

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 mg darunaviru (vo forme etanolátu), 150 mg kobicistatu, 200 mg emtricitabínu a 10 mg tenofovir alafenamidu (vo forme fumarátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žltá až žltohnedá tableta kapsulovitého tvaru 22 mm x 11 mm, potlačená s „8121“ na jednej strane a „JG“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symtuza je indikovaná na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) dospelým a dospievajúcim (vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg). Vyšetrenie genotypu má usmieriť použitie Symtuzy (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV-1.

Dávkovanie

Odporúčaný dávkovací režim u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 40 kg je jedna tableta užívaná jedenkrát denne s jedlom.

Pacienti doteraz neliečení ART

Odporúčaný dávkovací režim je jedna filmom obalená tableta Symtuzy užívaná jedenkrát denne s jedlom.

Pacienti liečení ART

Jedna filmom obalená tableta Symtuzy užívaná jedenkrát denne s jedlom sa môže použiť u pacientov s predchádzajúcou expozíciou antiretrovirotikám, ale bez mutácií súvisiacich s rezistenciou voči darunaviru (DRV-RAM)* a ktorí majú plazmatickú HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počet buniek CD4+ \geq 100 buniek $\times 10^6/l$ (pozri časť 5.1).

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

Odporúčanie pri vynechaní dávky

Ak sa dávka Symtuzy vynechá do 12 hodín od doby, kedy sa liek zvyčajne užíva, pacienta treba poučiť, že má užiť predpísanú dávku Symtuzy s jedlom čo najskôr. Ak sa vynechanie dávky zistí

neskôr ako 12 hodín od zvyčajnej doby použitia, nemá sa užiť a pacient má pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom režime.

Ak pacient do 1 hodiny po užití lieku vracia, ďalšia dávka Symtuzy sa má užiť čo najskôr, s jedlom. Ak pacient vracia po viac ako 1 hodine od užitia lieku, pacient nemusí užiť ďalšiu dávku Symtuzy až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

V tejto populácii sú dostupné obmedzené informácie, a preto sa má Symtuza používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov vo veku nad 65 rokov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (Childova-Pughova trieda A) alebo stredne ťažkou (Childova-Pughova trieda B) poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky, Symtuza sa však má týmto pacientom podávať so zvýšenou opatrnosťou, pretože darunavir a kobicistat, zložky Symtuzy, sú metabolizované pečenným systémom.

Symtuza sa neskúmala u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), z toho dôvodu sa Symtuza nesmie podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky Symtuzy u pacientov s odhadovanou mierou glomerulárnej filtrácie podľa Cockcroftovho-Gaultovho vzorca ($eGFR_{CG} \geq 30$ ml/min).

Symtuza sa nemá začať podávať pacientom s $eGFR_{CG} < 30$ ml/min, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje ohľadom používania Symtuzy v tejto populácii (pozri časti 5.1 a 5.2).

Symtuza sa má ukončiť u pacientov s $eGFR_{CG}$, ktorá počas liečby klesne pod 30 ml/min (pozri časti 5.1 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Symtuzy u detí vo veku 3 - 11 rokov alebo s hmotnosťou < 40 kg, neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Symtuza sa nemá používať u pediatrických pacientov mladších ako 3 roky vzhľadom na bezpečnosť (pozri časti 4.4 a 5.3).

Gravidita a obdobie po pôrode

Liečba darunavirom/kobicistatom (dve zložky Symtuzy) počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru (pozri časti 4.4 a 5.2). Z toho dôvodu sa liečba Symtuzy nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby Symtuzou, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.4 a 4.6).

Spôsob podávania

Symtuza sa má užívať perorálne, jedenkrát denne s jedlom (pozri časť 5.2). Tableta sa nemá drviť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s ťažkou (Childova-Pughova trieda C) poruchou funkcie pečene.

