

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

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 darunaviri ethanolas), 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.

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 antiretrovirotiky

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

Pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky

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 přípravku, musí co nejdříve užít další dávku přípravku Symtuza s jídlem. Pokud pacient zvrací déle než 1 hodinu po užití 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 podle Cockcroft-Gaultova vzorce ($eGFR_{CG}$) ≥ 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 nebyla dosud stanovena. 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 s následujícími léčivými přípravky kvůli potenciální ztrátě léčebného účinku (viz bod 4.5):

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

Současné podávání s následujícími léčivými přípravky 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 deriváty (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- pimoqid, kvetiapin, sertindol, lurasidon (viz bod 4.5)
- 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)
- dabigatran, tikagrelor

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

I když bylo prokázáno, že účinná suprese viru antiretrovirovou terapií (ART) významně snižuje riziko přenosu nemoci pohlavní cestou, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

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 více ohroženi závažnými a potenciálně fatálními nežádoucími účinky na játra.

Bezpečnost a účinnost přípravku Symtuza u pacientů současně infikovaných HIV-1 a virem hepatitidy C (HCV) nebyla stanovena. 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 (anemie, 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 četnost snížených jaterních funkcí a souběžných chorob nebo jiných terapií (viz body 4.2 a 5.2).

Hepatotoxicita

U darunaviru/ritonaviru byla hlášena léky vyvolaná 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 přerušování nebo ukončení léčby (viz bod 5.3).

Nefrotoxická

Potenciální riziko nefrotoxicity vznikající v důsledku chronické expozice nízkým dávkám tenofoviru v důsledku podávání tenofovir-afafenamidu nelze vyloučit (viz bod 5.3).

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 nebyla u pacientů s těžkými základními poruchami jater stanovena. Proto je přípravek Symtuza u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikován. V důsledku zvýšení plasmatických koncentrací nenavázaného 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 hemofilii

Existují hlášení zvýšeného krvácení, zahrnující spontánní hematomy na kůži a hemartros, u pacientů s hemofilii typu A a B léčených inhibitory proteázy HIV. Někteří 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 hemofilii 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 Stevens-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 malátnost, 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 přibývání na váze žádné silné důkazy o vztahu mezi ním a určitou léčbou neexistují. Ohledně sledování 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.

Syndrom imunitní reaktivace

I pacientů infikovaných HIV, léčených CART, byl hlášen syndrom imunitní reaktivace. 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 carini*). 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 imunitní reaktivaci 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).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem Symtuza nebyla provedena žádná klinická hodnocení stanovující lékové 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 inhibítozem CYP3A, slabým inhibítozem CYP2D6 a inhibítozem P-gp. Kobicistat je inhibítozem CYP3A, a slabým inhibítozem CYP2D6. Kobicistat inhibuje transportéry p-glykoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3. Současné podávání kobicistatu s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím těchto současně podávaných léčivých přípravků. 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 může vést ke zvýšené systémové expozici těmto léčivým přípravkům, což by

mohlo zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutické účinky a nežádoucí účinky. Přípravek Symtuza se proto 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) (viz bod 4.3 nebo tabulka dále).

