 2, podgrupa DRV/COBI+F/TAF FDC) (patrz punkt 5.2). Wszyscy pacjenci mieli miano RNA HIV-1 <50 kopii/ml w momencie rozpoczęcia badania, a mediana wyjściowej liczby komórek CD4+ wynosiła 929 komórek/mm^3 (zakres: 584–1232 komórek/mm^3). W tabeli 8 przedstawiono dane dotyczące wyników wirusologicznych u dzieci z kohorty 2.

Tabela 8: Wyniki wirusologiczne u dzieci leczonych przeciwretrowirusowo, u których uzyskano supresję wirusologiczną (kohorta 2, podgrupa DRV/COBI+F/TAF FDC[a]) w 24. tygodniu (Snapshot FDA)	
GS-US-216-0128	
Wyniki w tygodniu 24.	Kohorta 2, podgrupa DRV/COBI+F/TAF FDC (N = 9)
HIV-1 RNA <50 kopii/ml	100 % (9)
Procentowa zmiana mediany liczby komórek CD4+w stosunku do wartości wyjściowej	0,60%
Zmiana mediany liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej	72 komórki/mm^3

[a] DRV (dawka 600 mg w postaci tabletki lub 600 mg + 75 mg w postaci tabletek, w zależności od masy ciała), COBI (150 mg), F/TAF FDC (200/25 mg)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu pojedynczej dawki w warunkach po posiłku zdrowym uczestnikom badania (N = 96) stwierdzono biorównoważność wszystkich składników produktu
Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg w porównaniu z darunawirem 800 mg, kobicystatem 150 mg

i emtrycytabiną/alafenamidem tenofowiru 200 mg/10 mg, podawanymi jednocześnie w postaci oddzielnych produktów.
Stwierdzono również biorównoważność między produktem złożonym z ustalonymi dawkami Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg a darunawirem 675 mg, kobicystatem 150 mg i emtrycytabiną/alafenamidem tenofowiru 200 mg/10 mg, podawanymi jednocześnie w postaci oddzielnych produktów w warunkach po posiłku u zdrowych uczestników badania (N=32).

Wchłanianie
Bezwzględna biodostępność po podaniu jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosi około 37% i zwiększa się do około 82% w obecności 100 mg rytonawiru podawanego dwa razy na dobę. Bezwzględna biodostępność emtrycytabiny w kapsułce 200 mg wynosi 93%.

Wszystkie składniki były szybko wchłaniane po podaniu doustnym produktu leczniczego Symtuza zdrowym uczestnikom. Maksymalne stężenia darunawiru, kobicystatu, emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru są osiągane, odpowiednio, ciągu 4; 4; 2 i 1,5 godziny po podaniu. Biodostępność składników produktu leczniczego Symtuza nie zmieniała się, gdy był on podawany doustnie w postaci podzielonej tabletki, w porównaniu do połykania tabletki w całości.

Ekspozycja na darunawir i kobicystat, podawanych w postaci produktu leczniczego Symtuza, była, odpowiednio, 30-45% mniejsza i 16-29% mniejsza po podaniu na czczo, w porównaniu z podaniem z posiłkiem. Dla emtrycytabiny C_{max} było 1,26 razy większe na czczo, a pole pod krzywą (ang. *area under the curve,* AUC) było porównywalne w warunkach podania z posiłkiem i na czczo. Dla alafenamidu tenofowiru, C_{max} było 1,82 razy większe na czczo, a AUC było 20% mniejsze do porównywalnego w warunkach na czczo, w porównaniu z podaniem z posiłkiem. Tabletki Symtuza należy przyjmować z pokarmem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na produkt leczniczy Symtuza.

Dystrybucja
Darunawir
Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1.

Po podaniu dożylnie objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła 88,1 ± 59,0 l (średnia ± SD) i ulegała zwiększeniu do 131 ± 49,9 l (średnia ± SD) w obecności rytonawiru stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Kobicystat
Kobicystat wiąże się w 97% do 98% z białkami osocza, a średni stosunek stężenia w osoczu do stężenia we krwi wynosi około 2.

