

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 800 mg (jako darunavirum ethanolicum), cobicistatium 150 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovirum alafenamidum 10 mg (jako tenofoviri alafenamidi fumaras).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Žlutá až žlutohnědá tableta tvaru tobolky o rozměrech 22 mm x 11 mm, s vyraženým „8121“ na jedné straně a „JG“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Symtuza je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) u dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg). Používání přípravku Symtuza se má řídit testováním genotypu (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou infekce virem HIV-1.

Dávkování

Doporučený dávkovací režim u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, je jedna tableta užívaná jednou denně s jídlem.

Pacienti dosud neléčení antiretrovirovou terapií (ART)

Doporučený dávkovací režim je jedna potahovaná tableta přípravku Symtuza jednou denně užívaná s jídlem.

Pacienti již dříve léčení ART

U pacientů, kteří již byli dříve léčení antiretrovirotiky, ale bez mutací souvisejících s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají plasmatické koncentrace RNA HIV-1 < 100 000 kopií/ml a počty CD4⁺ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$, lze použít jednu potahovanou tabletu přípravku Symtuza jednou denně užívanou s jídlem (viz bod 5.1).

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

Pokyn ohledně vynechaných dávek

Pokud se skutečnost, že dávka přípravku Symtuza byla opomenuta, zjistí do 12 hodin od okamžiku, kdy se dávka obvykle užívá, je nutno pacienty poučit, aby předepsanou dávku přípravku Symtuza užili s jídlem co nejdříve. Pokud se skutečnost, že dávka byla opomenuta, zjistí za více než 12 hodin od okamžiku, kdy se obvykle užívá, užít se nemá a pacient má pokračovat v obvyklém dávkovacím schématu.

Pokud pacient zvrací do 1 hodiny po užití léčivého přípravku, musí co nejdříve užít další dávku přípravku Symtuza s jídlem. Pokud pacient zvrací déle než 1 hodinu po užití léčivého přípravku, nemusí do dalšího pravidelně plánovaného času užít žádnou další dávku přípravku Symtuza.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

O této populaci jsou k dispozici omezené údaje, a proto se přípravek Symtuza má u pacientů starších 65 let věku používat opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (Child-Pughova třída A) nebo středně těžkou (Child-Pughova třída B) poruchou funkce jater není úprava dávkování přípravku Symtuza potřebná, nicméně u těchto pacientů je nutno přípravek Symtuza používat opatrně, protože složky přípravku Symtuza, darunavir a kobicistat, jsou metabolizovány v játrech.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) nebyl přípravek Symtuza hodnocen, proto se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater přípravek Symtuza používat nesmí (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace (eGFR) podle Cockcroft-Gaultova vzorce ($eGFR_{CG} \geq 30$ ml/min) není úprava dávkování přípravku Symtuza potřebná.

U pacientů s $eGFR_{CG} < 30$ ml/min se nemá léčba přípravkem Symtuza zahajovat, protože ohledně používání přípravku Symtuza u této populace nejsou k dispozici žádné údaje (viz body 5.1 a 5.2).

U pacientů, u kterých během léčby $eGFR_{CG}$ poklesne pod 30 ml/min, se přípravek Symtuza má vysadit (viz body 5.1 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Symtuza u dětí ve věku 3 až 11 let nebo s tělesnou hmotností méně než 40 kg nebyly dosud stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

Přípravek Symtuza se nemá z bezpečnostních důvodů používat u pediatrických pacientů mladších 3 let (viz body 4.4 a 5.3).

Těhotenství a období po porodu

Léčba darunavirem/kobicistatem (dvě ze složek přípravku Symtuza) v těhotenství vede k nízké expozici darunaviru (viz body 4.4 a 5.2). Proto se nemá léčba přípravkem Symtuza během těhotenství zahajovat, a ženy, které otěhotní v průběhu léčby mají být převedeny na alternativní režim (viz body 4.4 a 4.6).

Způsob podání

Přípravek Symtuza se užívá perorálně, jednou denně s jídlem (viz bod 5.2). Tableta se nemá drtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C).

Současné podávání se silnými induktory CYP3A, jako jsou léčivé přípravky uvedené níže, kvůli potenciální ztrátě léčebného účinku (viz bod 4.5):

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Současné podávání s léčivými přípravky, jako jsou přípravky uvedené níže, kvůli potenciálu k závažným a/nebo život ohrožujícím nežádoucím účinkům (viz bod 4.5):

- alfuzosin
- amiodaron, dronedaron, ivabradin, chinidin, ranolazin
- kolchicin, pokud se používá u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (viz bod 4.5)
- rifampicin
- námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- pimoqid, kvetiapin, sertindol, lurasidon (viz bod 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam podávaný perorálně (upozornění na midazolam podávaný parenterálně viz bod 4.5)
- sildenafil – pokud se používá k léčbě plicní arteriální hypertenze, avanafil
- simvastatin, lovastatin a lomitapid (viz bod 4.5)
- tikagrelor

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky

Přípravek Symtuza se nemá používat při léčbě již léčených pacientů s jednou nebo více mutacemi DRV-RAMs (viz bod 5.1) nebo s RNA HIV-1 $\geq 100\,000$ kopií/ml nebo počty CD4+ buněk < 100 buněk $\times 10^6/l$.

Těhotenství

Bylo prokázáno, že léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg během druhého a třetího trimestru vede k nízké expozici darunaviru se snížením hladin C_{min} okolo 90 % (viz bod 5.2). Hladiny kobicistatu klesají a nemusí poskytovat dostatečnou potenciaci. Podstatné snížení expozice darunaviru může vést k virologickému selhání a ke zvýšenému riziku přenosu infekce HIV z matky na dítě. Proto se léčba přípravkem PREZISTA/kobicistatem nemá zahajovat během těhotenství a ženy, které během léčby přípravkem PREZISTA/kobicistatem otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.6).

Pacienti současně infikovaní HIV a virem hepatitidy B nebo C

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení antiretrovirovou terapií jsou ohroženější závažnými a potenciálně fatálními nežádoucími účinky na játra.

Bezpečnost a účinnost přípravku Symtuza u pacientů současně infikovaných HIV-1 a virem hepatitidy C (HCV) nebyly stanoveny. Tenofovir-alafenamid je účinný proti viru hepatitidy B (HBV).

Při současné antivirové léčbě hepatitidy C prosím rovněž nahlédněte do příslušných souhrnů údajů o těchto léčivých přípravcích.

Vysazení léčby přípravkem Symtuza u pacientů současně infikovaných HIV a HBV může být spojeno s těžkými akutními exacerbacemi hepatitidy. Pacienty současně infikované HIV a HBV, kteří přípravek Symtuza vysadí, je po ukončení léčby nutno pečlivě sledovat jak klinicky, tak laboratorně po dobu nejméně několika měsíců. Pokud je to vhodné, může být potřebné zahájit léčbu hepatitidy B. U pacientů s pokročilou chorobou jater nebo s cirhózou se vysazení léčby nedoporučuje, protože exacerbace hepatitidy, ke které po ukončení léčby dojde, může vést k jaterní dekompenzaci.

Přípravek Symtuza se nemá podávat současně s léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil (ve formě např. fumarátu, fosfátu nebo sukcinátu), lamivudin nebo adefovir-dipivoxil, které se používají k léčbě infekce HBV.

Mitochondriální dysfunkce

Bylo prokázáno, že nukleosidová a nukleotidová analoga mohou *in vitro* a *in vivo* způsobit poškození mitochondrií různého stupně. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů. Hlavními hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipázemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, abnormální chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo trvalé. Každé dítě, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů, i když je HIV negativní, musí být klinicky a laboratorně sledováno a plně vyšetřeno na možnou mitochondriální dysfunkci, pokud se objeví relevantní známky nebo příznaky. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Starší pacienti

Jelikož jsou ohledně používání přípravku Symtuza u pacientů ve věku 65 let a starších k dispozici pouze omezené údaje, je nutná opatrnost, přičemž se má vzít v potaz vyšší frekvence snížených jaterních funkcí a souběžných chorob nebo jiných terapií (viz body 4.2 a 5.2).

Hepatotoxicita

U darunaviru/ritonaviru byla hlášena hepatitida (např. akutní hepatitida, cytolytická hepatitida). Během programu klinického vývoje darunaviru/ritonaviru (N = 3 063) byla hepatitida hlášena u 0,5 % pacientů léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií darunavirem/ritonavirem. Pacienti se stávající poruchou funkce jater, včetně chronické hepatitidy B nebo C, jsou abnormalitami jaterních funkcí, včetně těžkých a potenciálně fatálních nežádoucích účinků na játra, ohroženi více. Při současné antivirové terapii hepatitidy B nebo C si prosím přečtěte souhrny údajů o daných přípravcích.

Před zahájením léčby přípravkem Symtuza je nutno provést příslušné laboratorní testy, přičemž pacienty je nutno během léčby sledovat. U pacientů se základní chronickou hepatitidou, cirhózou nebo u pacientů, kteří před léčbou měli zvýšené hladiny aminotransferáz, je nutno zvážit intenzivnější sledování AST/ALT, zvláště během prvních několika měsíců léčby přípravkem Symtuza.

Pokud se u pacientů užívajících přípravek Symtuza objeví důkazy nové dysfunkce jater nebo jejího zhoršení (včetně klinicky významného zvýšení jaterních enzymů a/nebo příznaků, jako jsou únava, anorexie, nauzea, žloutenka, tmavá moč, citlivost jater, hepatomegalie), musí se bezodkladně zvážit přerušení nebo ukončení léčby (viz bod 5.3).

Nefrotoxicita

Po uvedení na trh byly u přípravků obsahujících tenofovir-alafenamid hlášeny případy poruchy funkce ledvin, včetně akutního renálního selhání a proximální renální tubulopatie. Potenciální riziko nefrotoxicity vznikající v důsledku chronické expozice nízkým dávkám tenofoviru v důsledku podávání tenofovir-alafenamidu nelze vyloučit (viz bod 5.3). Doporučuje se, aby byla u všech pacientů před léčbou nebo při zahájení léčby přípravkem Symtuza vyhodnocena funkce ledvin a aby byla u všech pacientů dle klinické potřeby sledována také v průběhu léčby. Pokud u pacientů dojde ke klinicky významnému zhoršení funkce ledvin nebo se vyskytnou příznaky proximální renální tubulopatie, se má zvážit přerušení léčby přípravkem Symtuza.

Porucha funkce ledvin

Bylo prokázáno, že kobicistat snižuje odhadovanou clearance kreatininu v důsledku inhibice tubulární sekrece kreatininu. Tento účinek na sérový kreatinin, vedoucí ke snížení odhadované clearance kreatininu, je nutno vzít v úvahu, pokud se přípravek Symtuza podává pacientům, u kterých se odhadovaná clearance kreatininu používá jako vodítko při léčbě, včetně úpravy dávkování současně podávaných léčivých přípravků. Více informací naleznete v souhrnu údajů o přípravku s obsahem kobicistatu.

Pacienti s komorbiditami

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Symtuza nebo jeho složek nebyly u pacientů s těžkými základními poruchami jater stanoveny. Proto je přípravek Symtuza u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikován. V důsledku zvýšení plasmatických koncentrací nenávaného darunaviru se přípravek Symtuza musí u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater používat opatrně (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Pacienti s hemofilií

Existují hlášení zvýšeného krvácení, zahrnující spontánní hematomy na kůži a hemartrosy, u pacientů s hemofilií typu A a B léčených inhibitory proteázy HIV. Některým pacientům byl podáván další faktor VIII. U více než poloviny hlášených případů se v léčbě inhibitory proteázy HIV pokračovalo nebo byla obnovena, pokud došlo k jejímu přerušení. Byla navržena příčinná souvislost, i když mechanismus účinku nebyl objasněn. Proto je nutno, aby pacienti s hemofilií o možnosti zvýšené krvácivosti věděli.

Závažné kožní reakce

Během klinického vývojového programu darunaviru/ritonaviru (N = 3 063) byly u 0,4 % pacientů hlášeny závažné kožní reakce, které byly doprovázeny horečkou a/nebo zvýšeními hladin aminotransferáz. Vzácně (< 0,1 %) byly hlášeny DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) a Stevensův-Johnsonův syndrom, a během postmarketingového používání byla hlášena toxická epidermální nekrolýza a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza. Pokud se vyvinou známky nebo příznaky těžkých kožních reakcí, je nutno léčbu přípravku Symtuza okamžitě ukončit. Tyto známky nebo příznaky zahrnují závažnou vyrážku nebo vyrážku doprovázenou vysokou horečkou, celkovou malátností, únavu, bolesti svalů nebo kloubů, puchýře, léze v dutině ústní, konjunktivitidu, hepatitidu a/nebo eozinofilii, příznaky však nejsou omezeny pouze na vyjmenované.

Alergie na sulfonamidy

Darunavir obsahuje sulfonamidovou skupinu. Přípravek Symtuza se musí u pacientů se známou alergií na sulfonamidy používat opatrně.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít k nárůstu tělesné hmotnosti a ke zvýšení hladin lipidů a glukózy v krvi. Takovéto změny mohou být zčásti spojeny s potlačením nemoci a s životním stylem. Ohledně lipidů existují v některých případech důkazy vlivu léčby, zatímco pro zvyšování tělesné hmotnosti žádné silné důkazy o vztahu mezi ním a určitou léčbou neexistují. Ohledně sledování hladin lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedená doporučení k léčbě HIV. Poruchy lipidů je nutno léčit podle klinické potřeby.

Osteonekróza

I když se má za to, že etiologie je multifaktoriální (včetně užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, silné imunosuprese, vyššího indexu tělesné hmotnosti), byly zejména u pacientů s pokročilou chorobou HIV a/nebo dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové léčbě (CART) hlášeny případy osteonekrózy. Pacienty je nutno poučit, aby při bolestech kloubů, ztuhlosti kloubů nebo pohybových obtížích vyhledali lékařskou pomoc.

Imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS, Immune reconstitution inflammatory syndrome)

U pacientů infikovaných HIV, léčených CART, byl hlášen IRIS. U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí v době zahájení CART, se může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jirovecii* (dříve známým jako *Pneumocystis carinii*). Mají být vyhodnoceny všechny příznaky zánětu a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. V klinických hodnoceních darunaviru podávaného spolu s nízkými dávkami ritonaviru byla navíc pozorována reaktivace herpes simplex a herpes zoster. Při IRIS byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je

Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), hlášená doba do jejich nástupu však byla velmi různá, přičemž tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.8).