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 nádorového onemocnění 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 lékové 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 léčivými 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 přípravků, 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		
Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	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 Uhlíčan 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 terapeutických koncentrací.
Amiodaron Ivabradin Dronedaron Chinidin Ranolazin		Současné podávání amiodaronu, dronedaronu, ivabradinu, chinidinu nebo ranolazinu a přípravku Symtuza je kontraindikováno (viz bod 4.3).
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 Edoxaban Rivaroxaban	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že současné podávání DRV/COBI s těmito antikoagulancii může zvýšit koncentrace antikoagulancia, a to může vést ke zvýšenému riziku krvácení.. (inhibice CYP3A a/nebo P-glykoproteinu)	Současné podávání přípravku Symtuza a těchto antikoagulancií se nedoporučuje.
Dabigatran Tikagrelor	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že současné podávání DRV/COBI s dabigatranem nebo tikagrelorem může zvýšit koncentrace antikoagulancia. (inhibice CYP3A a/nebo P-glykoproteinu).	Současné podávání přípravku Symtuza s dabigatranem nebo tikagrelorem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Doporučuje se používání jiných antiagregancií, jež nejsou inhibicí ani indukci CYP ovlivněna (např. prasugrel).
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 potencionovaným 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 sledování pacienta a úprava dávky metforminu.
ANTIDIEMETIKA		
Domperidon	Nebylo studováno.	Současné podávání domperidonu s přípravkem Symtuza je kontraindikováno.
ANTIMYKOTIKA		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol Isavukonazol Posakonazol	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto antimykotik, přičemž plasmatické koncentrace darunaviru, kobicistatu a/nebo tenofovir-alfenamidu mohou být těmito antimykotiky zvýšeny. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	Potřebná je opatrnost a doporučuje se klinické sledování. Doporučuje se monitorování vorikonazolu, posakonazolu nebo itrakonazolu. Pokud je současné podávání potřebné, nemá denní dávka itrakonazolu přesáhnout 200 mg.
Vorikonazol	Koncentrace vorikonazolu se mohou zvýšit nebo snížit, pokud se podává současně s DRV/COBI.	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-afafenamidu. (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-afafenamidu. (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 dávek rifabutinu nebylo studováno. Je nutno mít na paměti, že dávkování 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		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin</p> <p>Everolimus Irinotekan</p>	<p>Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto cytostatik. (inhibice CYP3A)</p>	<p>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.</p> <p>Současné užívání everolimu nebo irinotekanu a přípravku Symtuza se nedoporučuje.</p>
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
<p>Perfenazin Risperidon Thioridazin</p> <p>Lurasidon Pimozid Kvetiapin Sertindol</p>	<p>Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto neuroleptik. (inhibice CYP3A, CYP2D6 a/nebo P-gp)</p>	<p>Pokud se přípravek Symtuza podává s perfenazinem, risperidonem nebo thioridazinem, doporučuje se klinické sledování. U těchto neuroleptik je nutno při současném podávání s přípravkem Symtuza zvážit snížení dávky neuroleptika.</p> <p>Kombinace lurasidonu, pimozidu, kvetiapinu nebo sertindolu a přípravku Symtuza je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
BETA-BLOKÁTORY		
<p>Karvedilol Metoprolol Timolol</p>	<p>Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto betablokátorů. (inhibice CYP2D6)</p>	<p>Pokud se přípravek Symtuza podává s betablokátorů, doporučuje se klinické sledování, přičemž je nutno zvážit nižší dávku betablokátoru.</p>
BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ		
<p>Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil</p>	<p>Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto blokátorů vápníkového kanálu. (inhibice CYP3A)</p>	<p>Pokud se tyto léky podávají současně s přípravkem Symtuza, doporučuje se klinické sledování terapeutického účinku a nežádoucích účinků.</p>

KORTIKOSTEROIDY		
Budesonid Flutikason	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto kortikosteroidů. (inhibice CYP3A)	Současné podávání přípravku Symtuza a budesonidu nebo flutikasonu se nedoporučuje, ledaže by potenciální přínos léčby převážil nad riziky nežádoucích účinků systémových kortikosteroidů.
Prednison		Současné užívání přípravku Symtuza může zvýšit riziko vzniku systémových účinků kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Pokud se přípravek Symtuza podává s kortikosteroidy, doporučuje se klinické sledování.
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.
DERIVÁTY NÁMELOVÝCH ALKALOIDŮ		
např. Dihydroergotamin Ergometrin Ergotamin Methylergometrin	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI mohou zvyšovat expozice derivátům námelových alkaloidů.	Současné podávání přípravku Symtuza a derivátů námelových alkaloidů je kontraindikováno (viz bod 4.3).
PŘÍMO PŮSOBÍCÍ ANTIVIROTIKA PROTI VIRU HEPATITIDY C (HCV)		
<i>Inhibitory NS3-4A</i>		
Boceprevir	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že boceprevir může snižovat plasmatické koncentrace darunaviru a/nebo kobicistatu a nepříznivě ovlivňovat intracelulární aktivaci a klinickou antivirovou účinnost tenofovir-alafenamidu. Přípravek Symtuza může snižovat plasmatické koncentrace bocepreviru.	Současné podávání přípravku Symtuza s boceprevirem se nedoporučuje.
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.