Súbežné podávanie s nasledujúcimi liekmi je kontraindikované z dôvodu možnej straty terapeutického účinku (pozri časť 4.5):

- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín
- rifampicín
- lopinavir/ritonavir
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Súbežné podávanie s nasledujúcimi liekmi je kontraindikované z dôvodu možných závažných a/alebo život ohrozujúcich nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5):

- alfuzosín
- amiodarón, dronedarón, ivabradín, chinidín, ranolazín
- kolchicín, keď sa používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časť 4.5)
- rifampicín
- námeľové alkaloidy (napr. dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergonovín)
- dapoxetín
- domperidón
- naloxegol
- pimozid, kvetiapín, sertindol, lurazidón (pozri časť 4.5)
- triazolam, midazolam podávaný perorálne (pre opatrnosť pri použití parenterálne podaného midazolamu, pozri časť 4.5)
- sildenafil - keď sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, avanafil
- simvastatín, lovastatín a lomitapid (pozri časť 4.5)
- dabigatran, tikagrelor

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii (ART) značne znižuje riziko prenosu pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu v súlade s národnými odporúčaniami.

Pacienti liečení ART

Symtuza sa nemá používať u liečených pacientov s jednou alebo viacerými DRV-RAM (pozri časť 5.1) alebo s HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ kópií/ml alebo počtom buniek CD4+ < 100 buniek $\times 10^6/l$.

Gravidita

Ukázalo sa, že liečba darunavirom/kobicistatom 800/150 mg počas druhého a tretieho trimestra, vedie k nízkej expozícii darunaviru, so znížením hladín C_{min} okolo 90 % (pozri časť 5.2). Hladiny kobicistatu klesnú a nemusí poskytnúť dostatočné posilnenie. Značné zníženie expozície darunaviru môže viesť k virologickému zlyhaniu a zvýšenému riziku prenosu HIV infekcie z matky na dieťa. Z toho dôvodu sa liečba Symtuzou nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby Symtuzou, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.6).

Pacienti koinfikovaní HIV a vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených antiretrovírusovou terapiou je zvýšené riziko závažných a potenciálne život ohrozujúcich nežiaducich reakcií.

Bezpečnosť a účinnosť Symtuzy u pacientov koinfikovaných s HIV-1 a vírusom hepatitídy C (HCV) neboli stanovené. Tenofovir alafenamid je účinný proti vírusu hepatitídy B (HBV).

V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy C, prečítajte si tiež, prosím, príslušný súhrn charakteristických vlastností týchto liekov.

Ukončenie liečby Symtuzou u pacientov koinfikovaných s HIV a HBV môže súvisieť so závažnou akútnou exacerbáciou hepatitídy. U pacientov koinfikovaných s HIV a HBV, ktorí ukončia liečbu Symtuzou, sa má starostlivo sledovať klinický a laboratórny follow-up aspoň niekoľko mesiacov po ukončení liečby. Ak je to vhodné, môže byť opodstatnené začať liečbu hepatitídy B. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou sa neodporúča ukončenie liečby, pretože exacerbácia hepatitídy po liečbe môže viesť k dekompenzácii pečene.

Symtuza sa nemá podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir dizoproxil (napr. fumarát, fosfát alebo sukcinát), lamivudín alebo adefovir dipivoxil používanými na liečbu infekcie HBV.

Mitochondriálna dysfunkcia

Preukázalo sa, že nukleozidové a nukleotidové analógy *in vitro* a *in vivo* spôsobujú variabilný stupeň mitochondriálneho poškodenia. U HIV negatívnych dojčiat, vystavených *in utero* a/alebo po narodení nukleozidovým analógom, bola hlásená mitochondriálna dysfunkcia. Hlavnými hlásenými nežiaducimi reakciami sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto udalosti sú často prechodné. Boli hlásené niektoré neurologické poruchy s neskorým nástupom (hypertónia, kŕč, neprirozené správenie). V súčasnosti nie je známe, či sú neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Každé dieťa vystavené *in utero* nukleozidovým a nukleotidovým analógom, dokonca aj HIV negatívne deti, majú mať klinický a laboratórny follow-up a majú byť kompletne vyšetrené z hľadiska možnej mitochondriálnej dysfunkcie v prípade relevantných prejavov alebo príznakov. Tieto nálezy nemajú vplyv na súčasné národné odporúčania pre použitie antivirotickej liečby u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Starší ľudia

Keďže k dispozícii sú len obmedzené údaje o používaní Symtuzy u pacientov vo veku 65 rokov a starších, je potrebná opatrnosť vzhľadom k vyššiemu výskytu zhoršenej funkcie pečene a pridružených chorôb alebo k inej liečbe (pozri časti 4.2 a 5.2).