Oportunní infekce

U pacientů léčených přípravkem Symtuza nebo jakoukoli jinou antiretrovirovou léčbou se mohou nadále rozvíjet oportunní infekce a další komplikace infekce HIV, a proto je musí stále pečlivě klinicky sledovat lékaři se zkušenostmi s léčbou pacientů s chorobami souvisejícími s HIV.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Současné podávání dalších léčivých přípravků

Přípravek Symtuza je indikován k použití jako kompletní režim k léčbě infekce HIV-1 a s dalšími antiretrovirovými přípravky se nemá podávat (viz bod 4.5). Přípravek Symtuza se nemá podávat současně s léčivými přípravky vyžadujícími farmakokinetickou potenciaci ritonavirem nebo kobicistatem. Přípravek Symtuza se nemá podávat současně s léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil (ve formě fumarátu, fosfátu nebo sukcinátu), lamivudin nebo adefovir-dipivoxil, které se používají k léčbě infekce HBV.

Pediatrická populace

Přípravek Symtuza se nedoporučuje používat u pacientů mladších 3 let věku (viz body 4.2 a 5.3).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem Symtuza nebyla provedena žádná klinická hodnocení stanovující interakce. Interakce, které se mohou objevit u přípravku Symtuza, jsou dány interakcemi, které byly zjištěny ve studiích jednotlivých složek přípravku Symtuza, tj. darunaviru (v kombinaci s nízkými dávkami ritonaviru), kobicistatu, emtricitabinu nebo tenofovir-alafenamidu.

Darunavir a kobicistat

Darunavir je inhibitorem CYP3A, slabým inhibitorem CYP2D6 a inhibitorem P-gp. Kobicistat je inhibitorem CYP3A, a slabým inhibitorem CYP2D6. Kobicistat inhibuje transportéry P-glykoproteinu (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3. Nepředpokládá se, že by kobicistat inhiboval CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 nebo CYP2C19. Nepředpokládá se, že by kobicistat indukoval CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 nebo P-gp (MDR1).

Současné podávání přípravku Symtuza a léčivých přípravků primárně metabolizovaných prostřednictvím CYP3A nebo transportovaných P-glykoproteinem (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3 může vést ke zvýšené systémové expozici těmito léčivými přípravky, což by mohlo zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutické účinky a nežádoucí účinky (viz bod 4.3 nebo tabulka uvedená níže).

Přípravek Symtuza se nesmí kombinovat s léčivými přípravky, jejichž clearance je silně závislá na CYP3A, a u kterých je zvýšená systémová expozice spojena se závažnými a/nebo život ohrožujícími příhodami (úzký terapeutický index).

Současné podávání přípravku Symtuza s léčivými přípravky, jejichž aktivní metabolit(y) se vytváří (vytvářejí) prostřednictvím CYP3A, může vést ke sníženým plasmatickým koncentracím tohoto aktivního metabolitu (těchto aktivních metabolitů), což může potenciálně vést ke ztrátě jejich terapeutického účinku. Tyto interakce jsou popsány v tabulce interakcí uvedené níže.

Darunavir a kobicistat se metabolizují prostřednictvím CYP3A. U léčivých přípravků, které indukují aktivitu CYP3A, by se očekávalo, že zvýší clearance darunaviru a kobicistatu, což povede ke sníženým plasmatickým koncentracím darunaviru a kobicistatu (např. efavirenz, karbamazepin,

fenytoin, fenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, třezalka tečkovaná) (viz bod 4.3 a tabulka interakcí dále).

Současné podávání přípravku Symtuza a dalších léčivých přípravků, které inhibují CYP3A, může snížit clearance darunaviru a kobicistatu a může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím darunaviru a kobicistatu (např. azolová antimykotika, jako je klotrimazol). Tyto interakce jsou popsány v tabulce interakcí uvedené dále.

Narozdíl od ritonaviru není kobicistat induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo UGT1A1. Pokud se přechází z ritonaviru jako látky optimalizující farmakokinetiku na tento režim s kobicistatem, je během prvních dvou týdnů léčby přípravkem Symtuza nutná opatrnost, zejména pokud byla dávky některého současně podávaného léčiva titrovány nebo upravovány podle používání ritonaviru.

Emtricitabin

Farmakokinetické interakční studie *in vitro* a klinické farmakokinetické interakční studie prokázaly, že potenciál emtricitabinu k interakcím s jinými léčivými přípravky zprostředkovaným CYP je nízký.

In vitro emtricitabin neinhiboval glukuronidační reakce nespecifického substrátu UGT. Současné podávání emtricitabinu s léčivými přípravky, které se eliminují aktivní tubulární sekrecí, může zvyšovat koncentrace emtricitabinu a/nebo současně podávaného léčivého přípravku. Léčivé přípravky, které snižují renální funkce, mohou koncentrace emtricitabinu zvyšovat.

Tenofovir-alafenamid

Tenofovir-alafenamid se transportuje P-glykoproteinem (P-gp) a proteinem rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein - BCRP). Léčivé přípravky, které silně ovlivňují aktivitu P-gp a BCRP, mohou vést ke změnám absorpce tenofovir-alafenamidu. Předpokládá se, že léčivé přípravky, které indukují aktivitu P-gp (např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) sníží absorpci tenofovir-alafenamidu, což povede ke sníženým plasmatickým koncentracím tenofovir-alafenamidu, což může rovněž vést ke ztrátě terapeutického účinku tenofovir-alafenamidu a rozvoji rezistence. Předpokládá se, že současné podávání tenofovir-alafenamidu s jinými léčivými přípravky, které inhibují P-gp (např. kobicistat, ritonavir, cyklosporin), zvýší absorpci a plasmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu. Zda současné podávání tenofovir-alafenamidu a inhibitorů xanthinoxidázy (např. febuxostat) zvýší systémovou expozici tenofoviru není známo.

Tenofovir-alafenamid není *in vitro* inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. *In vivo* není inhibitorem CYP3A4. Tenofovir-alafenamid je *in vitro* substrátem OATP1B1 a OATP1B3. Distribuce tenofovir-alafenamidu v těle může být aktivitou OATP1B1 a OATP1B3 ovlivněna.

Tabulka interakcí

Předpokládané interakce mezi přípravkem Symtuza a potenciálními současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v Tabulce 1 dále a jsou založeny na studiích provedených se složkami přípravku Symtuza jako individuálními látkami nebo v kombinaci, nebo jde o potenciální interakce, ke kterým by mohlo dojít.

Klinická hodnocení interakcí komponent přípravku Symtuza byla provedena pouze u dospělých.

Interakční profil darunaviru závisí na tom, zda se používají ke zlepšení farmakokinetiky ritonavir nebo kobicistat; proto mohou být k používání darunaviru s dalšími léčivy poskytnuta různá doporučení. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku s obsahem darunaviru.

Níže uvedený seznam příkladů lékových interakcí nezahrnuje všechny a proto je nutné se seznámit s informacemi týkajícími se metabolismu, způsobů interakce, potenciálních rizik a specifických působení u každého z léčiv, které mají být podávány současně s přípravkem Symtuza.

Tabulka 1: Interakce mezi jednotlivými složkami přípravku Symtuza a dalšími léčivými přípravky		
INTERAKCE S DALŠÍMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY A DOPORUČENÍ DÁVKOVÁNÍ		
Příklady léčivých přípravků podle terapeutické oblasti	Interakce	Doporučení ohledně současného podávání
ANTAGONISTÉ ALFA ADRENORECEPTORŮ		
Alfuzozin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvýší koncentrace alfuzozinu (inhibice CYP3A4)	Současné užívání přípravku Symtuza s alfuzozinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvýší plasmatické koncentrace alfentanilu.	Současné užívání s přípravkem Symtuza může vyžadovat nižší dávku alfentanilu a vyžaduje sledování rizik dlouhodobého nebo pozdní respirační deprese.
ANTACIDA		
Hydroxid hlinitý/hořečnatý Uhličitán vápenatý	Na základě teoretických úvah se žádný mechanismus interakce neočekává.	Přípravek Symtuza a antacida lze užívat současně bez úpravy dávky.
ANTIANGINÓZA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Mexiletin Propafenon Lidokain (podávaný systémově)	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvýší plasmatické koncentrace těchto antiarytmik. (inhibice CYP3A)	Pokud se tato antiarytmika podávají současně s přípravkem Symtuza, je potřebná opatrnost a, pokud je k dispozici, doporučuje se sledování koncentrací. Současné podávání amiodaronu, dronedaronu, ivabradinu, chinidinu nebo ranolazinu a přípravku Symtuza je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Amiodaron Ivabradin Dronedaron Chinidin Ranolazin		
Digoxin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšuje plasmatické koncentrace digoxinu. (inhibice P-glykoproteinu)	Pacientům léčeným přípravkem Symtuza se zpočátku doporučuje podávat nejnižší možnou dávku digoxinu. Dávku digoxinu je nutno pečlivě titrovat, aby se dosáhlo požadovaného klinického účinku, přičemž se hodnotí celkový klinický stav subjektu.
ANTIBIOTIKA		
Klarithromycin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že klarithromycin zvýší plasmatické koncentrace darunaviru a/nebo kobicistatu. (inhibice CYP3A) Koncentrace klarithromycinu mohou být při současném podávání s DRV/COBI zvýšeny. (inhibice CYP3A)	Při kombinování klarithromycinu s přípravkem Symtuza je nutná opatrnost. U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutno si ohledně doporučené dávky přečíst souhrn údajů o přípravku s obsahem klarithromycinu.

ANTIKOAGULANCIA/ INHIBITORY AGREGACE TROMBOCYTŮ		
Apixaban Rivaroxaban	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že současné podávání přípravku Symtuza s těmito antikoagulancii může zvýšit koncentrace antikoagulancia. (inhibice CYP3A a/nebo P-glykoproteinu)	Současné podávání přípravku Symtuza s přímými perorálními antikoagulancii (DOAC), která jsou metabolizována CYP3A4 a transportována P-gp, se nedoporučuje, protože to může vést ke zvýšenému riziku krvácení.
Dabigatran-etexilát Edoxaban	Dabigatran-etexilát (150 mg): <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg jednorázová dávka:</u> AUC dabigatranu ↑ 164 % C _{max} dabigatranu ↑ 164 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně:</u> AUC dabigatranu ↑ 88 % C _{max} dabigatranu ↑ 99 %	Klinické sledování a snížení dávky je nutné, pokud se DOAC transportované P-gp, ale nemetabolizované CYP3A4, včetně dabigatran-etexilátu a edoxabanu, podává současně s přípravkem Symtuza.
Tikagrelor	Na základě teoretických úvah se očekává, že současné podávání DRV/COBI s tikagrelorem může zvýšit koncentrace tikagreloru. (inhibice CYP3A a/nebo P-glykoproteinu).	Současné podávání přípravku Symtuza s tikagrelorem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Klopidogrel	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že současné podávání přípravku Symtuza s klopidogrelem sníží plasmatické koncentrace aktivního metabolitu klopidogrelu, což může snižovat antiagregační aktivitu klopidogrelu.	Současné podávání přípravku Symtuza s klopidogrelem se nedoporučuje. Doporučuje se používání jiných antiagregancií, jež nejsou inhibicí ani indukcí CYP ovlivněna (např. prasugrel) (viz bod 4.3).
Warfarin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI může změnit plasmatické koncentrace warfarinu.	Pokud se warfarin podává současně s přípravkem Symtuza, doporučuje se sledování mezinárodního normalizovaného poměru (international normalised ratio - INR).
ANTIKONVULZIVA		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že tato antikonvulziva snižují plasmatické koncentrace darunaviru a/nebo kobicistatu a/nebo tenofovir-alafenamidu. (indukce CYP3A a/nebo P-gp).	Současné podávání přípravku Symtuza a těchto antikonvulziv je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Oxkarbazepin		Současné podávání přípravku Symtuza s oxkarbazepinem se nedoporučuje. Je nutno zvážit jiná antikonvulziva.
Klonazepam	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že přípravek Symtuza zvyšuje koncentrace klonazepamu. (inhibice CYP3A)	Pokud se přípravek Symtuza podává s klonazepamem, doporučuje se klinické sledování.
ANTIDEPRESIVA		
Rostlinné přípravky Třezalka tečkovaná	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že třezalka tečkovaná snižuje plasmatické koncentrace darunaviru a/nebo kobicistatu a/nebo tenofovir-alafenamidu. (indukce CYP3A a/nebo P-gp)	Současné podávání třezalky tečkované a přípravku Symtuza je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Paroxetin Sertralin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto antidepresiv. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A) Předchozí údaje s darunavirem potencionálním ritonavirem však ukázala snížení plasmatických koncentrací těchto antidepresiv (neznámý mechanismus); tento jev může být specifický pro ritonavir.	Pokud se tato antidepresiva mají užívat s přípravkem Symtuza, doporučuje se klinické sledování, přičemž může být potřebná úprava dávkování antidepresiva.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto antidepresiv. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace metforminu. (inhibice MATE1)	U pacientů, kteří užívají přípravek Symtuza, se doporučuje pečlivé klinické sledování a úprava dávky metforminu.
ANTIDIEMETIKA		
Domperidon	Nebylo studováno.	Současné podávání domperidonu s přípravkem Symtuza je kontraindikováno.
ANTIMYKOTIKA		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol Isavukonazol Posakonazol Vorikonazol	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto antimykotik, přičemž plasmatické koncentrace darunaviru, kobicistatu a/nebo tenofovir-alafenamidu mohou být těmito antimykotiky zvýšeny. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp) Koncentrace vorikonazolu se mohou zvýšit nebo snížit, pokud se podává současně s DRV/COBI.	Potřebná je opatrnost a doporučuje se klinické sledování. Pokud je současné podávání potřebné, nemá denní dávka itrakonazolu přesáhnout 200 mg. Vorikonazol se nemá kombinovat s přípravkem Symtuza, ledaže použití vorikonazolu je odůvodněno vyhodnocením poměru přínosů a rizik.
ANTIURATIKA		
Kolchicin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace kolchicinu. (inhibice CYP3A a/nebo P-glykoproteinu)	Pokud je u pacientů s normálními funkcemi ledvin nebo jater potřebná léčba přípravkem Symtuza, doporučuje se snížení dávky kolchicinu nebo přerušení léčby kolchicinem. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je kombinace colchicinu a přípravku Symtuza kontraindikována (viz bod 4.3).
ANTIMALARIKA		
Artemether/lumefantrin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace lumefantrinu. (inhibice CYP3A)	Přípravek Symtuza a artemether/lumefantrin lze používat bez úpravy dávek; nicméně s ohledem na zvýšení expozice lumefantrinu je nutno tuto kombinaci používat opatrně.

ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÁTKY		
Rifampicin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že rifampicin snižuje plasmatické koncentrace darunaviru a/nebo kobicistatu a/nebo tenofovir-alafenamidu. (indukce CYP3A a/nebo P-gp)	Kombinace rifampicinu a přípravku Symtuza je kontraindikována (viz bod 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že tyto antimykobakteriální látky snižují plasmatické koncentrace darunaviru a/nebo kobicistatu a/nebo tenofovir-alafenamidu. (indukce CYP3A a/nebo P-gp)	Současné podávání přípravku Symtuza s rifabutinem a rifapentinem se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace potřebná, je doporučená dávka rifabutinu 150 mg 3krát týdně ve stanovené dny (například pondělí-středa-pátek). Vzhledem k očekávanému zvýšení expozice rifabutinu je nutné zvýšené sledování nežádoucích účinků spojených s rifabutinem, včetně neutropenie a uveitidy. Další snížení dávky rifabutinu nebylo studováno. Je nutno mít na paměti, že dávka 150 mg dvakrát týdně nemusí poskytovat optimální expozici rifabutinu a může tedy vést k riziku rezistence na rifabutin a k selhání léčby. Je nutno mít na zřeteli oficiální doporučení ke správné léčbě tuberkulózy u pacientů infikovaných HIV. Toto doporučení se liší od doporučení pro darunavir potencovaný ritonavirem. Další podrobnosti najdete v souhrnu údajů o přípravku s obsahem darunaviru.
CYTOSTATIKA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto cytostatik. (inhibice CYP3A)	Koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být zvýšeny, pokud se podávají současně s přípravkem Symtuza, což vede k potenciálu ke zvýšení nežádoucích příhod obvykle spojených s těmito léčivými přípravky. Při kombinování některého z těchto antineoplastik s přípravkem Symtuza je nutná opatrnost.
Everolimus Irinotekan		Současné užívání everolimu nebo irinotekanu a přípravku Symtuza se nedoporučuje.

ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Perfenazin Risperidon Thioridazin Lurasidon Pimozid Kvetiapin Sertindol	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto neuroleptik. (inhibice CYP3A, CYP2D6 a/nebo P-gp)	Pokud se přípravek Symtuza podává s perfenazinem, risperidonom nebo thioridazinem, doporučuje se klinické sledování. U těchto neuroleptik je nutno při současném podávání s přípravkem Symtuza zvážit snížení dávky neuroleptika. Kombinace lurasidonu, pimozidu, kvetiapinu nebo sertindolu a přípravku Symtuza je kontraindikováno (viz bod 4.3).
BETA-BLOKÁTORY		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto betablokátorů. (inhibice CYP2D6)	Pokud se přípravek Symtuza podává s betablokátory, doporučuje se klinické sledování, přičemž je nutno zvážit nižší dávku betablokátoru.
BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto blokátorů vápníkového kanálu. (inhibice CYP3A)	Pokud se tato léčiva podávají současně s přípravkem Symtuza, doporučuje se klinické sledování.
KORTIKOSTEROIDY		
Kortikosteroidy primárně metabolizované prostřednictvím CYP3A (včetně betametasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu)	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto kortikosteroidů. (inhibice CYP3A)	Současné užívání přípravku Symtuza a kortikosteroidů (všechny cesty podání), které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A, může zvyšovat riziko vzniku systémových účinků kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současné užívání s kortikosteroidy metabolizovanými CYP3A se nedoporučuje, ledaže potenciální prospěch léčby pro pacienta převažuje nad rizikem a v takovém případě musí být pacienti pečlivě sledováni z důvodu systémových účinků kortikosteroidů. Alternativní kortikosteroidy, které jsou méně závislé na metabolismu CYP3A, např. beklometason, musí být zváženy, hlavně v případě dlouhodobého používání.
Dexamethason (podávaný systémově)	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že (systémově podávaný) dexamethason snižuje plasmatické koncentrace darunaviru a/nebo kobicistatu. (indukce CYP3A)	Při kombinování s přípravkem Symtuza se systémově podávaný dexamethason musí používat opatrně.

ANTAGONISTÉ ENDOTHELINOVÉHO RECEPTORU		
Bosentan	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že bosentan snižuje plasmatické koncentrace darunaviru a/nebo kobicistatu. (indukce CYP3A) Přípravek Symtuza zvyšuje plasmatické koncentrace bosentanu. (inhibice CYP3A)	Současné podávání přípravku Symtuza a bosentanu se nedoporučuje.
NÁMELOVÉ ALKALOIDY		
např. Dihydroergotamin Ergometrin Ergotamin Methylergometrin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI mohou zvyšovat expozice námelovým alkaloidům.	Současné podávání přípravku Symtuza a námelových alkaloidů je kontraindikováno (viz bod 4.3).
PŘÍMO PŮSOBÍCÍ ANTIVIROTIKA PROTI VIRU HEPATITIDY C (HCV)		
<i>Inhibitory NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že přípravek Symtuza může zvýšit expozici grazopreviru. (inhibice OATP1B a CYP3A)	Současné podávání přípravku Symtuza a elbasviru/grazopreviru je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základě teoretických úvah může DRV/COBI zvýšit expozici glekapreviru a pibrentasviru. (inhibice P-gp, BCRP a/nebo OATP1B1/3)	Nedoporučuje se současné podávání přípravku Symtuza s glekaprevirem/pibrentasvirem.
Daklatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Na základě teoretických úvah se žádná klinicky relevantní interakce nepředpokládá.	Přípravek Symtuza a sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir nebo daklatasvir lze používat současně bez úpravy dávky.
Rostlinné přípravky		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Na základě teoretických úvah může třezalka tečkovaná podstatně snížit expozici DRV/COBI (indukce CYP3A4) a TAF. (indukce P-gp)	Současné užívání přípravku Symtuza s těmito léčivými přípravky je kontraindikováno (viz bod 4.3).
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (10 mg jednou denně): AUC atorvastatinu ↑ 290 % C _{max} atorvastatinu ↑ 319 % C _{min} atorvastatinu ND Rosuvastatin (10 mg jednou denně): AUC rosuvastatinu ↑ 93 % C _{max} rosuvastatinu ↑ 277 % C _{min} rosuvastatinu ND	Současné užívání inhibitoru HMG CoA reductázy a přípravku Symtuza může zvyšovat plasmatické koncentrace hypolipidemika, což může vést k nežádoucím účinkům, jako je myopatie. Pokud je podávání inhibitorů HMG CoA reductázy a přípravku Symtuza žádoucí, doporučuje se zahájit nejnižší dávkou a za sledování bezpečnosti titrovat až do požadovaného klinického účinku.
Lovastatin Simvastatin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace fluvastatinu, pitavastatinu, pravastatinu, lovastatinu a simvastatinu. (inhibice CYP3A a/nebo transportu)	Současné užívání přípravku Symtuza s lovastatinem a simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

JINÁ LÉČIVA OVLIVŇUJÍCÍ HLADINU LIPIDŮ		
Lomitapid	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že přípravek Symtuza zvýší expozici lomitapidu, pokud se podává současně. (inhibice CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3)
ANTAGONISTÉ H₂-RECEPTORU		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Na základě teoretických úvah se žádná na mechanismu založená interakce nepředpokládá.	Přípravek Symtuza lze s antagonisty H ₂ -receptoru podávat bez úpravy dávek.
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto imunosupresiv. (inhibice CYP3A) Současné podávání cyklosporinu zvyšuje plasmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu. (inhibice P-gp)	Při současném podávání s přípravkem Symtuza se musí provádět monitorování koncentrací imunosupresiva. Současné užívání everolimu a přípravku Symtuza se nedoporučuje.
INHALAČNÍ BETA AGONISTÉ		
Salmeterol	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace salmeterolu. (inhibice CYP3A)	Současné užívání salmeterolu a přípravku Symtuza se nedoporučuje. Tato kombinace může vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních nežádoucích účinků salmeterolu, včetně prodloužení QT, palpitací a sinusové tachykardie.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA/LÉČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH		
Buprenorfin/naloxon	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI mohou zvyšovat plasmatické koncentrace buprenorfinu a/nebo norbuprenorfinu.	Při podávání současně s přípravkem Symtuza nemusí být úprava dávky buprenorfinu nutná, nicméně se doporučuje pečlivé klinické sledování známek opiatové toxicity.
Methadon	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI může zvyšovat plasmatické koncentrace methadonu. U darunaviru potencovaného ritonavirem byl pozorován malý pokles plasmatické koncentrace methadonu. Další podrobnosti najdete v souhrnu údajů o přípravku s obsahem darunaviru.	Při zahajování současného podávání s přípravkem Symtuza se žádná úprava dávky methadonu neočekává. Doporučuje se klinické sledování, protože udržovací léčbu může být potřeba u některých pacientů upravit.
Fentanyl Oxykodon Tramadol	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI mohou zvyšovat plasmatické koncentrace těchto analgetik. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Při současném podávání přípravku Symtuza s těmito analgetiky se doporučuje klinické sledování.

KONTRACEPTIVA NA BÁZI ESTROGENŮ		
Drospirenon ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednou denně)	AUC drospirenonu ↑ 58 % C _{max} drospirenonu ↑ 15 % C _{min} drospirenonu ND	Pokud se spolu s přípravkem Symtuza používají kontraceptiva založená na estrogenech, doporučují se alternativní nebo dodatečná antikoncepční opatření. Pacientky užívající estrogeny jako hormonální substituční terapii mají být klinicky sledovány s ohledem na známky deficitu estrogenů. Pokud se přípravek Symtuza podává současně s přípravkem obsahujícím drospirenon, doporučuje se vzhledem k možnému vzniku hyperkalemie klinické sledování.
Ethinylestradiol	AUC ethinylestradiolu ↓ 30% C _{max} ethinylestradiolu ↓ 14% C _{min} ethinylestradiolu ND	
Norethisteron	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI mohou změnit plasmatické koncentrace norethisteronu.	
ANTAGONISTÉ OPIOIDŮ		
Naloxegol	Nebylo studováno.	Současné podávání přípravku Symtuza a naloxegolu je kontraindikováno.
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY, TYP 5 (PDE-5)		
K léčbě erektilní dysfunkce Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto inhibitorů PDE-5. (inhibice CYP3A)	Při současném užívání inhibitorů PDE-5 k léčbě erektilní dysfunkce spolu s přípravkem Symtuza je nutná opatrnost. Pokud je současné užívání přípravku Symtuza se sildenafilem, vardenafilem nebo tadalafillem indikováno, doporučuje se sildenafil v jednorázové dávce nepřesahující 25 mg za 48 hodin, vardenafil v jednorázové dávce nepřesahující 2,5 mg za 72 hodin nebo tadalafil v jednorázové dávce nepřesahující 10 mg za 72 hodin. Kombinace avanafilu a přípravku Symtuza je kontraindikována (viz bod 4.3).
K léčbě plicní arteriální hypertenze Sildenafil Tadalafil	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto inhibitorů PDE-5. (inhibice CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze při současném podávání s přípravkem Symtuza nebyla stanovena. Je zde zvýšený potenciál k nežádoucím příhodám souvisejícím se sildenafilem (včetně poruch zraku, hypotenze, prodloužené erekce a synkopy). Proto je současné podávání přípravku Symtuza a sildenafilu, pokud se používá k léčbě plicní arteriální hypertenze, kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze s přípravkem Symtuza se nedoporučuje.

INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Na základě teoretických úvah se žádný mechanismus interakce nepředpokládá.	Přípravek Symtuza lze s inhibitory protonové pumpy podávat současně bez úprav dávek.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepát Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (podaný parenterálně) Zolpidem	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto sedativ/hypnotik. (inhibice CYP3A)	Při současném podávání přípravku Symtuza s těmito sedativi/hypnotiky se doporučuje klinické sledování, přičemž je nutno zvážit nižší dávku sedativa/hypnotika. Při současném podávání přípravku Symtuza a parenterálně podaného midazolamu je nutná opatrnost. Pokud se přípravek Symtuza podává současně s parenterálně podaným midazolamem, je nutno tak činit na jednotce intenzivní péče nebo na podobném oddělení, kde bude zajištěno pečlivé klinické sledování a odpovídající lékařská péče při respirační depresi a/nebo prodloužené sedaci. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména pokud se podává více než jen jednorázová dávka midazolamu.
Midazolam (podaný perorálně) Triazolam		Současné podávání perorálně podaného midazolamu nebo triazolamu a přípravku Symtuza je kontraindikováno (viz bod 4.3).
LÉČBA PŘEDČASNĚ EJAKULACE		
Dapoxetin	Nebylo studováno.	Současné podávání přípravku Symtuza s dapoxetinem je kontraindikováno.
UROLOGIKA		
Fesoterodin Solifenacin	Nebylo studováno.	Je třeba opatrnosti a sledování nežádoucích účinků fesoteridonu nebo solifenacinu. Možná bude nutné snížit dávku fesoteridonu nebo solifenacinu.

SEDATIVA/HYPNOTIKA

LÉČBA PŘEDČASNÉ EJAKULACE

UROLOGIKA

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

O používání přípravku Symtuza u těhotných žen neexistují žádné údaje nebo je k dispozici jen jejich omezené množství (méně než 300 ukončených těhotenství). Středně velký počet údajů o těhotných ženách (mezi 300 a 1 000 ukončených těhotenství) ukazuje, že darunavir, kobicistat ani tenofovir-alafenamid nemají žádné malformační účinky ani nevykazují fetální/neonatální toxicitu. Velký počet údajů o těhotných ženách (více než 1 000 exponovaných těhotenství) ukazuje, že emtricitabin není spojen s žádnými malformačními účinky ani fetální/neonatální toxicitou.

Studie na zvířatech neukazují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky darunaviru ani emtricitabinu s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Studie na zvířatech neukazují na přímé škodlivé účinky kobicistatu ani tenofovir-afafenamidu s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Léčba darunavirem/kobicistatem (dvě složky přípravku Symtuza) během těhotenství vede k nízké expozici darunaviru (viz bod 5.2), což může být spojeno se zvýšeným rizikem selhání léčby a ke zvýšenému riziku přenosu infekce HIV na dítě. Léčba přípravkem Symtuza se během těhotenství nemá zahajovat, a ženy, které během léčby přípravkem Symtuza otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.6).

Kojení

Emtricitabin se vylučuje do lidského mléka. Není známo, zda se do lidského mateřského mléka vylučuje darunavir, kobicistat, nebo tenofovir-afafenamid. Studie na zvířatech prokázaly, že darunavir, kobicistat a tenofovir se do mléka vylučují. Ve studiích na laboratorních potkanech bylo prokázáno vylučování darunaviru do mléka a vysoké hladiny (1 000 mg/kg/den) měly za následek toxické účinky na potomstvo.

Ženy užívající přípravek Symtuza mají být poučeny, aby nekojily z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby nekojily.

Fertilita

O účincích darunaviru, kobicistatu, emtricitabinu ani tenofovir-afafenamidu na fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje. U zvířat nebyl žádný vliv na páření ani fertilitu pozorován (viz bod 5.3). Na základě studií na zvířatech se žádné účinky přípravku Symtuza na reprodukci ani fertilitu nepředpokládají.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Symtuza má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni, že během léčby přípravkem Symtuza se mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Symtuza je založen na údajích z randomizovaného, dvojitého zaslepeného, komparativního klinického hodnocení fáze 2 GS-US-299-0102 (N= 103 u darunaviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-afafenamidu [D/C/F/TAF]), údaje ze 2 klinických hodnocení fáze 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N= 362 u D/C/F/TAF) a TMC114IFD3013 (EMERALD, N= 763 u D/C/F/TAF) a na všech dostupných údajích z klinických hodnocení a poregistračních údajích o jeho složkách. Jelikož přípravek Symtuza obsahuje darunavir, kobicistat, emtricitabin a tenofovir-afafenamid, lze očekávat nežádoucí účinky spojené s každou z jednotlivých složek.