Simeprevir	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace simepreviru. Simeprevir může zvyšovat plasmatické koncentrace darunaviru a/nebo kobicistatu.	Současné podávání přípravku Symtuza se simeprevirem se nedoporučuje.
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	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI zvyšují plasmatické koncentrace těchto imunosupresiv. (inhibice CYP3A) Současné podávání cyklosporinu zvyšuje plasmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu. (inhibice P-gp)	Při současném podávání s přípravkem Symtuza se musí provádět terapeutické sledování léčiva. Současné užívání everolimu a přípravku Symtuza se nedoporučuje.
Everolimus		
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 opiátové toxicity.
Methadon	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že DRV/COBI může zvyšovat plasmatické koncentrace methadonu. U darunaviru potencionovaného 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 estrogény 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 hyperkalémie 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	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.
Avanafil		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.

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. Zda se do lidského mateřského mléka vylučuje darunavir, kobicistat, nebo tenofovir-afafenamid není známo. Studie na zvířatech prokázaly, že darunavir, kobicistat a tenofovir se do mléka vylučují.

S ohledem jak na potenciál k přenosu HIV, tak na potenciál k nežádoucím účinkům u kojených dětí musí být matky poučeny, aby nekojily, pokud užívají přípravek Symtuza.

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

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, dvojité 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 četnosti 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 (četnost nelze z dostupných údajů určit).

Tabulka 2

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
časté	anémie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
časté	(léková) hypersenzitivita
méně časté	imunorestituční zánětlivý syndrom
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
časté	diabetes mellitus, anorexie, hypercholesterolémie, zvýšení hladiny lipoproteinů o nízké hustotě, hypertriacylglycerolémie, hyperlipidémie, dyslipidémie
méně časté	hyperglykémie
<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 tkáně</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 , Stevens-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 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 léčiv, které byly pozorovány pouze s darunavirem/ritonavirem v jiných klinických hodnoceních nebo po registraci.

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 LDL a HDL cholesterolu 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 hemofilii

U pacientů s hemofilii 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 1968 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

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 podpůrných 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 inhibítozem 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 inhibítozem 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 hydrolyzou pomocí katepsinu A je tenofovir-alafenamid účinnější než tenofovir-disoproxyl při koncentrování tenofoviru v mononukleárních buňkách periferní krve (PBMC) (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-afafenamidu 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 tenofovirafafenamid byly v rozmezí 2,0 až 14,7 nM. Tenofovir-afafenamid 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 zdlouhavá (> 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-afafenamid exprimují v reverzní transkriptáze HIV-1 mutaci 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 TMC114FD3013 (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	Subjekty s ≥1 vznikající RAM, n (%)		
				hodnocené na rezistenci, n (%)	Proteáza	Reverzní transkriptáza	Primární PI/DRV
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 % Asiaté. 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 % ^d	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 Zahnovalo 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 potencionovaného 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 % Asiaté. Medián výchozích hodnot počtu buněk CD4+ byl 628 x 10⁶ buněk/mm³ (rozmezí 111 až 1921 x 10⁶ 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 Zahrnovalo 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 % Asiáté 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 a 1,50 hodiny po podání, v uvedeném pořadí. 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 %, respektive 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 AUC byla ve stavu nalačno a v systém 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 léčiva v plasmě ke koncentracím léčiva 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 léčiva v plasmě ke koncentracím léčiva v krvi přibližně 1,0 a průměrná hodnota poměru koncentrací léčiva 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 studií 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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-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-afafenamidu 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-afafenamidu 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-afafenamidu 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) vyšší, než u subjektů s normální funkcí ledvin (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

Tenofovir-afafenamid

Ve studiích tenofovir-afafenamidu 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-afafenamidu nebo tenofoviru. Ohledně tenofovir-afafenamidu 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 tumorogenní 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 tenofoviru 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 tenofovirusu u potkanů a myši po podání tenofovir-alafenamidu je oproti tenofovir-disoproxilum nižší, byly studie kancerogenity a perinatální a postnatální studie u potkanů provedeny pouze s tenofovir-disoproxiilem. V konvenčních studiích kancerogenního 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

Mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

Makrogol 4000

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Mastek

Oxid titaničitý

Žlutý oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření: 6 týdnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním balení s vysoušedlem uvnitř lahvičky, aby tablety byly chráněny před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

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(A)

EU/1/17/1225/001 - 30 potahovaných tablet
EU/1/17/1225/002 - 90 potahovaných tablet (3x30)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2019

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