Emtrycytabina
W warunkach *in vitro* stopień wiązania emtrycytabiny z białkami osocza ludzkiego wynosił <4% i był niezależny od stężenia w zakresie 0,02-200 µg/ml. Przy maksymalnym stężeniu w osoczu średni stosunek stężenia w osoczu do stężenia we krwi wynosił około 1,0, a średni stosunek stężenia leku w nasieniu do stężenia w osoczu wynosił około 4,0.

Alafenamid tenofowiru
W warunkach *in vitro* stopień wiązania tenofowiru z białkami osocza ludzkiego wynosi <0,7% i jest niezależny od stężenia w zakresie 0,01-25 µg/ml. W warunkach *ex vivo* stopień wiązania się alafenamidu tenofowiru z białkami osocza ludzkiego w próbkach zebranych podczas badań klinicznych wynosił około 80%.

Metabolizm
Darunawir
Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych (ang. *human liver microsomes*, HLM) wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie oksydacji. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym uczestnikom jednorazowej dawki znakowanego izotopem [^{14}C]

darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem (400/100 mg) wykazało, że większość aktywności promieniotwórczej w osoczu pochodziła z macierzystej substancji czynnej. W organizmie ludzkim wykryto co najmniej 3 utlenione metabolity darunawiru. Każdy wykazuje aktywność co najmniej 10-krotnie mniejszą niż darunawir, w odniesieniu do szczepu dzikiego wirusa HIV.

Kobicystat
Kobicystat jest metabolizowany w procesie utleniania za pośrednictwem CYP3A (głównie) i CYP2D6 (w mniejszym stopniu) i nie ulega glukuronidacji. Po podaniu doustnym kobicystatu znakowanego [^{14}C], niezmieniony kobicystat w osoczu odpowiadał za 99% radioaktywności we krwi krążącej. W moczu i kale stwierdzano mniejsze stężenia metabolitów, co nie wpływało na hamujące działanie kobicystatu na CYP3A.

Emtrycytabina
Badania *in vitro* wskazują, że emtrycytabina nie jest inhibitorem enzymów CYP u człowieka. Po podaniu emtrycytabiny znakowanej [^{14}C], odzyskano pełną dawkę emtrycytabiny w moczu (około 86%) i kale (około 14%). 13% dawki odzyskano w moczu w postaci trzech domniemanych metabolitów. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% dawki) oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym, prowadzące do powstania 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). Nie rozpoznano innych metabolitów.

Alafenamid tenofowiru
Metabolizm jest główną drogą eliminacji alafenamidu tenofowiru u ludzi, co stanowi >80% dawki doustnej. Badania *in vitro* wykazały, że alafenamid tenofowiru jest metabolizowany do tenofowiru (główny metabolit) przez katepsynę A w komórkach PBMC (w tym limfocytach i innych komórkach docelowych HIV) i w makrofagach oraz przez esterazę karboksylową-1 w hepatocytach. W warunkach *in vivo*, alafenamid tenofowiru ulega hydrolizie w komórkach, w wyniku tego powstaje tenofowir (główny metabolit), który ulega fosforylacji do aktywnego metabolitu difosforanu tenofowiru.

W warunkach *in vitro* alafenamid tenofowiru nie jest metabolizowany przez CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6. Alafenamid tenofowiru jest minimalnie metabolizowany przez CYP3A4. Równoczesne podawanie z efawirenzem, będącym próbnym umiarkowanym induktorem CYP3A, nie miało istotnego wpływu na ekspozycję na alafenamid tenofowiru. Po podaniu alafenamidu tenofowiru, radioaktywność [^{14}C] w osoczu wykazała zależny od czasu profil z alafenamidem tenofowiru jako najliczniejszą substancją w pierwszych kilku godzinach i kwasem moczowym w pozostałym okresie.

<u>Eliminacja</u>
Darunawir
Po podaniu wynoszącej 400/100 mg dawki znakowanego izotopem [^{14}C] darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem, w kale i w moczu wykrywa się, odpowiednio, około 79,5% i 13,9% podanej dawki [^{14}C] darunawiru. W niezmienionej postaci wydala się w kale i moczu, odpowiednio, 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru.

Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru podanego indywidualnie (150 mg) i w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru (100 mg) wynosi, odpowiednio, 32,8 l/h i 5,9 l/h. Po podaniu produktu leczniczego Symtuza mediana końcowego okresu półtrwania darunawiru w osoczu wynosi 5,5 godziny.

Kobicystat
Po podaniu doustnym kobicystatu znakowanego [^{14}C], 86% i 8,2% dawki odzyskano, odpowiednio, w kale i w moczu. Mediana końcowego okresu półtrwania kobicystatu w osoczu po podaniu produktu leczniczego Symtuza wynosi 3,6 godziny.

Emtrycytabina
Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki z całkowitym odzyskiem dawki wydalonej z moczem (około 86%) oraz kałem (około 14%). Trzynaście procent dawki emtrycytabiny zostało odzyskane w moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił

średnio 307 ml/min. Po podaniu doustnym produktu leczniczego Symtuza mediana końcowego okresu półtrwania eliminacji emtrycytabiny wynosi 17,2 godzin.

Alafenamid tenofowiru
Alafenamid tenofowiru jest wydalany głównie w następstwie metabolizmu do tenofowiru. Mediana końcowego okresu półtrwania eliminacji alafenamidu tenofowiru wynosi 0,3 godziny po podaniu w produkcie leczniczym Symtuza. Tenofowir jest wydalany z organizmu przez nerki, zarówno w drodze przesączania kłębuszkowego, jak również aktywnego wydzielania kanalikowego. Mediana okresu półtrwania tenofowiru w osoczu wynosi około 32 godziny. Wydalanie przez nerki niezmienionego alafenamidu tenofowiru ma drugorzędne znaczenie, przy czym mniej niż 1% dawki wydala się z moczem. Farmakologicznie czynny metabolit, difosforan tenofowiru, ma okres półtrwania wynoszący 150-180 godzin w komórkach PBMC.

Szczególne grupy pacjentów
Dzieci i młodzież
Dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące składników produktu leczniczego Symtuza wskazują, że ekspozycje u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, o masie ciała co najmniej 25 kg były porównywalne.

Pacjenci w podeszłym wieku
Dostępne są tylko ograniczone dane farmakokinetyczne produktu leczniczego Symtuza, jak i jego poszczególnych składników u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥65 lat).

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 75 lat (n = 12, wiek ≥65 lat) (patrz punkt 4.4).

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce kobicystatu, emtrycytabiny czy alafenamidu tenofowiru ze względu na wiek w zakresie wiekowym ≤65 lat.

Płeć
Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała nieznacznie większą ekspozycję na darunawir (16,8%) u kobiet zakażonych wirusem HIV-1 niż u mężczyzn. Różnica ta nie ma znaczenia klinicznego.

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce kobicystatu, emtrycytabiny czy alafenamidu tenofowiru ze względu na płeć.

Zaburzenia czynności nerek
Nie badano produktu leczniczego Symtuza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Istnieją dane farmakokinetyczne (indywidualne) składników produktu leczniczego Symtuza.

Darunawir
Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego [^{14}C] darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR_{CG}$ pomiędzy 30-60 ml/min, n = 20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Kobicystat
Przeprowadzono badanie farmakokinetyki kobicystatu z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1 z ciężką niewydolnością nerek ($eGFR_{CG}$ poniżej 30 ml/min). Nie stwierdzono istotnych różnic w farmakokinetyce kobicystatu pomiędzy pacjentami z ciężką niewydolnością nerek, a osobami zdrowymi, co jest spójne z małym klirensem nerkowym kobicystatu.

Emtrycytabina
Średnia ekspozycja ogólnoustrojowa na emtrycytabinę była większa u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($eGFR_{CG}$ <30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) niż u osób z prawidłową czynnością nerek (11,8 µg•h/ml).