Nejčastějšími (> 5 %) nežádoucími účinky hlášenými u dosud neléčených pacientů ve studiích fáze 2 (GS-US-299-0102) a fáze 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analýza v 96. týdnu) byly průjem (22,6 %), bolest hlavy (13,1%), vyrážka (12,7 %), nauzea (9,7 %), únava (8,0 %) a bolest břicha (5,8 %).

Nejčastějšími (> 5 %) nežádoucími účinky hlášenými u pacientů již léčených supresivní léčbou (studie EMERALD TMC114IFD3013, analýza v 96. týdnu) byly průjem (10,5 %), bolest hlavy (10,4 %), artralgie (7,7 %), bolest břicha (7,5 %), únava (5,9 %) a vyrážka (5,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů (SOC) a kategorie frekvence v tabulce 2. Kategorie frekvencí jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

Tabulka 2

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
časté	anemie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
časté	(léková) hypersenzitivita
méně časté	imunorestituční zánětlivý syndrom
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
časté	diabetes mellitus, anorexie, hypercholesterolemie, zvýšení hladiny lipoproteinu o nízké hustotě, hypertriacylglycerolemie, hyperlipidemie, dyslipidemie
méně časté	hyperglykemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
časté	abnormální sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
velmi časté	bolest hlavy
časté	závratě
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
velmi časté	průjem
časté	zvracení, nauzea, bolest břicha, abdominální distenze, dyspepsie, flatulence
méně časté	akutní pankreatitida, zvýšení hladiny pankreatických enzymů
<i>Poruchy jater žlučových cest</i>	
časté	zvýšení hladin jaterních enzymů
méně časté	akutní hepatitida ^a , cytolytická hepatitida ^a
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
velmi časté	vyrážka (včetně makulární, makulopapulární, papulární, erytematózní, svědivé vyrážky, generalizované vyrážky a alergické dermatitidy)
časté	pruritus, urtikarie
méně časté	angioedém
vzácné	léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky ^a , Stevensův-Johnsonův syndrom ^a
není známo	toxická epidermální nekrolýza ^a , akutní generalizovaná exantematózní pustulóza ^a

<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
časté	artralgie, myalgie
méně časté	osteonekróza
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
vzácné	krystalová nefropatie ^{a§}
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
méně časté	gynekomastie ^a
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
časté	astenie, únava
<i>Vyšetření</i>	
časté	zvýšení hladiny kreatininu v krvi

^a Další nežádoucí účinky, které byly pozorovány pouze s darunavirem/ritonavirem v jiných klinických hodnoceních nebo po registraci.

[§] Nežádoucí účinek zjištěný po uvedení přípravku na trh. Podle pokynu k souhrnu údajů o přípravku (revize 2, září 2009) byla frekvence tohoto nežádoucího účinku v období po uvedení přípravku na trh stanovena pomocí „pravidla tří“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka

Častým nežádoucím účinkem u pacientů léčených darunavirem je vyrážka. Vyrážka byla většinou mírná nebo středně závažná, často se objevovala během prvních čtyřech týdnů léčby a v jejím průběhu vymizela (viz bod 4.4). V klinických hodnoceních fáze 2/3 u dosud neléčených pacientů mělo 12,7 % (59/465) pacientů léčených přípravkem Symtuza vyrážku (většinou stupně 1); 1,5 % (7/465) pacientů v důsledku vyrážky léčbu vysadilo, z nich jeden kvůli vyrážce a hypersenzitivitě. Ve studii fáze 3 u pacientů již léčených supresivní léčbou (klinické hodnocení EMERALD TMC114IFD3013) mělo vyrážku 5,1 % (39/763) pacientů léčených přípravkem Symtuza (většinou stupně 1), žádný pacient kvůli vyrážce léčbu nevysadil.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít k nárůstu tělesné hmotnosti a zvýšení hladiny krevních lipidů a glukózy (viz bod 4.4).

V klinickém hodnocení přípravku Symtuza fáze 3 u dosud neléčených pacientů bylo ve 48. a 96. týdnu pozorováno zvýšení výchozích hodnot na lačno měřených lipidových parametrů celkového cholesterolu, přímého cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL) a cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL) a triacylglycerolů (viz tabulka 3). Medián zvýšení výchozích hodnot byl ve 48. týdnu vyšší ve skupině D/C/F/TAF v porovnání se skupinou DRV/kobicistat (COBI)+F/ tenofovir disoproxil-fumarát (TDF).

Tabulka 3

Lipidový parametr	Výchozí medián	Medián vzestupu výchozích hodnot		
		ve 48. týdnu D/C/F/TAF	ve 48. týdnu D/C + F/TDF	v 96. týdnu * D/C/F/TAF
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL cholesterol (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL cholesterol (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Triacylglyceroly (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 pro všechny 4 lipidové parametry při porovnávání D/C/F/TAF versus D/C + F/TDF ve 48. týdnu

* Po 48. týdnu nejsou k dispozici žádné srovnávací údaje

Muskuloskeletální abnormality

Při užívání inhibitorů HIV proteázy, zejména v kombinaci s NRTI, bylo hlášeno zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK), myalgie, myozitida a vzácně rhabdomyolýza.

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, zejména u pacientů s obecně uznávanými rizikovými faktory, pokročilou infekcí HIV nebo dlouhodobou expozicí CART. Frekvence tohoto jevu není známa (viz bod 4.4).

Imunorestituční zánětlivý syndrom

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunitní deficiencí se může v době CART objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Rovněž byly hlášeny autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do nástupu je však proměnlivější, přičemž tyto příhody se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Krvácení u pacientů s hemofilií

U pacientů s hemofilií léčených antiretrovirovými inhibitory proteázy existují hlášení zvýšeného spontánního krvácení (viz bod 4.4).

Snížení odhadované clearance kreatininu

Kobicistat zvyšuje hladinu sérového kreatininu, a to v důsledku inhibice tubulární sekrece kreatininu bez ovlivnění renálních glomerulárních funkcí, podle hodnocení například pomocí Cystatinu C (Cyst C) jako markeru filtrace.

V klinickém hodnocení přípravku Symtuza fáze 3 u dosud neléčených pacientů se zvýšení hladiny sérového kreatininu a poklesy $eGFR_{CG}$ objevily při první kontrole v průběhu léčby (2. týden) a po 96 týdnů zůstaly stabilní. Ve 48. týdnu byly změny výchozích hodnot menší u D/C/F/TAF, než u D/C+F/TDF. Medián změny $eGFR_{CG}$ byl -5,5 ml/min u D/C/F/TAF a -12,0 ml/min u D/C+F/TDF ($p < 0,001$). Pomocí Cyst C jako markeru filtrace byl medián změn odhadované rychlosti glomerulární filtrace vypočítaný pomocí vzorce CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI\ CystC}$) 4,0 ml/min/1,73 m², resp. 1,6 ml/min/1,73 m² ($p < 0,001$). V 96. týdnu byl u D/C/F/TAF medián změny $eGFR_{CG}$ -5,2 ml/min. Pomocí Cyst C jako markeru filtrace byl u D/C/F/TAF medián změny odhadované rychlosti glomerulární filtrace vypočítaný pomocí vzorce CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI\ CystC}$) ($n = 22$) +4,4 ml/min/1,73 m².

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku Symtuza nebyla u pediatrických pacientů hodnocena. Bezpečnost složek přípravku Symtuza však byla hodnocena v klinickém hodnocení TMC114-C230 ($N = 12$) u darunaviru s ritonavirem a GS-US-292-0106 ($N = 50$) u fixní kombinace obsahující elvitegravir, kobicistat, emtricitabin a tenofovir-alafenamid. Údaje z těchto klinických hodnocení ukázaly, že celkový bezpečnostní profil složek přípravku Symtuza u pediatrických pacientů ve věku 12 až < 18 let a s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělé populace (viz bod 5.1).

Další zvláštní populace

Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

O použití složek přípravku Symtuza u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C jsou k dispozici jen omezené informace.

Z 1 968 již léčených pacientů léčených darunavirem podávaným současně s ritonavirem 600/100 mg dvakrát denně bylo 236 pacientů současně infikováno virem hepatitidy B nebo C. U současně infikovaných pacientů bylo pravděpodobnější, že u nich budou výchozí hladiny aminotransferáz a zvýšení hladin aminotransferáz v průběhu léčby vyšší než u pacientů bez chronické virové hepatitidy. Bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem v tabletě s fixní kombinací dávek byla hodnocena u přibližně 70 pacientů koinfikovaných HIV/HBV, kteří byli současně léčeni pro infekci HIV v otevřeném klinickém hodnocení (GS-US-292-1249). Na základě těchto omezených zkušeností se bezpečnostní profil emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu u

pacientů koinfikovaných HIV/HBV jeví podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů infikovaných jen HIV-1 (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutním předávkováním přípravkem Symtuza u lidí jsou omezené. Pokud k předávkování dojde, musí být pacient sledován s ohledem na projevy toxicity (viz bod 4.8).

Specifické antidotum na předávkování přípravkem Symtuza neexistuje. Léčba předávkování přípravkem Symtuza sestává z obecných podpurných opatření, včetně sledování životních funkcí a pozorování klinického stavu pacienta.

Jelikož jsou darunavir a kobicistat silně vázány na plasmatické proteiny, není pravděpodobné, že by se daly významně odstranit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Emtricitabin hemodialýzou odstranit lze. Během 3hodinové dialýzy, pokud začne v průběhu 1,5 hodiny po podání emtricitabinu, se odstraní přibližně 30 % podaného emtricitabinu. Tenofovir se hemodialýzou odstraňuje účinně s extrakčním koeficientem přibližně 54 %. Zda lze emtricitabin nebo tenofovir odstranit peritoneální dialýzou, není známo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace, ATC kód: J05AR22

Mechanismus účinku

Darunavir je inhibitorem dimerizace a katalytické aktivity HIV-1 proteázy ($K_D 4,5 \times 10^{-12}M$). Selektivně inhibuje štěpení HIV kódovaných Gag-Pol polyproteinů v buňkách infikovaných virem, a tím brání tvorbě zralých infekčních virových částic.

Kobicistat je inhibitorem podrodiny CYP3A cytochromu P450. Inhibice metabolisme zprostředkované CYP3A pomocí kobicistatu zvyšuje systémovou expozici substrátům CYP3A, jako je darunavir, kde je biologická dostupnost omezená a biologický poločas je zkracován v důsledku metabolisme závislé na CYP3A.

Emtricitabin je nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI) a nukleosidový analog 2'-deoxycytidinu. Emtricitabin je fosforylován buněčnými enzymy na emtricitabin-trifosfát. Emtricitabin-trifosfát inhibuje replikaci HIV prostřednictvím inkorporace do virové DNA pomocí reverzní transkriptázy HIV, což vede k ukončení řetězce DNA.

Tenofovir-alafenamid je nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy (NtRTI) a fosfonoamidátové prolečivo tenofoviru (analog 2'-deoxyadenosin-monofosfátu). Tenofovir-alafenamid proniká do buněk a v důsledku zvýšené plasmatické stability a intracelulární aktivace hydrolýzou pomocí katepsinu A je tenofovir-alafenamid účinnější než tenofovir-disoproxil při koncentrování tenofoviru v mononukleárních buňkách periferní krve (PBMK) (zahrnujících lymfocyty a další cílové buňky HIV) a makrofázích. Intracelulární tenofovir je následně fosforylován na farmakologicky aktivní metabolit tenofovir-difosfát. Tenofovir-difosfát inhibuje replikaci HIV inkorporací do virové DNA působením reverzní transkriptázy HIV, což vede k ukončení řetězce DNA.

Antivirová aktivita *in vitro*

Darunavir, emtricitabin a tenofovir-alafenamid prokázaly ve studiích kombinací dvou léčiv na buněčné kultuře aditivní až synergické antivirové účinky.

Darunavir je účinný proti laboratorním kmenům a klinickým izolátům HIV-1 a laboratorním kmenům HIV-2 v akutně infikovaných T-buněčných liniích, mononukleárních buňkách lidské periferní krve a v lidských monocitech/makrofázích s mediánem hodnot EC_{50} v rozmezí od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivirový účinek proti širokému spektru primárních izolátů HIV-1 skupiny M (A, B, C, D, E, F, G) a skupiny O s hodnotami EC_{50} v rozmezí od < 0,1 do 4,3 nM. Tyto hodnoty EC_{50} jsou bezpečně pod 50 % koncentračního rozmezí buněčné toxicity, které je 87 μ M až > 100 μ M.

Kobicistat žádnou detekovatelnou aktivitu proti HIV-1 nemá, přičemž antivirové účinky darunaviru, emtricitabinu ani tenofoviru neantagonizuje.

Antivirová aktivita emtricitabinu proti laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, buněčné linii MAGI CCR5 a na PBMC. Hodnoty EC_{50} pro emtricitabin byly v rozmezí 0,0013 až 0,64 μ M. Emtricitabin vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu proti kladům HIV-1 A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 0,075 μ M) a proti HIV-2 vykazoval kmenově specifickou aktivitu (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 1,5 μ M).

Antivirová aktivita tenofovir-alafenamidu proti laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 podtypu B byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, PBMC, primárních monocitech/makrofázích a na CD4+-T lymfocytech. Hodnoty EC_{50} pro tenofovir-alafenamid byly v rozmezí 2,0 až 14,7 nM. Tenofovir-alafenamid vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu proti všem skupinám HIV-1 (M, N a O), včetně podtypů A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,10 až 12,0 nM) a proti HIV-2 vykazoval kmenově specifickou aktivitu (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,91 až 2,63 nM).

Rezistence

In vitro prováděná selekce k darunaviru rezistentního viru z divokého typu HIV-1 byla zdoluhavá (> 3 roky). Selektované viry nebyly schopny růst v přítomnosti darunaviru v koncentracích vyšších než 400 nM. Viry selektované za těchto podmínek a vykazující sníženou citlivost k darunaviru (rozmezí: 23 až 50násobek) nesly substituci 2 až 4 aminokyselin v genu proteázy. Snížená citlivost těchto virů k darunaviru ve vybraných experimentech nemohla být vznikem těchto mutací v proteáze vysvětlena.

In vivo byly mutace spojené s rezistencí k darunaviru (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L nebo M, T74P, L76V, I84V a L89V) v HIV-1 proteáze odvozeny z údajů z klinického hodnocení u pacientů již léčených ART, přičemž všichni z nich již byli léčeni inhibitorem proteázy.