Hepatotoxicita

S darunavirom/ritonavikom bola hlásená liekom indukovaná hepatitída (napr. akútna hepatitída, cytolytická hepatitída). Počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru (N = 3 063) bola hlásená hepatitída u 0,5 % pacientov, ktorí boli liečení kombinovanou antiretrovirálnou terapiou s darunavirom/ritonavikom. Pacienti s existujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej hepatitídy B alebo C, podstupujú zvýšené riziko porúch funkcie pečene, vrátane vážnych a potenciálne smrteľných hepatických nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C, obráťte sa na relevantnú informáciu o týchto liekoch.

Pred začatím liečby Symtuzou sa majú urobiť vhodné laboratórne vyšetrenia a pacienti majú byť sledovaní počas liečby. U pacientov s chronickou hepatitídou, cirhózou alebo u pacientov, ktorí mali pred liečbou zvýšenú hladinu transamináz, najmä počas prvých niekoľkých mesiacov liečby Symtuzou, treba zvážiť zvýšené sledovanie AST/ALT.

Ak sa vyskytne alebo sa zhorší dysfunkcia pečene (vrátane klinicky významného zvýšenia pečenejých enzýmov a/alebo príznakov ako únava, anorexia, nauzea, žltacka, tmavý moč, citlivosť pečene, hepatomegália) u pacientov užívajúcich Symtuzu, má sa okamžite zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby (pozri časť 5.3).

Nefrotoxita

Potenciálne riziko nefrotoxicity vyplývajúce z chronickej expozície nízkym hladinám tenofoviru z dôvodu dávkovania s tenofovir alafenamidom nie je možné vylúčiť (pozri časť 5.3). Odporúča sa, aby sa u všetkých pacientov pred liečbou alebo pri začatí liečby Symtuzou vyhodnotila funkcia obličiek, a aby sa podľa klinickej potreby u všetkých pacientov monitorovala aj počas liečby.

U pacientov, u ktorých dôjde ku klinicky významnému zhoršeniu funkcie obličiek alebo k dôkazu proximálnej renálnej tubulopatie, sa má zvážiť prerušenie liečby Symtuzou.

Porucha funkcie obličiek

Preukázalo sa, že kobicistat znižuje odhadovaný klírens kreatinínu z dôvodu inhibície tubulárnej sekrécie kreatinínu. Tento účinok na sérový kreatinín, ktorý vedie k poklesu odhadovaného klírnsu kreatinínu, sa má vziať do úvahy, keď sa Symtuza podáva pacientom, u ktorých sa odhadovaný klírens kreatinínu používa ako vodiaci prvok ich klinickej liečby, vrátane úpravy dávok súbežne užívaných liekov. Pre viac informácií si prečítajte súhrn charakteristických vlastností kobicistatu.

Pacienti s pridruženými ochoreniami

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Symtuzy alebo jej zložiek neboli stanovené u pacientov s ťažkými poruchami funkcie pečene. Z toho dôvodu je Symtuza kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Vzhľadom na nárast koncentrácie voľného darunaviru v plazme sa má Symtuza používať opatrne u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Pacienti s hemofiliou

U pacientov s hemofiliou typu A a B liečených s HIV PI bolo hlásené zvýšené krvácanie, vrátane spontánných kožných hematómov a krvácania do kĺbov. Niektorým pacientom sa podal dodatočný faktor VIII. Vo viac ako polovici hlásených prípadov sa pokračovalo v liečbe HIV PI alebo sa liečba obnovila po jej prerušení. Bola naznačená kauzálna súvislosť, hoci mechanizmus účinku nebol objasnený. Z toho dôvodu majú byť hemofilici upozornení na možnosť zvýšeného krvácania.