Alafenamid tenofowiru
Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce alafenamidu tenofowiru lub tenofowiru pomiędzy osobami zdrowymi, a pacjentami z ciężką niewydolnością nerek ($eGFR_{CG}$ >15, lecz <30 ml/min) w badaniach alafenamidu tenofowiru. Brak danych farmakokinetycznych alafenamidu tenofowiru u pacjentów z $eGFR_{CG}$ <15 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie badano produktu leczniczego Symtuza u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Istnieją dane farmakokinetyczne (indywidualne) składników produktu leczniczego Symtuza.

Darunawir
Darunawir jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg) dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu, u osób z łagodnymi (klasa A wg skali Childa-Pugha, n = 8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Childa-Pugha, n = 8) zaburzeniami czynności wątroby, były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były, odpowiednio większe, o około 55% (klasa A wg skali Childa-Pugha) oraz 100% (klasa B wg skali Childa-Pugha). Znaczenie kliniczne tego zwiększenia nie jest znane. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru nie był badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Kobicystat
Kobicystat jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki kobicystatu z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1, z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Childa-Pugha). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce kobicystatu pomiędzy pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, a osobami zdrowymi. Nie przeprowadzono badań nad wpływem ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha) na farmakokinetykę kobicystatu.

Emtrycytabina
Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; jednak emtrycytabina nie jest w znacznym stopniu metabolizowana przez enzymy wątrobowe, więc wpływ zaburzeń czynności wątroby powinien być ograniczony.

Alafenamid tenofowiru
Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian farmakokinetyki tenofowiru u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań nad wpływem ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha) na farmakokinetykę alafenamidu tenofowiru.

Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) wirusem zapalenia wątroby typu C
Nie było wystarczających danych farmakokinetycznych w badaniach klinicznych, by określić wpływ zakażenia WZW B i (lub) WZW C na farmakokinetykę darunawiru, kobicystatu, emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ciąża i okres połogu
Leczenie darunawirem/kobicystatem w dawkach 800/150 mg, podawanych raz na dobę w czasie ciąży, powoduje małą ekspozycję na darunawir (patrz tabela 9). U kobiet otrzymujących darunawir/kobicystat w trakcie drugiego trymestru ciąży, średnie osobnicze wartości C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 49%, 56% i 92% mniejsze, w porównaniu do połogu; w trakcie trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 37%, 50% i 89% mniejsze w porównaniu do połogu. Wolna frakcja była także

znacznie zmniejszona, w tym stężenia C_{min} były mniejsze o około 90%. Główną przyczyną tych niskich ekspozycji jest znaczne zmniejszenie ekspozycji na kobicystat, wynikające ze związanej z ciążą indukcji enzymów (patrz poniżej).

Tabela 9

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas podawania darunawiru/kobicystatu 800/150 mg raz na dobę, jako składników schematu przeciwretrowirusowego, w czasie drugiego trymestru ciąży, trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	**Drugi trymestr ciąży (n=7)**	**Trzeci trymestr ciąży (n=6)**	**Połóg (6-12 tygodni) (n=6)**
C_{max}, ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h}, ng.h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C_{min}, ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Ekspozycja na kobicystat była mniejsza w czasie ciąży, co mogło prowadzić do suboptymalnego wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych darunawiru. W czasie drugiego trymestru ciąży C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} kobicystatu były, odpowiednio, o 50%, 63% i 83% mniejsze w porównaniu z połogiem. W czasie trzeciego trymestru ciąży C_{max}, AUC_{24h} i C_{min}, były, odpowiednio, o 27%, 49% i 83% mniejsze w porównaniu z połogiem.

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących podawania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru w trakcie ciąży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Darunawir

Dane niekliniczne dotyczące darunawiru, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Darunawir nie ma wpływu na płodność ani na wczesny rozwój zarodkowy i nie wykazuje działań teratogennych przy ekspozycjach mnieszych niż występujące u ludzi stosujących zalecane dawki kliniczne.

U niektórych młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku 23-26 dni życia (odpowiednik wieku poniżej 2 lat u ludzi) obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami. Te wyniki przypisuje się niedojrzałości enzymów wątrobowych i bariery krew-mózg. Ze względu na niejednoznaczność danych, opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u człowieka oraz enzymów wątrobowych, produktu leczniczego Symtuza nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Kobicystat

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksycznego wpływu na rozwój u szczurów i królików nie wykazano działań teratogennych. U szczurów występowały zmiany kostnienia w kręgosłupie i mostku płodów po zastosowaniu dawek toksycznych dla matek.