Snížená citlivost na emtricitabin je spojena s mutacemi M184V/I v reverzní transkriptáze HIV-1.

Izoláty HIV-1 se sníženou citlivostí na tenofovir-alafenamid exprimují v reverzní transkriptáze HIV-1 mutací K65R; dále byla v reverzní transkriptáze HIV-1 přechodně pozorována mutace K70E. Izoláty HIV-1 s mutací K65R mají mírně sníženou citlivost na abakavir, emtricitabin, tenofovir a lamivudin.

Vznikající rezistence u dosud neléčených a virologicky suprimovaných pacientů infikovaných HIV-1
Za 96 týdnů léčby ve studiích fáze 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) u dosud neléčených pacientů a TMC114IFD3013 (EMERALD) u virologicky suprimovaných, již léčených pacientů bylo na vzorcích od pacientů s protokolem definovaným virologickým selháním (PDVF), kteří měli v době selhání nebo později RNA HIV-1 ≥ 400 kopií/ml, provedeno testování rezistence. Vznikající rezistence ve skupinách léčených přípravkem Symtuza je uvedena v tabulce 4. Nebyly pozorovány žádné mutace související s rezistencí k DRV, primárnímu PI ani TDF/TAF.

Tabulka 4: Vznikající rezistence ve studiích AMBER a EMERALD (96. týden)

Studie	Léčebná skupina	Subjekty, n	Subjekty s PDVF, n (%)	Subjekty s PDVF	Primární PI/DRV	TDF/TAF	FTC
				hodnocené na rezistenci, n (%)			
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
Celkem ve fázi 3	Symtuza	1 125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a Pozorováno ve 36. týdnu M184M/I/V, přinášející rezistenci k FTC. Tento subjekt nesl při screeningu mutaci K103N, což ukazuje na přenesenou rezistenci vůči NNRTI.

DRV = darunavir; FTC = emtricitabin; PDVF = protokolem definované virologické selhání; PI = inhibitor proteázy; RAM = mutace související s rezistencí; TDF = tenofovir-disoproxil- fumarát; TAF = tenofovir-alafenamid

Zkřížená rezistence u pacientů infikovaných HIV-1, dosud neléčených a virologicky suprimovaných
Virus rezistentní k emtricitabinu s mutací M184M/I/V byl zkříženě rezistentní k lamivudin, nicméně si uchoval citlivost na abakavir, stavudin, tenofovir a zidovudin.

Klinické údaje

Pacienti dosud neléčení léky proti HIV-1

Ve dvojitě zaslepeném klinickém hodnocení fáze 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) byli dosud neléčení pacienti randomizováni do skupiny léčené buď přípravkem Symtuza (N = 362) nebo kombinací fixní kombinace dávek darunaviru a kobicistatu a fixní kombinace dávek emtricitabinu a tenofovir-disoproxil-fumarátu (F/TDF) (N = 363) jednou denně. Virologická odpověď byla definována jako < 50 kopií/ml za využití algoritmu „Snapshot“ (viz tabulka 5).

Celkem 725 pacientů mělo medián věku 34 let (rozmezí 18 až 71), v 88,3 % byli muži, 83,2 % běloši, 11,1 % černoši, 1,5 % Asijci. Průměrná výchozí hodnota RNA HIV-1 byla 4,48 log₁₀ kopií/ml (SD = 0,61) a medián výchozích počtů buněk CD4+ byl 453 x 10⁶ buněk/l (rozmezí 38 až 1 456 x 10⁶ buněk/l).

Tabulka 5: Virologické výsledky v klinickém hodnocení AMBER ve 48. a 96. týdnu (FDA Snapshot)			
	48. týden		96. týden
	Symtuza n = 362	DRV/COBI +F/TDF n = 363	Symtuza N = 362
Virologická odpověď, %			
RNA HIV-1 <50 kopií/ml	91,4 %	88,4 %	85,1 %
Rozdíl v léčbě ^a	2,7 (95% CI: -1,6; 7,1)		
Virologické selhání^b	4,4 %	3,3 %	5,5 %
RNA HIV-1 ≥50 kopií/ml	2,5 %	2,5 %	1,7 %
Virologické selhání vedoucí k vysazení přípravku	0,3 %	0	1,4 % ^d
Hodnocené léčivo vysazeno z jiných důvodů, přičemž poslední dostupná hodnota RNA HIV-1 byla ≥50 kopií/ml	1,7 %	0,8 %	2,5 %
Virologické údaje nejsou k dispozici^c	4,1 %	8,3 %	9,4 %
Důvody			
Účast ve studii ukončena kvůli nežádoucímu účinku nebo úmrtí	2,2 %	4,4 %	2,2 %
Hodnocené léčivo vysazeno z jiných důvodů, přičemž poslední dostupná hodnota RNA HIV-1 byla < 50 kopií/ml	1,1 %	2,5 %	5,8 %
Chybějící údaje během studijního okna	0,8 %	1,4 %	1,4 %

Virologická odpověď (RNA HIV-1 <50 kopií/ml; analýza algoritmem Snapshot) podle podskupin, n/N (%)			
Věk			
<50 let	299/326 (91,7 %)	293/331 (88,5 %)	276/326 (84,7 %)
≥50 let	32/36 (88,9 %)	28/32 (87,5 %)	32/36 (88,9 %)
Pohlaví			
Mužské	292/318 (91,8 %)	289/322 (89,8 %)	270/318 (84,9 %)
Ženské	39/44 (88,6 %)	32/41 (78,0 %)	38/44 (86,4 %)
Rasa			
Černošská	34/40 (85,0 %)	34/40 (85,0 %)	28/40 (70,0 %)
Nečernošská	281/305 (92,1 %)	275/309 (89,0 %)	266/305 (87,2 %)
Výchozí virová nálož			
≤100 000 kopií/ml	278/303 (91,7 %)	265/293 (90,4 %)	260/303 (85,8 %)
>100 000 kopií/ml	53/59 (89,8 %)	56/70 (80,0 %)	48/59 (81,4 %)
Výchozí počty buněk CD4+			
<200 buněk/mm ³	16/22 (72,7 %)	25/29 (86,2 %)	16/22 (72,7 %)
≥200 buněk/mm ³	315/340 (92,6 %)	296/334 (88,6 %)	292/340 (85,9 %)
Průměrná hodnota změny výchozí hodnoty počtu buněk CD4+	188,7	173,8	228,8

^a Založeno na MH testu upraveného na stratum, kde stratifikačním faktorem jsou hladina RNA HIV-1 (≤100 000 nebo > 100 000 kopií/ml) a počet buněk CD4+ (< 200 nebo ≥200 buněk/μl).

^b Zahrnovalo subjekty, které měly ve studijním okně 48./96. týdne RNA HIV-1 ≥50 kopií/ml; subjekty, které předčasně přerušily léčbu v důsledku nepřítomnosti nebo ztráty účinnosti podle hodnocení zkoušejícího; subjekty, které přerušily léčbu z jiného důvodu, než je nežádoucí účinek, úmrtí nebo nepřítomnost nebo ztráta účinnosti a které v době vysazení měly hodnotu RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml.

^c Studijní okno 48. týdne: 295. až 378. den; studijní okno 96. týdne: 631. až 714. den

^d Pět subjektů bylo na základě vyhodnocení zkoušejícím (lékařovo rozhodnutí) ze studie vyřazeno z důvodů souvisejících s účinností, 3 z nich měly během léčby RNA HIV-1 <50 kopií/ml.

* Po 48. týdnu nebyly k dispozici žádné srovnávací údaje

Změny ve výsledcích měření hustoty kostních minerálů

V klinickém hodnocení fáze 3 TMC114FD2HTX3001 u dosud neléčených pacientů byl přípravek Symtuza ve srovnání s léčbou DRV/COBI+F/TDF spojen s žádnou nebo menší redukcí denzity kostního minerálu (BMD) měřeno pomocí analýzy DXA v celkovém proximálním femuru (metodou nejmenších čtverců stanovená průměrná procentuální změna: 0,17 % vs -2,69 %, $p < 0,001$) a v bederní páteři (metodou nejmenších čtverců stanovená průměrná procentuální změna: -0,68 % vs -2,38 %, $p = 0,004$) po 48 týdnech léčby. Po 96 týdnech léčby přípravkem Symtuza byly (95% interval spolehlivosti) procentuální změny výchozích hodnot BMD celkového proximálního femuru a páteře: -0,26 (-0,96; 0,45) %, respektive -0,93 (-1,82; -0,05) %.

Změny ve výsledcích měření renálních funkcí

V klinických hodnoceních u dosud neléčených pacientů byl přípravek Symtuza spojen s nižším vlivem na odhadovanou rychlost glomerulární filtrace pomocí Cockcroft-Gaultovy metody v porovnání s kontrolní skupinou (DRV/COBI+F/TDF).

Pacienti již léčení léky proti HIV-1

Klinické hodnocení fáze 3 TMC114IFD3013 (EMERALD) hodnotilo účinnost přípravku Symtuza u virologicky suprimovaných (RNA HIV-1 méně než 50 kopií/ml) pacientů infikovaných HIV-1. Pacienti byli virologicky suprimováni po dobu nejméně 2 měsíců a jejich virová nálož během roku před zařazením vzrostla nad 50 RNA HIV-1 kopií/ml maximálně jednou. Pacienti se mohli klinického hodnocení zúčastnit, pokud u nich dříve došlo k selhání při léčbě některým z režimů ARV neobsahujících darunavir. Pacienti neměli v anamnéze virologické selhání při léčbě režimem založeném na darunaviru, a pokud byly k dispozici historické genotypy, neměli žádné mutace související s rezistencí k darunaviru. Pacienti byli na stabilním režimu ARV (po dobu nejméně 6 měsíců), který sestával z potencovaného inhibitoru proteázy [buď darunaviru jednou denně nebo atazanaviru (oba potencované ritonavirem nebo kobicistatem), nebo lopinaviru s ritonavirem] kombinovaného s emtricitabinem a TDF. Buď přešli na přípravek Symtuza ($n = 763$) nebo pokračovali ve svém léčebném režimu ($n = 378$) (randomizováno v poměru 2:1).

Pacienti měli medián věku 46 let (rozmezí 19 až 78), v 82 % byli muži, 75,5 % běloši, 20,9 % černoši a 2,3 % Asijci. Medián výchozích hodnot počtu buněk CD4+ byl 628×10^6 buněk/mm³ (rozmezí 111 až $1\,921 \times 10^6$ buněk/mm³). Virologické výsledky ve studii EMERALD ve 48. a 96. týdnu jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Virologické výsledky ve 48. a 96. týdnu v klinickém hodnocení EMERALD			
	48. týden		96. týden *
	Symtuza n = 763	bPI+F/TDF n = 378	Symtuza n = 763
Kumulativní, protokolem definovaný virologický rebound fenomén ^a , %			
Míra protokolem definovaného rebound fenoménu	2,5 %	2,1 %	3,1 %
(95% CI) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Rozdíl v poměrech	0,4 (95% CI: -1,5; 2,2)		
Výsledek testování algoritmem FDA Snapshot			
RNA HIV-1 <50 kopií/ml	94,9 %	93,7 %	90,7 %
Virologické selhání ^c	0,8 %	0,5 %	1,2 %
Rozdíl v léčbě ^d	0,3 (95% CI: -0,7; 1,2)		
RNA HIV-1 ≥50 kopií/ml	0,5 %	0,5 %	0,7 % ^f
Virologické selhání – vedoucí k vysazení léčby	0	0	0
Virologické selhání – vysazeno z jiného důvodu, přičemž poslední dostupná hodnota RNA HIV-1 byla ≥50 kopií/ml	0,3 %	0	0,5 %
Žádná virologická data ^e	4,3 %	5,8 %	8,1 %
Důvod			
Účast ve studii ukončena kvůli nežádoucímu účinku nebo úmrtí	1,4 %	1,1 %	2,4 %
Účast ve studii ukončena z jiných důvodů	2,5 %	4,2 %	5,0 %
Chybějící údaje během studijního okna ^b , ale v průběhu klinického hodnocení	0,4 %	0,5 %	0,8 %
Kumulativní, protokolem definovaný virologický rebound fenomén podle podskupin, %			
Věk			
<50 let	13/507 (2,6 %)	7/252 (2,8 %)	18/507 (3,6 %)
≥50 let	6/256 (2,3 %)	1/126 (0,8 %)	6/256 (2,3 %)
Pohlaví			
Mužské	14/623 (2,2 %)	7/313 (2,2 %)	20/623 (3,2 %)
Ženské	5/140 (3,6 %)	1/65 (1,5 %)	4/140 (2,9 %)
Rasa			
Černošská	6/155 (3,9 %)	1/82 (1,2 %)	7/155 (4,5 %)
Nečernošská	13/597 (2,2 %)	7/293 (2,4 %)	17/597 (2,8 %)
Předchozí selhání 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 Dvakrát po sobě RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml nebo v případě přerušení léčby nebo ve 48./96. týdnu z jakéhokoli důvodu, (jednou) RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml od zahájení (zahrnuto)

^b Dvoustranný přesný Clopper-Pearsonův 95% CI

^c Zahnovalo subjekty, které v okénku 48./96. týdne měly ≥50 kopií/ml; subjekty, které předčasně přerušily léčbu v důsledku nepřítomnosti nebo ztráty účinnosti podle hodnocení zkoušejícího; subjekty, které přerušily léčbu z jiného důvodu, než je nežádoucí účinek, úmrtí nebo nepřítomnost nebo ztráta účinnosti a které v době vysazení měly hodnotu RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml.

^d Založeno na testu MH upravujícím na bPI v době screeningu (ATV s rtv nebo COBI, DRV s rtv nebo COBI, LPV s rtv)

^e Studijní okno 48. týdne: 295. až 378. den; studijní okno 96. týdne: 631. až 714. den

^f V 96. týdnu byly u těchto subjektů pozorovány následující hodnoty virové nálože: 54 kopií/ml, 78 kopií/ml, 111 kopií/ml, 152 kopií/ml a 210 kopií/ml.

* Po 48. týdnu nebyly k dispozici žádné srovnávací údaje

Pediatrická populace

Užívání přípravku Symtuza u dospívajících pacientů dosud neléčených ART ve věku od 12 let do < 18 let, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg je podpořeno dvěma klinickými hodnoceními u

pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 (TMC114-C230 a GS-US-292-0106). Více podrobností najdete v souhrnech údajů o přípravcích obsahujících darunavir a emtricitabin/ tenofovir-alafenamid.