Závažné kožné reakcie

Počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru (N = 3 063) boli u 0,4 % pacientov hlásené závažné kožné reakcie, ktoré mohli sprevádzať horúčka a/alebo zvýšenie transamináz. Zriedkavo bola hlásená lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) a Stevenson-Johnsonov syndróm (< 0,1 %) a počas postmarketingových skúseností bola hlásená toxická epidermálna nekrolýza a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky závažnej kožnej reakcie, liečba Symtuzou sa má okamžite ukončiť. Tieto môžu zahŕňať, ale nemusia byť obmedzené na, závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovú nevoľnosť, únavu, bolesť svalov alebo kĺbov, pľuzgiere, orálne lézie, konjunktivitídu, hepatitídu a/alebo eozinofiliu.

Alergia na sulfonamidy

Darunavir obsahuje sulfonamidovú časť. Symtuza sa má používať s opatrnosťou u pacientov so známou alergiou na sulfonamidy.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu HIV. Poruchy lipidov sa majú klinicky vhodne liečiť.

Osteonekróza

Napriek tomu, že etiológia ochorenia závisí od mnohých faktorov (vrátane užívania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, vážnej imunosupresie, vyššieho BMI), prípady osteonekrózy boli hlásené najmä u pacientov s pokročilým ochorením HIV a/alebo s dlhodobou expozíciou kombinovanej

antiretrovísusovej liečbe (CART). Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že budú pociťovať bolesti kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti pri pohybe.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U pacientov s infekciou HIV liečených s CART bol hlásený syndróm imunitnej reaktívácie. U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase začatia podávania CART môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény a môže spôsobiť závažný klinický stav alebo zhoršenie príznakov. Tieto reakcie sa obyčajne pozorujú v priebehu prvých týždňov alebo mesiacov od začatia podávania CART. Príslušné príklady zahŕňajú cytomegalovírusovú retinitídu, generalizovanú a/alebo fokálnu mykobaktériovú infekciu a pneumóniu vyvolanú *Pneumocystis jirovecii* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Majú sa zhodnotiť všetky príznaky zápalového ochorenia a v prípade potreby začať liečbu. Ďalej sa v klinických štúdiách s darunavirom súbežne podávaným s nízkou dávkou ritonaviru pozorovala reaktívacia herpesu simplex a herpesu zoster.

Boli hlásené aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.8).

Oportúnne infekcie

U pacientov dostávajúcich Symtuza alebo nejakú inú antiretrovísusovú liečbu sa môžu naďalej rozvinúť oportúnne infekcie a iné komplikácie infekcie HIV, a preto majú byť naďalej podrobne sledovaní lekármi so skúsenosťami s liečbou pacientov s ochoreniami súvisiacimi s HIV.

Liekové interakcie

Súbežné užívanie s inými liekmi

Symtuza je indikovaná na použitie ako úplný režim na liečbu infekcie HIV-1 a nemá sa podávať s inými antivirotikami (pozri časť 4.5). Symtuza sa nemá podávať súbežne s liekmi, ktoré si vyžadujú zlepšenie farmakokinetiky ritonavírom alebo kobicistatom. Symtuza sa nemá podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir dizoproxil (vo forme fumarátu, fosfátu alebo sukcinátu), lamivudín alebo adefovir dipivoxil, používaným na liečbu infekcie HBV.

Pediatrická populácia

Symtuza sa nemá používať u pediatrických pacientov mladších ako 3 roky (pozri časti 4.2 a 5.3).

Symtuza obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie so Symtuzou. Interakcie, ktoré boli identifikované v štúdiách s individuálnymi zložkami Symtuzy, t.j. s darunavirom (v kombinácii s nízkou dávkou ritonavíru), kobicistatom, emtricitabínom alebo tenofovir alafenamidom, určujú interakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť so Symtuzou.

Darunavir a kobicistat

Darunavir je inhibítorom CYP3A, slabým inhibítorom CYP2D6 a inhibítorom P-gp. Kobicistat je na mechanizme založeným inhibítorom CYP3A a slabým inhibítorom CYP2D6. Kobicistat inhibuje transportérov p-glykoproteín (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3. Kobicistat súbežne podávaný s liekmi, ktoré sú substrátmi týchto transportérov, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám súbežne podávaných liekov. Nepredpokladá sa, že kobicistat inhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 alebo CYP2C19. Nepredpokladá sa, že kobicistat indukuje CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 alebo P-gp (MDR1).