Badania *ex vivo* na królikach i *in vivo* na psach wskazują, że kobicystat w stężeniu co najmniej 10-krotnie większym niż w przypadku ekspozycji u człowieka, po zastosowaniu zalecanej dawki dobowej 150 mg, może w niewielkim stopniu wydłużać odstęp QT i nieznacznie wydłużać odcinek PR oraz pogorszyć czynność lewej komory serca.

Długoterminowe badanie rakotwórczości kobicystatu u szczurów wykazało działanie rakotwórcze swoiste dla tego gatunku, uważane za nieistotne dla ludzi. Długoterminowe badanie rakotwórczości u myszy nie wykazało żadnego potencjału rakotwórczego.

Emtrycytabina
Dane niekliniczne dotyczące emtrycytabiny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Stwierdzono, że emtrycytabina wykazuje niewielkie działanie rakotwórcze u myszy i szczurów.

Alafenamid tenofowiru
Badania niekliniczne z zastosowaniem alafenamidu tenofowiru u szczurów i psów ujawniły, że kości i nerki są głównymi narządami docelowymi w kontekście toksyczności. Toksyczne oddziaływanie na kościec odnotowano jako zmniejszoną gęstość mineralną kości u szczurów i psów w przypadku co najmniej cztery razy większej ekspozycji na tenofowir niż oczekiwana po podaniu produktu leczniczego Symtuza. Występował minimalny naciek histiocytów w oku psów w przypadku, odpowiednio, około 15- i 40-krotnie większej ekspozycji na alafenamid tenofowiru i tenofowir niż oczekiwana po podaniu produktu leczniczego Symtuza.

Alafenamid tenofowiru nie wykazywał działania mutagennego lub klastogennego w standardowych badaniach genotoksyczności.

Ponieważ ekspozycja na tenofowir u szczurów i myszy po podaniu alafenamidu tenofowiru jest mniejsza niż po podaniu dizoproksylu tenofowiru, przeprowadzono badania rakotwórczości oraz badanie około- i poporodowe u szczurów tylko z zastosowaniem dizoproksylu tenofowiru.
Nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla człowieka na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa.
Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciążę ani parametry płodu. Jednak dizoproksyl tenofowiru zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniu toksyczności około- i poporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian (E572)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Otoczka tabletki
Makrogol 4000
Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian (E572)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Otoczka tabletki
Makrogol 3350 (glikol polietylenowy)
Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane
3 lata
Po pierwszym otwarciu: 6 tygodni

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane
3 lata
Po pierwszym otwarciu: 6 tygodni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu ze środkiem pochłaniającym wilgoć wewnątrz butelki w celu ochrony tabletek przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Po pierwszym otwarciu butelki: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu ze środkiem pochłaniającym wilgoć wewnątrz butelki w celu ochrony tabletek przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane

Butelka z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), zawierająca żel krzemionkowy jako środek pochłaniający wilgoć (umieszczony w osobnej saszetce lub pojemniku), z zamknięciem polipropylenowym (PP) z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci, zaklejona indukcyjnie.

Każda butelka zawiera 30 tabletek.
Opakowanie tekturowe zawiera jedną lub trzy butelki.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane

Butelka z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), zawierająca żel krzemionkowy jako środek pochłaniający wilgoć (umieszczony w osobnej saszetce lub pojemniku), z zamknięciem polipropylenowym (PP) z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci, zaklejona indukcyjnie.

Każda butelka zawiera 30 tabletek.
Opakowanie tekturowe zawiera jedną butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane

EU/1/17/1225/001 – 30 tabletek powlekanych
EU/1/17/1225/002 – 90 tabletek powlekanych (3 x 30)

Symtuza 675 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane

EU/1/17/1225/003 – 30 tabletek powlekanych

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 maja 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.09.2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.