Bylo provedeno otevřené klinické hodnocení fáze 2 (TMC114-C230), které hodnotilo farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost darunaviru s nízkými dávkami ritonaviru u 12 pediatrických pacientů infikovaných HIV ve věku 12 až méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří dosud ART nebyli léčeni. Tito pacienti dostávali darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně v kombinaci s dalšími antiretrovirovými látkami. Virologická odpověď byla definována jako virová nálož RNA HIV-1 v plasmě nejméně 1,0 log₁₀ v porovnání s výchozí hodnotou (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Virologické výsledky u dospívajících dosud neléčených ART ve 48. týdnu (algoritmus TLOVR)	
TMC114-C230	
Výsledky ve 48. týdnu	darunavir/ritonavir (n = 12)
RNA HIV-1 < 50 kopií/ml ^a	83,3 % (10)
Procentní medián změny výchozích hodnot CD4+	14
Průměrná hodnota změny výchozích hodnot počtu buněk CD4+ ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ pokles výchozích hodnot virové nálože v plasmě	100 %

^a Výpočty podle algoritmu TLOVR.

^b Pacient, který léčbu nedokončil se počítá jako selhání: pacienti, kteří skončili předčasně se počítají se změnou rovnou 0.

V klinickém hodnocení GS-US-292-0106 byla hodnocena účinnost, bezpečnost a farmakokinetika emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu v otevřené studii, kde se 50 dosud neléčeným dospívajícím infikovaným HIV-1 podával emtricitabin a tenofovir-alafenamid (10 mg) s elvitegravirem a kobicistatem jako tableta s fixní dávkou. Medián věku pacientů byl 15 let (rozmezí: 12 až 17), přičemž 56 % byly ženy, 12 % Asijci a 88 % černoši. Na začátku byl medián RNA HIV-1 v plasmě 4,7 log₁₀ kopií/ml, medián počtu buněk CD4+ byl 456 buněk/mm³ (rozmezí: 95 až 1 110) a medián CD4+ % byl 23 % (rozmezí: 7 až 45 %). Celkově mělo 22 % výchozí RNA HIV-1 v plasmě > 100 000 kopií/ml. Po 48 týdnech dosáhlo 92 % (46/50) RNA HIV-1 < 50 kopií/ml, což je podobné mírám odpovědi v klinických hodnoceních dosud neléčených dospělých infikovaných HIV-1. Průměrná hodnota vzestupu výchozích hodnot počtu buněk CD4+ za 48 týdnů byla 224 buněk/mm³. Do 48. týdne nebyla zjištěna žádná nová rezistence k E/C/F/TAF (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky klinických hodnocení s přípravkem Symtuza u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě infekce HIV (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnost všech složek přípravku Symtuza byla srovnatelná s biologickou dostupností při současném podávání darunaviru v dávce 800 mg, kobicistatu 150 mg a emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu 200/10 mg jako samostatných přípravků; bioekvivalence byla stanovena po podání jednorázové dávky zdravým subjektům v systém stavu (n = 96).

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost jedné 600mg dávky darunaviru samotného byla přibližně 37 % a za přítomnosti 100 mg ritonaviru dvakrát denně se zvýšila na přibližně 82 %. Absolutní biologická dostupnost emtricitabinu 200 mg v tobolce byla 93 %.

Všechny složky se po perorálním podání přípravku Symtuza zdravým subjektům rychle absorbovaly. Maximálních plasmatických koncentrací darunaviru, kobicistatu, emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu bylo dosaženo 4,00; 4,00; 2,00 resp. 1,50 hodiny po podání. Biologická dostupnost složek

přípravku Symtuza nebyla v porovnání s podáním tablety polykané celé při perorálním podání jako rozdělená tableta ovlivněna.

Expozice darunaviru a kobicistatu podaným ve formě přípravku Symtuza byla o 30 až 45 %, resp. o 16 až 29 % nižší, pokud se podávaly ve stavu nalačno v porovnání se stavem po jídle. U emtricitabinu byla ve stavu nalačno $C_{\max}$ 1,26krát vyšší, zatímco plocha pod křivkou průběhu koncentrace (AUC) byla ve stavu nalačno a v sytém stavu srovnatelná. U tenofovir-alafenamidu byla $C_{\max}$ 1,82krát vyšší ve stavu nalačno, zatímco AUC byla ve stavu nalačno o 20 % nižší až srovnatelná se stavem po jídle. Tablety přípravku Symtuza je nutno užívat s jídlem. Typ jídla nemá na expozici přípravku Symtuza vliv.

Distribuce

Darunavir

Darunavir je z přibližně 95 % vázán na plasmatické proteiny. Darunavir se váže hlavně na α_1 -kyselý glykoprotein.

Po intravenózním podání byl distribuční objem darunaviru samotného $88,1 \pm 59,0$ l (průměrná hodnota $\pm$ SD) a za přítomnosti ritonaviru v dávce 100 mg dvakrát denně se zvýšil na $131 \pm 49,9$ l (průměrná hodnota $\pm$ SD).

Kobicistat

Kobicistat se z 97 až 98 % váže na lidské plasmatické proteiny, přičemž průměrná hodnota poměru koncentrací v plasmě ke koncentracím v krvi byla přibližně 2.

Emtricitabin

In vitro byla vazba emtricitabinu na lidské plasmatické proteiny < 4 % a v rozmezí 0,02 až 200 $\mu\text{g/ml}$ byla na koncentraci nezávislá. Při maximálních plasmatických koncentracích byla průměrná hodnota poměru koncentrací v plasmě ke koncentracím léčiva v krvi přibližně 1,0 a průměrná hodnota poměru koncentrací ve spermatu ke koncentracím léčiva v plasmě byla přibližně 4,0.

Tenofovir-alafenamid

In vitro je vazba tenofoviru na lidské plasmatické proteiny $< 0,7$ % a v rozmezí 0,01 až 25 $\mu\text{g/ml}$ je na koncentraci nezávislá. *Ex vivo* vazba tenofovir-alafenamidu na lidské plasmatické proteiny ve vzorcích odebraných během klinických hodnocení byla přibližně 80 %.

Biotransformace

Darunavir

Pokusy *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy (HLM) naznačují, že darunavir je primárně metabolizován oxidací. Darunavir je extenzivně metabolizován jaterním systémem CYP, téměř výlučně izoenzymem CYP3A4. Klinická hodnocení s [^{14}C]-darunavirem u zdravých dobrovolníků prokázaly, že většina radioaktivity po jednorázové dávce 400/100 mg kombinace darunaviru s ritonavirem v plasmě pocházela z mateřské léčivé látky. U lidí byly identifikovány nejméně 3 oxidační metabolity; účinnost všech byla nejméně 10krát nižší než účinnost darunaviru proti divokému typu HIV.

Kobicistat

Kobicistat se metabolizuje oxidací zprostředkovanou CYP3A (hlavní) a CYP2D6 (vedlejší) a nepodstupuje glukuronidaci. Po perorálním podání [^{14}C]-kobicistatu bylo 99 % cirkulující radioaktivity v plasmě zjištěno u nezměněného kobicistatu. Nízké hladiny metabolitů se pozorují v moči a stolici a k aktivitě kobicistatu inhibující CYP3A nepřispívají.

Emtricitabin

Studie *in vitro* naznačují, že emtricitabin není inhibitorem lidských enzymů systému CYP. Po podání [^{14}C]-emtricitabinu byla celá dávka emtricitabinu zachycena v moči (přibližně 86 %) a stolici (přibližně 14 %). Třináct procent dávky bylo v moči zachyceno jako tři domnělé metabolity. Biotransformace emtricitabinu zahrnuje oxidaci thiolové skupiny za vzniku 3'-sulfoxidových

diastereomerů (přibližně 9 % dávky) a konjugaci s kyselinou glukuronovou za vzniku 2'-O-glukuronidu (přibližně 4 % dávky). Žádné další metabolity nebylo možno zjistit.

Tenofovir-alafenamid

U lidí je hlavní cestou eliminace tenofovir-alafenamidu metabolizace, která se týká > 80 % perorální dávky. Studie *in vitro* prokázaly, že tenofovir-alafenamid se metabolizuje na tenofovir (hlavní metabolit) kathepsinem A v PBMC (včetně lymfocytů a dalších cílových buňkách HIV) a makrofázích; a karboxylesterázou-1 v hepatocytech. *In vivo* se tenofovir-alafenamid hydrolyzuje uvnitř buněk za vzniku tenofoviru (hlavní metabolit), který se fosforyluje na aktivní metabolit tenofovir-difosfát.

In vitro se tenofovir-alafenamid nemetabolizuje prostřednictvím CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Tenofovir-alafenamid se prostřednictvím CYP3A4 metabolizuje minimálně. Při současném podávání se středně silným induktorem CYP3A efavirenzem jako sondou nebyla expozice tenofovir-alafenamidu významně ovlivněna. Po podání tenofovir-alafenamidu vykázala [¹⁴C]-radioaktivita v plasmě během několika prvních hodin na čase závislý profil s tenofovir-alafenamidem jako převažujícím druhem sloučeniny a ve zbývajícím čase s kyselinou močovou.

Eliminace

Darunavir

Po podání kombinace [¹⁴C]-darunaviru s ritonavirem v dávce 400/100 mg bylo přibližně 79,5 % podané dávky [¹⁴C]-darunaviru nalezeno ve stolici a 13,9 % v moči. Z podané dávky bylo v nezměněné formě ¹⁴C-darunaviru nalezeno 41,2 % ve stolici a 7,7 % v moči.

Clearance po intravenózním podání samotného darunaviru (150 mg) činila 32,8 l/hod a v přítomnosti nízké dávky ritonaviru 5,9 l/hod. Medián terminálního plasmatického poločasu darunaviru po podání přípravku Symtuza je 5,5 hodiny.

Kobicistat

Po perorálním podání [¹⁴C]-kobicistatu bylo 86 % dávky zachyceno ve stolici a 8,2 % v moči. Medián terminálního plasmatického poločasu kobicistatu po podání přípravku Symtuza je 3,6 hodiny.

Emtricitabin

Emtricitabin je primárně vylučován ledvinami, přičemž celá dávka se objeví částečně v moči (přibližně 86 %) a částečně ve stolici (přibližně 14 %). Třináct procent dávky emtricitabinu se objevilo v moči jako tři metabolity. Průměrná systémová clearance emtricitabinu dosahovala 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Po perorálním podání přípravku Symtuza je medián terminálního poločasu eliminace emtricitabinu 17,2 hodiny.

Tenofovir-alafenamid

Tenofovir-alafenamid se eliminuje hlavně po metabolizaci na tenofovir. Medián terminálního eliminačního poločasu tenofovir-alafenamidu byl 0,3 hodiny, pokud se podával jako přípravek Symtuza. Tenofovir se z těla eliminuje ledvinami jak glomerulární filtrací, tak aktivní tubulární sekrecí. Tenofovir má medián plasmatického poločasu přibližně 32 hodin. Renální exkrece intaktního tenofovir-alafenamidu je vedlejší cestou, přičemž takto se do moči vyloučí méně než 1 % dávky. Farmakologicky aktivní metabolit, tenofovir-difosfát, má v PBMC poločas 150 až 180 hodin.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika přípravku Symtuza nebyla u pediatrických pacientů hodnocena. Existují však farmakokinetické údaje pro jednotlivé složky přípravku Symtuza, které naznačují, že dávky 800 mg darunaviru, 150 mg kobicistatu, 200 mg emtricitabinu a 10 mg tenofovir-alafenamidu vedou u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, k podobným expozicím.

Starší pacienti

Ohledně přípravku Symtuza a jeho jednotlivých složek jsou u starších pacientů (věk ≥65 let) k dispozici jen omezené farmakokinetické informace.

Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HIV prokázala, že farmakokinetika darunaviru není ve věkovém rozmezí (18 až 75 let) hodnoceném u pacientů infikovaných HIV (N = 12, věk ≥ 65 let) výrazně odlišná (viz bod 4.4).

Ohledně kobicistatu, emtricitabinu ani tenofovir-alafenamidu nebyly ve farmakokinetice v důsledku věku ve věkovém rozmezí ≤ 65 let zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly.

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza prokázala u žen infikovaných HIV-1 v porovnání s muži mírně vyšší expozici darunaviru (16,8 %). Tento rozdíl není klinicky relevantní.

Ohledně kobicistatu, emtricitabinu ani tenofovir-alafenamidu nebyly v důsledku pohlaví zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Symtuza nebyl u pacientů s poruchou funkce ledvin hodnocen. Existují farmakokinetické údaje k (jednotlivým) složkám přípravku Symtuza.

Darunavir

Výsledky bilanční studie kombinace [^{14}C]-darunaviru s ritonavirem prokázaly, že přibližně 7,7 % podané dávky darunaviru je vyloučeno močí v nezměněné formě.

I když darunavir nebyl u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin studován, populační farmakokinetická analýza prokázala, že farmakokinetika darunaviru nebyla u pacientů infikovaných HIV se středně těžkou poruchou funkce ledvin významně ovlivněna (eGFR_{CG} mezi 30 a 60 ml/min, N = 20) (viz body 4.2 a 4.4).

Kobicistat

U subjektů neinfikovaných HIV-1 s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR_{CG} pod 30 ml/min) byla provedena farmakokinetická studie kobicistatu. Mezi subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin a zdravými subjekty nebyly ve farmakokinetice kobicistatu pozorovány žádné významné rozdíly, což odpovídá nízké renální clearance kobicistatu.

Emtricitabin

Průměrná hodnota systémové expozice emtricitabinu byla u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR_{CG} < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) vyšší, než u subjektů s normální funkcí ledvin (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$).

Tenofovir-alafenamid

Ve studiích tenofovir-alafenamidu nebyly mezi zdravými subjekty a pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR_{CG} > 15, ale < 30 ml/min) pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice tenofovir-alafenamidu nebo tenofoviru. Ohledně tenofovir-alafenamidu u pacientů s eGFR_{CG} < 15 ml/min nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

Porucha funkce jater

Přípravek Symtuza nebyl u pacientů s poruchou funkce jater hodnocen. Existují farmakokinetické údaje k (jednotlivým) složkám přípravku Symtuza.

Darunavir

Darunavir je převážně metabolizován a eliminován játry. Ve studii s opakovaným podáním darunaviru/ritonaviru (600/100 mg) dvakrát denně bylo prokázáno, že celkové plasmatické koncentrace darunaviru u subjektů s lehkou (Child-Pughova třída A, n = 8) a středně těžkou (Child-Pughova třída B, n = 8) poruchou funkce jater byly srovnatelné s koncentracemi u zdravých subjektů. Koncentrace volného darunaviru byly však o přibližně 55 % (Child-Pughova třída A) a 100 % (Child-Pughova třída B) vyšší. Klinický význam tohoto zvýšení není znám. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku darunaviru nebyl studován (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Kobicistat

Kobicistat se metabolizuje hlavně v játrech. U subjektů neinfikovaných HIV-1 se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B) byla provedena studie farmakokinetiky kobicistatu. Mezi subjekty se středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými subjekty nebyly žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice kobicistatu pozorovány. Vliv těžké poruchy funkce jater (Child-Pughova třída C) na farmakokinetiku kobicistatu nebyl studován.