Súbežné podávanie Symtuzy a liekov primárne metabolizovaných prostredníctvom CYP3A môže viesť k zvýšenej systémovej expozícii takým liekom, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Symtuza sa z toho dôvodu nesmie kombinovať s liekmi, ktoré sú vysoko závislé na CYP3A kvôli klírensu a u ktorých sa zvýšená systémovej expozícia spája so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami (úzky terapeutický index) (pozri časť 4.3 alebo tabuľku nižšie).

Súbežné podávanie Symtuzy s liekmi, ktorých aktívne metabolity sú vytvorené prostredníctvom CYP3A, môže vyústiť do znížených plazmatických koncentrácií týchto aktívnych metabolitov, čo môže potenciálne viesť k strate ich terapeutického efektu. Tieto interakcie sú popísané v nižšie uvedenej tabuľke interakcií.

Darunavir a kobicistat sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A. Predpokladá sa, že lieky, ktoré indukujú činnosť CYP3A, budú zvyšovať klírens darunaviru a kobicistatu, čo vedie k zníženým plazmatickým koncentráciám darunaviru a kobicistatu (napr. efavirenz, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, rifampicín, rifapentín, rifabutín, ľubovník bodkovaný) (pozri časť 4.3 a tabuľku interakcií nižšie).

Súbežné podávanie Symtuzy a iných liekov, ktoré inhibujú CYP3A, môže znížiť klírens darunaviru a kobicistatu a môže mať za následok zvýšené plazmatické koncentrácie darunaviru a kobicistatu (napr. azolové antimykotiká ako klotrimazol). Tieto interakcie sú opísané v tabuľke interakcií nižšie.

Na rozdiel od ritonaviru, kobicistat nie je induktorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 alebo UGT1A1. Ak sa prechádza z ritonaviru, ako lieku na zlepšenie farmakokinetiky, na režim s kobicistatom, počas prvých dvoch týždňov liečby Symtuzou sa vyžaduje opatrnosť, obzvlášť ak boli dávky ktorýchkoľvek súbežne podávaných liekov titrované alebo upravené počas užívania ritonaviru.

Emtricitabín

Štúdie *in vitro* a klinické farmakokinetické štúdie liekových interakcií preukázali, že možnosť CYP-*prostredkovaných interakcií zahŕňajúcich emtricitabín s inými liekmi, je nízka.*

Emtricitabín neinhiboval glukuronidáciu nešpecifického substrátu UGT *in vitro*. Súbežné podávanie emtricitabínu s liekmi, ktoré sú eliminované prostredníctvom aktívnej tubulárnej sekrécie, môže zvýšiť koncentrácie emtricitabínu a/alebo súbežne podávaného lieku. Lieky, ktoré znižujú renálnu funkciu, môžu zvyšovať koncentrácie emtricitabínu.

Tenofovir alafenamid

Tenofovir alafenamid je transportovaný prostredníctvom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP). Lieky, ktoré výrazne ovplyvňujú aktivitu P-gp a BCRP, môžu spôsobiť zmenu absorpcie tenofovir alafenamidu. Očakáva sa, že lieky, ktoré indukujú aktivitu P-gp (napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenobarbital), znižujú absorpciu tenofovir alafenamidu, čo vedie k zníženej plazmatickej koncentrácii tenofovir alafenamidu, čo môže viesť k strate terapeutického účinku tenofovir alafenamidu a vzniku rezistencie. Predpokladá sa, že súbežné podávanie tenofovir alafenamidu s inými liekmi, ktoré inhibujú P-gp (napr. kobicistat, ritonavir, cyklosporín), zvýši absorpciu a plazmatickú koncentráciu tenofovir alafenamidu. Nie je známe, či súbežné podávanie tenofovir alafenamidu a inhibítorov xantínoxidázy (napr. febuxostat) zvýši systémovej expozíciu tenofoviru.

Tenofovir alafenamid nie je inhibítorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 alebo CYP2D6 *in vitro*. Nie je inhibítorom CYP3A4 *in vivo*. Tenofovir alafenamid je substrátom OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*. Distribúcia tenofovir alafenamidu v tele môže byť ovplyvnená aktivitou OATP1B1 a OATP1B3.