Emtricitabin

Farmakokinetika emtricitabinu nebyla u pacientů s poruchou funkce jater studována; nicméně emtricitabin není jaterními enzymy významně metabolizován, takže by vliv poruchy funkce jater měl být omezený.

Tenofovir-alafenamid

Klinicky relevantní změny ve farmakokinetice tenofoviru u pacientů s poruchou funkce jater nebyly u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater pozorovány. Vliv těžké poruchy funkce jater (Child-Pughova třída C) na farmakokinetiku tenofovir-alafenamidu nebyl studován.

Koinfekce virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

Z klinických hodnocení není dostatek farmakokinetických údajů, aby bylo možno stanovit vliv infekce virem hepatitidy B a/nebo C na farmakokinetiku darunaviru, kobicistatu, emtricitabinu nebo tenofovir-alafenamidu (viz body 4.4 a 4.8).

Těhotenství a období po porodu

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg jednou denně během těhotenství vede k nízké expozici darunaviru (viz tabulka 8). U žen, které darunavir/kobicistat dostávaly během druhého trimestru těhotenství, byly v porovnání se stavem po porodu průměrné intraindividuální hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru o 49 %, 56 %, respektive o 92 % nižší; během třetího trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru nižší o 37 %,

50 %, respektive o 89 %. Nenavázaná frakce byla rovněž podstatně snížena, včetně přibližně 90 % snížení hladin C_{min} . Hlavní příčina těchto nízkých expozic spočívá ve výrazném snížení expozice kobicistatu v důsledku enzymové indukce související s těhotenstvím (viz dále).

Tabulka 8

Farmakokinetická data celkového darunaviru po podání darunaviru/kobicistatu v dávce 800/150 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého a třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství n = 7	Třetí trimestr těhotenství n = 6	Období po porodu (6-12 týdnů) n = 6
C_{max} , ng/mL	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Expozice kobicistatu byla v těhotenství nižší, potenciálně vedoucí k suboptimální potenciaci darunaviru. Během druhého trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu o 50 %, 63 %, respektive o 83 % nižší. Během třetího trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu nižší o 27 %, 49 %, respektive o 83 %.

Pro emtricitabin a tenofovir-alafenamid během těhotenství nejsou k dispozici žádná farmakokinetická data.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Darunavir

Neklinické údaje o darunaviru založené na konvenčních studiích bezpečnostní farmakologie, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a karcinogenního potenciálu žádné zvláštní riziko pro člověka neodhalily. Darunavir nemá žádný vliv na fertilitu nebo časný embryonální vývoj, přičemž DRV žádný teratogenní potenciál nevykazuje, a to při expozičních hladinách ležících pod expozičními hladinami při doporučených dávkách u lidí.

U juvenilních potkanů, kterým se podával darunavir do 23. až 26. dne (ekvivalent méně než 2 let věku u lidí), byla pozorována zvýšená mortalita u některých zvířat s křečemi. Tato zjištění byla přisuzována nezralosti jaterních enzymů a hematoencefalické bariéry. Vzhledem k nejasnostem týkajícím se rychlosti vývoje hematoencefalické bariéry a jaterních enzymů u lidí by se přípravek Symtuza neměl u pediatrických pacientů mladších 3 let věku používat.

Kobicistat

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity žádné zvláštní riziko pro člověka neodhalily. Ve studiích vývojové toxicity u potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. U potkanů se vyskytly změny osifikace páteře a hrudní kosti u plodů v dávce, která vedla k významné mateřské toxicitě.

Studie *ex vivo* u králíků a *in vivo* u psů nasvědčují, že kobicistat má nízký potenciál k prodlužování intervalu QT, přičemž může mírně prodlužovat interval PR a snižovat funkci levé srdeční komory při průměrných hodnotách koncentrací nejméně 10krát převyšujících expozici, k níž dochází u lidí při doporučené dávce 150 mg denně.

Dlouhodobá studie kancerogenity kobicistatu u potkanů odhalila tumorigenní potenciál specifický pro tento druh, který není pro lidi považován za relevantní. Dlouhodobá studie kancerogenity u myši neprokázala žádný karcinogenní potenciál.

Emtricitabin

Neklinické údaje o emtricitabinu založené na konvenčních studiích bezpečnostní farmakologie, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, karcinogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity žádné zvláštní riziko pro člověka neodhalily.

U myši a potkanů vykázal emtricitabin nízký karcinogenní potenciál.

Tenofovir-alafenamid

Neklinické studie s tenofovir-alafenamidem u potkanů a psů odhalily, že primárními cílovými orgány toxicity jsou kosti a ledviny. Kostní toxicita byla pozorována jako snížená kostní minerální denzita u potkanů a psů při expozicích tenofovirem minimálně čtyřikrát vyšších, než jaké jsou očekávány po podání přípravku Symtuza. Minimální infiltrace histiocytů byla přítomna v oku psů, kterým byl podáván tenofovir-alafenamid a tenofovir v dávkách přibližně 15krát, resp. 40krát vyšších, než jsou dávky očekávané po podání přípravku Symtuza.

V konvenčních testech genotoxicity nevykazoval tenofovir-alafenamid mutagenní ani klastogenní účinky.

Protože expozice tenofovirem u potkanů a myši po podání tenofovir-alafenamidu je oproti tenofovir-disoproxilů nižší, byly studie kancerogenity a perinatální a postnatální studie u potkanů provedeny pouze s tenofovir-disoproxiem. V konvenčních studiích karcinogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity nebylo pro člověka zjištěno žádné zvláštní riziko. Studie reprodukční toxicity s potkany a králíky neprokázaly vliv na páření, fertilitu, březost nebo na parametry plodu. Ve studii perinatální a postnatální toxicity však tenofovir-disoproxil při dávkách toxických pro matku snižoval index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy

Magnesium-stearát

Mikrokrystalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

Makrogol 4000

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Mastek

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření: 6 týdnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu s vysoušedlem uvnitř lahvičky, aby byly tablety chráněny před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce. Tablety mohou být uchovávány mimo původní obal po dobu až 7 dní a pokud nejsou použity, mají být po tomto období zlikvidovány. Tablety, které jsou uchovávány mimo původní obal, se nemají ukládat zpět do obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s vysoušedlem silikagelem (obsaženým v samostatném sáčku nebo nádobce) opatřená polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem s indukční těsnicí vložkou.

Jedna lahvička obsahuje 30 tablet.

Velikost balení je jedna lahvička nebo tři lahvičky v krabičce.

Všechna balení nemusí být na trhu dostupná.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1225/001 - 30 potahovaných tablet

EU/1/17/1225/002 - 90 potahovaných tablet (3 x 30)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. září 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 24. května 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg potahované tablety
darunavirum/cobicistatium/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 800 mg (jako darunavirum ethanolicum), cobicistatium 150 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovirum alafenamidum 10 mg (jako tenofoviri alafenamidi fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet (3 lahvičky každá obsahující 30 tablet)

Lahvičky nesmí být dodávány samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Neužívejte po 6 týdnech od prvního otevření lahvičky.

Datum otevření: _____

Datum likvidace: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce. Uchovávání mimo původní obal je přípustné po dobu až 7 dní.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVÉ PÍSMU**

symtuza

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablety
darunavirum/cobicistatium/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 800 mg (jako darunavirum ethanolicum), cobicistatium 150 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovirum alafenamidum 10 mg (jako tenofoviri alafenamidi fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 tablet
90 potahovaných tablet (3 lahvičky každá obsahující 30 tablet)
Lahvičky nesmí být dodávány samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce. Uchovávání mimo původní obal je přípustné po dobu až 7 dní.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg potahované tablety
darunavirum/cobicistatium/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Symtuza a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Symtuza užívat
3. Jak se přípravek Symtuza užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Symtuza uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Symtuza a k čemu se používá

Přípravek Symtuza je antiretrovirový lék používaný k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1). Používá se u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg. Přípravek Symtuza obsahuje čtyři léčivé látky:

- darunavir, lék proti HIV, známý jako inhibitor proteázy
- kobicistat, látka zesilující účinky darunaviru
- emtricitabin, lék proti HIV, známý jako nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy
- tenofovir-alafenamid, lék proti HIV, známý jako nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy

Přípravek Symtuza snižuje množství HIV-1 v těle, a tím zlepší Váš imunitní systém (přirozenou obranyschopnost) a sníží riziko vzniku nemocí spojených s infekcí HIV, nicméně přípravek Symtuza infekci HIV nevyléčí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Symtuza užívat

Neužívejte přípravek Symtuza

- jestliže jste **alergický(á)** na darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir-alafenamid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud máte **závažné problémy s játry**. Pokud si nejste jistý(á) ohledně závažnosti své jaterní choroby, zeptejte se svého lékaře. Může být potřeba provést další testy.

Informujte svého lékaře o **všech** lécích, které užíváte, včetně léků užívaných ústy, podávaných inhalací, injekcí nebo aplikovaných na kůži.

Přípravek Symtuza nekombinujte s žádným z následujících léků

Pokud některý z nich užíváte, požádejte svého lékaře, aby jej změnil na jiný.

Léčivá látka	K čemu se lék užívá
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Amiodaron, dronedaron, ivabradin, chinidin nebo ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních poruch (např. abnormálního srdečního rytmu)
<i>Karbamazepin, fenobarbital a fenytoin</i>	k předcházení záchvatů křečí
<i>Kolchicin</i> (pokud máte problémy s ledvinami/játry)	k léčbě dny
<i>Kombinovaný přípravek obsahující lopinavir/ritonavir</i>	k léčbě infekce HIV
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, jako je tuberkulóza
<i>Pimozid, lurasidon, kvetiapin nebo sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy</i> , jako je <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> a <i>methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)</i>	rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce hepatitidou C
<i>Lovastatin, simvastatin a lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Triazolam nebo midazolam</i> (užívaný ústy)	napomáhá usnout a/nebo uvolnit úzkost
<i>Sildenafil</i>	k léčbě srdeční a plicní poruchy nazývané plicní arteriální hypertenze. Sildenafil má i jiná použití. Viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Symtuza“.
<i>Avanafil</i>	k léčbě poruch erekce
<i>Tikagrelor</i>	napomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů, kteří prodělali infarkt myokardu
<i>Naloxegol</i>	k léčbě zácpy vyvolané opioidy
<i>Dapoxetine</i>	k léčbě předčasné ejakulace
<i>Domperidon</i>	k léčbě pocitu na zvracení a zvracení

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Symtuza se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

U osob užívajících přípravek Symtuza se stále mohou objevit infekce nebo jiná onemocnění spojená s infekcí HIV. Svého lékaře musíte navštěvovat pravidelně.

U osob užívajících přípravek Symtuza se může vyvinout vyrážka. Zřídka může vyrážka být závažná nebo potenciálně život ohrožující. Pokud se u Vás vyvine vyrážka, vždy se prosím obraťte na svého lékaře.

Při dlouhodobém užívání přípravku Symtuza se mohou objevit problémy s ledvinami.

Předtím, než začnete přípravek Symtuza užívat, se poraďte se svým lékařem. Pokud se Vás některá z následujících záležitostí týká, ihned to sdělte svému lékaři.

- Pokud jste měl(a) **problémy s játry**, včetně infekce virem hepatitidy B nebo C. Lékař posoudí závažnost Vašeho jaterního onemocnění a poté rozhodne, zda můžete přípravek užívat.
- Pokud máte **hepatitidu B**, mohou se po ukončení léčby přípravkem Symtuza problémy s játry zhoršit. Je důležité, abyste přípravek Symtuza nepřestával(a) užívat bez předchozí rady s lékařem.
- Pokud jste měl(a) před léčbou nebo v průběhu léčby **onemocnění ledvin** nebo pokud Vaše testy ukázaly na **problémy s ledvinami**. Před zahájením a během léčby přípravkem Symtuza Vám může lékař nechat udělat krevní testy, aby vyhodnotil funkci Vašich ledvin. Váš lékař uváží, zda je přípravek Symtuza pro Vás vhodným lékem.
- Pokud máte **cukrovku**. Přípravek Symtuza by mohl zvýšit hladiny cukru v krvi.
- Pokud zaznamenáte jakékoli **příznaky infekce** (např. zduřelé uzliny a horečku). U některých pacientů s pokročilou infekcí HIV, kteří měli neobvyklé infekce v důsledku oslabeného

imunitního systému (oportunní infekce), se mohou brzy po zahájení léčby HIV objevit známky a příznaky zánětu. Má se za to, že tyto příznaky jsou následkem zlepšení imunitní odpovědi těla, což mu umožňuje bojovat s infekcemi, které mohou být přítomny bez zjevných příznaků.

- Pokud zaznamenáte příznaky jako svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, ihned to prosím sdělte svému lékaři. Vedle oportunních infekcí se po nasazení léků k léčbě infekce HIV mohou rovněž objevit **autoimunitní poruchy** (stav, kdy imunitní systém napadá zdravé tkáně), a to v důsledku zlepšení imunitní odpovědi těla. Autoimunitní poruchy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.
- Pokud trpíte **hemofilií**. Přípravek Symtuza by mohl zvýšit riziko krvácení.
- Pokud jste **alergický(á) na sulfonamidy** (např. používané k léčbě některých infekcí).
- Pokud zaznamenáte jakékoli **problémy se svaly nebo kostmi**. U některých pacientů užívajících kombinovanou antiretrovirovou terapii se může vyvinout onemocnění kostí nazývané osteonekróza (poškození kostí způsobené ztrátou krevního zásobování kosti). Toto onemocnění může být pravděpodobnější při dlouhodobé léčbě HIV, závažnějším poškození imunitního systému, nadměrné nebo konzumaci alkoholu nebo léků nazývaných kortikosteroidy. Známkami osteonekrózy jsou ztuhlost a bolesti kloubů (zvláště kyčelních, kolenních a ramenních) a pohybové potíže. Pokud některý z těchto příznaků zaznamenáte, sdělte to prosím svému lékaři.

Starší pacienti

Přípravek Symtuza byl použit pouze u omezeného počtu pacientů ve věku 65 let a starších. Pokud do této věkové skupiny patříte, obraťte se prosím se svým lékařem, zda přípravek Symtuza můžete užívat.

Děti a dospívající

Přípravek Symtuza není určen pro děti mladší než 12 let nebo s tělesnou hmotností méně než 40 kg, protože u dětí mladších 12 let nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Symtuza

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a) nebo které můžete užívat.

Existují určité léky, které s přípravkem Symtuza **kombinovat nesmíte**. Tyto léčivé přípravky jsou uvedeny v bodě „**Přípravek Symtuza nekombinujte s žádným z následujících léků**“.

Přípravek Symtuza se nesmí užívat s jiným antivirovým lékem, který obsahuje látku posilující účinek antivirotik nebo jiné antiretrovirové léčivo, které vyžaduje posílení. V některých případech může být potřeba dávku jiných léků změnit. Proto svého lékaře vždy informujte o tom, že užíváte další léky proti HIV a pečlivě dodržujte jeho pokyny o tom, které léky lze kombinovat.

Rovněž neužívejte přípravek Symtuza s léky, které obsahují tenofovir-disoproxil (např. ve formě fumarátu, fosfátu nebo sukcínátu), lamivudin nebo adefovir-dipivoxil nebo léky, které vyžadují posílení ritonavirem nebo kobicistatem.

Účinky přípravku Symtuza by mohly být sníženy, pokud užíváte některý z následujících přípravků. Svého lékaře informujte, pokud užíváte:

- *Bosentan* (k léčbě vysokého krevního tlaku v plicním oběhu)
- *Dexamethason* (podaný injekčně) (kortikosteroid)
- *Rifapentin, rifabutin* (k léčbě bakteriálních infekcí)
- *Oxkarbazepin* (k prevenci záchvatů křečí).

Účinky některých jiných léků mohou být ovlivněny, pokud užíváte přípravek Symtuza a Váš lékař může požadovat některé další krevní testy. Informujte lékaře, jestliže užíváte:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, felodipin, flekainid, mexiletin, nikardipin, nifedipin, propafenon, lidokain, verapamil* (na onemocnění srdce), protože léčebné nebo nežádoucí účinky těchto léčiv by mohly být zesíleny.
- *Bosentan* (k léčbě vysokého krevního tlaku v plicním oběhu)

- *Apixaban, dabigatran-etexilát, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, klopidoogrel* (ke snížení srážlivosti krve), protože jejich léčebné nebo nežádoucí účinky by mohly být změněny.
- *Klonazepam* (k prevenci záchvatů křečí).
- Hormonální antikoncepce a hormonální substituční léčba založené na *estrogenech*. Přípravek Symtuza může jejich účinnost snížit. Pokud se používají ke kontrole početí, doporučují se nehormonální metody antikoncepce.
- *Ethinylestradiol/drospirenon*. Přípravek Symtuza by mohl zvyšovat riziko tím, že drospirenon zvýší hladiny draslíku.
- *Kortikosteroidy* včetně *betametasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu*. Tyto léky jsou užívány k léčbě alergií, astmatu, zánětlivého onemocnění střev, zánětů kůže, očí, kloubů a svalů a jiných zánětlivých stavů. Tyto léky se obvykle podávají ústy, inhalací, injekcí nebo se aplikují na kůži. Jestliže není možné použít jinou náhradu, mohou být podávány pouze po lékařském posouzení a za pečlivého dohledu Vašeho lékaře z důvodu nežádoucích účinků kortikosteroidů.
- *Buprenorfin/naloxon, methadon* (léky k léčbě závislosti na opioidech)
- *Salmeterol* (lék k léčbě astmatu)
- *Artemether/lumefantrin* (kombinovaný lék k léčbě malárie)
- *Dasatinib, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (léky k léčbě zhoubných nádorových onemocnění)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (k léčbě erektilní dysfunkce nebo onemocnění srdce a plic nazývaného plicní arteriální hypertenze)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (k léčbě infekce virem hepatitidy C)
- *Fentanyl, oxykodon, tramadol* (k léčbě bolestí)
- *Fesoterodin, solifenacin* (k léčbě urologických poruch).

Váš lékař může požadovat některé další krevní testy a dávka jiných léčiv může vyžadovat změnu, protože při kombinaci mohou být ovlivněny buď jejich léčebné nebo nežádoucí účinky nebo účinky přípravku Symtuza. Svého lékaře informujte, pokud užíváte:

- *Dabigatran-etexilát, edoxaban, warfarin* (ke snížení krevní srážlivosti)
- *Alfentanil* (injekční, silný a krátkodobě působící lék proti bolesti, který se používá v chirurgii)
- *Karvedilol, metoprolol, timolol* (na onemocnění srdce)
- *Digoxin* (k léčbě jistých srdečních poruch)
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Klotrimazol, flukonazol, isavukonazol, itraconazol, posakonazol* (k léčbě houbových infekcí). *Vorikonazol* se smí používat pouze po lékařském posouzení.
- *Atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (ke snížení hladin cholesterolu). Může být zvýšeno riziko poškození svalů. Váš lékař posoudí, který způsob snižování hladiny cholesterolu je pro Vaši specifickou situaci nejvhodnější.
- *Rifabutin* (proti bakteriálním infekcím)
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (na erektilní dysfunkci nebo k léčbě vysokého krevního tlaku v plicním oběhu)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (k léčbě depresí a úzkosti)
- *Perfenazin, risperidon, thioridazin* (psychiatrické léky)
- *Cyklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (k oslabení imunitního systému) protože léčebné nebo nežádoucí účinky těchto léčiv by mohly být zesíleny.
- *Kolchicin* (lék proti dně). Pokud trpíte problémy s ledvinami nebo játry, viz bod „**Přípravek Symtuza nekombinujte s žádným z následujících léků**“.
- *Buspiron, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam*, pokud se používají injekčně (léky k léčbě nespavosti nebo úzkosti)
- *Metformin* (k léčbě cukrovky typu 2)

Tento seznam léků **není** úplný. Informujte svého lékaře o **všech** léčivých přípravcích, které užíváte.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, informujte neprodleně svého lékaře. Těhotné ženy nemají přípravek Symtuza užívat.

Ženy užívající přípravek Symtuza nemají kojit z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Symtuza může vyvolat závratě. Pokud máte po užití přípravku Symtuza závratě, neřídte dopravní prostředky, ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Symtuza obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Symtuza užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající ve věku 12 let a starší s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, je jedna tableta každý den s jídlem.

Přípravek Symtuza musíte užívat každý den vždy **s jídlem**. Jídlo nebo svačinu musíte sníst během 30 minut předtím, než přípravek Symtuza užijete. Druh jídla není důležitý.

Tableta se nesmí drtit, ale musí se polykat celá. Lze ji zapíjet tekutinou, jako je voda, mléko nebo jiný nutriční nápoj. Přípravek Symtuza užívejte každý den v přibližně stejnou dobu.

Snímání dětského bezpečnostního uzávěru



Plastová lahvička se dodává s dětským bezpečnostním uzávěrem a otevírá se následovně:

- plastový šroubovací uzávěr stlačujte dolů, přičemž jím otáčejte proti směru hodinových ručiček.
- odšroubovaný uzávěr sejměte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Symtuza, než jste měl(a)

Okamžitě se obraťte na svého lékaře nebo nejbližší pohotovost s žádostí o radu. Lahvičku s tabletami mějte u sebe, abyste mohl(a) ukázat, jaký přípravek jste užil(a).

Jestliže zapomenete přípravek Symtuza užít

Je důležité, abyste dávky přípravku Symtuza nevynechával(a).

Pokud dávku vynecháte:

- **pokud to zjistíte do 12 hodin** od okamžiku, kdy přípravek Symtuza obvykle užíváte, musíte tabletu užít ihned, a to s jídlem. Pak další tabletu užijte v obvyklou dobu.
- **pokud to zjistíte za 12 nebo více hodin** od okamžiku, kdy přípravek Symtuza obvykle užíváte, pak zapomenutou dávku neužívejte a užijte další dávku s jídlem v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud budete do 1 hodiny po užití přípravku zvracet, je nutno co nejdříve užít další dávku přípravku Symtuza s jídlem. Pokud budete zvracet za déle než 1 hodinu po užití přípravku, pak nemusíte do dalšího pravidelně plánovaného času užít žádnou další dávku přípravku Symtuza.

Pokud si nejste jistý(á) ohledně toho, co máte dělat při vynechání dávky nebo zvracení, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek Symtuza nepřestávejte užívat, aniž byste se napřed poradil(a) se svým lékařem.

Díky lékům proti HIV se můžete cítit lépe. I když se budete cítit lépe, nepřestávejte přípravek Symtuza užívat. Nejdříve se poraďte se svým lékařem.

Pokud Vám přípravek Symtuza začne docházet, obstarejte si u lékaře nebo lékárníka další. To je velmi důležité, protože množství viru se může začít zvyšovat, pokud se tento lék vysadí i jen na krátkou dobu. Nemoc pak může být hůře léčitelná.

Pokud máte infekci jak HIV, tak virem hepatitidy B, je velmi důležité, abyste užívání přípravku Symtuza bez předchozí rady s lékařem neukončoval(a). Několik měsíců po ukončení léčby přípravkem Symtuza bude třeba provádět krevní testy. U některých pacientů s pokročilou chorobou jater nebo cirhózou může ukončení léčby vést ke zhoršení hepatitidy, což může být život ohrožující. **Svého lékaře ihned informujte** o nových nebo neobvyklých příznacích, které se objeví po ukončení léčby, zejména příznacích, které si spojujete s infekcí virem hepatitidy B.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás objeví některý z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Byly hlášeny problémy s játry, které mohou být někdy závažné. Před zahájením léčby přípravkem Symtuza Vám lékař udělá krevní testy. Pokud máte chronickou infekci virem hepatitidy B nebo C, má Vás lékař provádět krevní testy častěji, protože je u Vás vyšší pravděpodobnost vzniku problémů s játry. O známkách a příznacích problémů s játry se poraďte se svým lékařem. Ty mohou zahrnovat zežloutnutí kůže nebo bělma očí, tmavou moč (barvy čaje), světle zbarvenou stolici, pocit na zvracení, zvracení, ztrátu chuti k jídlu nebo bolesti nebo nepříjemné pocity na pravé straně pod žebry.

Více než 1 z 10 pacientů léčených přípravkem Symtuza mohou postihnout kožní vyrážky. I když je většina vyrážek mírných a při pokračování v léčbě po krátké době vymizí, může vyrážka být příležitostně závažná nebo potenciálně život ohrožující. Pokud se u Vás vyrážka objeví, je důležité, abyste se o ní poradil(a) se svým lékařem. Lékař Vám poradí, jak se s příznaky vypořádat nebo zda se léčba přípravkem Symtuza musí ukončit.

Dalšími závažnými nežádoucími účinky, které se vyskytují až u 1 pacienta z 10, byly cukrovka, zvýšené hladiny tuků v krvi a příznaky infekce. Až u 1 pacienta ze 100 byl hlášen zánět slinivky břišní (pankreatitida).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- bolesti hlavy
- průjem
- vyrážka

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- nízké počty červených krvinek (anémie)
- alergické reakce, jako je kopřivka (urtikarie), svědění
- snížení chuti k jídlu (anorexie)
- abnormální sny

- zvracení, bolesti nebo nadýmání břicha, poruchy trávení, odchod střevních plynů konečníkem
- abnormální výsledky testů krve, jako jsou některé testy ledvin. Váš lékař Vám je vysvětlí.
- závratě
- bolesti kloubů
- bolesti svalů, svalové křeče nebo svalová slabost
- slabost
- únava
- pocit na zvracení

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- závažný otok kůže a dalších tkání (nejčastěji rtů nebo očí)
- příznaky infekce nebo autoimunitní poruchy (imunorestituční zánětlivý syndrom)
- zvětšení prsou
- osteonekróza (poškození kostí způsobené ztrátou krevního zásobování kosti)
- abnormální výsledky krevních testů, jako jsou některé testy slinivky břišní. Lékař Vám vše vysvětlí.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- reakce nazývaná DRESS [závažná vyrážka, která může být doprovázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo zduřením mízních uzlin, zvýšením počtu eozinofilů (typ bílých krvinek), účinky na játra, ledviny nebo plíce]
- závažná vyrážka s puchýři a olupováním kůže, zejména okolo úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (Stevensův-Johnsonův syndrom)
- krystaly darunaviru v ledvinách způsobující onemocnění ledvin

Nežádoucí účinky s neznámou frekvencí: vyrážka, která se může stát závažnou nebo potenciálně život ohrožující:

- vyrážka s puchýřky a olupováním kůže na větší části těla
- červená vyrážka s malými hrbolky naplněnými hnisem, která se může rozšířit po celém těle a může být doprovázena horečkou.

Některé nežádoucí účinky jsou typické pro léky proti HIV, které jsou podobné přípravku Symtuza. Jsou jimi:

- zvýšení hladiny krevního cukru a zhoršení cukrovky
- bolesti, citlivost nebo slabost svalů. Při vzácných příležitostech byly tyto poruchy svalů závažné.
- imunorestituční zánětlivý syndrom. U některých pacientů s pokročilou infekcí HIV (AIDS) a oportunními infekcemi (neobvyklé infekce v důsledku oslabeného imunitního systému) v anamnéze se mohou brzy po zahájení léčby infekce HIV, včetně zahájení léčby přípravkem Symtuza, objevit známky a příznaky předchozích infekcí. Vedle oportunních infekcí se po nasazení léků k léčbě infekce HIV mohou v důsledku zlepšení imunitní odpovědi těla rovněž objevit autoimunitní poruchy (stav, který nastává, když imunitní systém napadá vlastní zdravou tkáň). Autoimunitní poruchy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Pokud zaznamenáte některý z těchto příznaků, sdělte to svému lékaři.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladin krevních lipidů a glukózy. To částečně souvisí s obnovením zdraví a životním stylem, a v případě krevních lipidů někdy s léky proti HIV samotnými. Váš lékař bude provádět testy ke zjištění těchto změn.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Symtuza uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za „EXP.“ Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neužívejte tento přípravek po 6 týdnech od prvního otevření lahvičky.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.** Tablety mohou být uchovávány mimo původní obal po dobu až 7 dní a pokud nejsou použity, mají být po tomto období zlikvidovány. Tablety, které jsou uchovávány mimo původní obal, se nemají ukládat zpět do obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Symtuza obsahuje

Léčivými látkami jsou darunavirum, cobicistatum, emtricitabinum a tenofovirum alafenamidum. Jedna potahovaná tableta (tableta) obsahuje darunavirum 800 mg (jako darunavirum ethanolicum), cobicistatum 150 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofovirum alafenamidum 10 mg (jako tenofoviri alafenamidi fumaras).

Pomocnými látkami jsou

Jádro tablety:

Jádro tablety obsahuje sodnou sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát, mikrokrytalickou celulosu a koloidní bezvodý oxid křemičitý (viz bod 2 „Přípravek Symtuza obsahuje sodík“).

Potahová vrstva tablety:

Potahová vrstva tablety obsahuje makrogol 4000, částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý (E 171) a žlutý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Symtuza vypadá a co obsahuje toto balení

Žlutá až žlutohnědá tableta tvaru tobolky o rozměrech 22 mm x 10 mm, s vyraženým „8121“ na jedné straně a „JG“ na druhé straně.

Přípravek Symtuza se dodává v lahvičkách se 30 tabletami (s vysoušedlem silikagelem, které je nutno mít v lahvičce, aby byly tablety chráněny). Vysoušedlo silikagel je obsaženo ve zvláštním sáčku nebo nádobce a nesmí se polykat.

Tablety přípravku Symtuza jsou dostupné v balení obsahujícím 1 lahvičku nebo 3 lahvičky v krabičce. Všechna balení nemusí být na trhu dostupná.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>