Tabuľka interakcií

Očakávané interakcie medzi Symtuzou a možnými súbežnými liekmi sú uvedené nižšie v Tabuľke 1 a sú založené na štúdiách uskutočnených so zložkami Symtuzy, ako jednotlivými látkami alebo v kombinácii, alebo sú potenciálnymi liekovými interakciami, ktoré sa môžu vyskytnúť.

Interakčné štúdie so zložkami Symtuzy sa uskutočnili len u dospelých.

Interakčný profil darunaviru závisí na tom, či sa na zlepšenie farmakokinetiky použije ritonavir alebo kobicistat; z toho dôvodu sa môžu líšiť odporúčania pre použitie darunaviru so súbežnými liekmi. Ďalšie informácie si prečítajte v informácii o predpisovaní darunaviru.

Nižšie uvedený zoznam príkladov liekových interakcií nie je úplný a z toho dôvodu sa majú v informácii o každom lieku, ktorý sa súbežne podáva so Symtuzou, vyhľadať informácie o metabolickej dráhe, dráhach interakcií, potenciálnych rizikách a špecifických aktivitách, ktoré sa majú uskutočniť s ohľadom na súbežné podávanie.

Tabuľka 1: Interakcie medzi jednotlivými zložkami Symtuzy a inými liekmi

INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI		
Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania pri súbežnom podávaní
ANTAGONISTI α1-ADRENERGICKÝCH RECEPTOROV		
Alfuzosín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši koncentrácie alfuzosínu (inhibícia CYP3A4)	Súbežné podávanie Symtuzy a alfuzosínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
ANESTETIKÁ		
Alfentanil	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie alfentanilu.	Súbežné použitie so Symtuzou môže vyžadovať zníženie dávky alfentanilu a sledovanie rizík predĺženého alebo oneskoreného respiračného útlmu.
ANTACIDÁ		
Hydroxid hliníty/horečnatý Uhlíčan vápenatý	Na základe teoretických predpokladov sa neočakáva žiadna mechanistická interakcia.	Symtuza a antacidá sa môžu používať súbežne bez úpravy dávky.
LIEKY PROTI ANGIÉNE/ANTIARYTMIKÁ		
Disopyramid Flekainid Mexiletín Propafenón Lidokaín (podávaný systémovo) Amiodarón Dronedarón Ivabradín Chinidín Ranolazín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie týchto antiarytmík. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom použití týchto antiarytmík so Symtuzou sa vyžaduje opatrnosť a odporúča sa sledovanie terapeutických koncentrácií, ak je dostupné. Súbežné podanie amiodarónu, dronedarónu, ivabradínu, chinidínu alebo ranolazínu so Symtuzou je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Digoxín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie digoxínu. (inhibícia P-glykoproteínu)	Pacientom na Symtuzе sa odporúča na úvod podať čo najnižšiu možnú dávku digoxínu. Dávka digoxínu sa má opatrne titrovať, kým sa nedosiahne želateľný klinický účinok pri sledovaní celkového klinického stavu pacienta.

ANTIBIOTIKÁ		
Klaritromycín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že klaritromycín zvýši plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (inhibícia CYP3A) Koncentrácie klaritromycínu môžu byť po súbežnom podaní s DRV/COBI zvýšené. (inhibícia CYP3A)	Vyžaduje sa opatrnosť, keď sa klaritromycín podáva v kombinácii so Symtuzou. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má odporúčané dávkovanie konzultovať so súhrnom charakteristických vlastností klaritromycínu.
ANTIKOAGULANCIÁ/INHIBÍTOR AGREGÁCIE KRVNÝCH DOŠŤIČIEK		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Na základe teoretických predpokladov súbežné podanie DRV/COBI a týchto antikoagulancií môže zvýšiť koncentrácie antikoagulantu, čo môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. (inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu)	Súbežné použitie Symtuzy a týchto antikoagulancií sa neodporúča.
Dabigatran Tikagrelor	Na základe teoretických predpokladov súbežné podanie DRV/COBI a dabigatranu alebo tikagreloru môže zvýšiť koncentrácie antikoagulantu (inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu).	Súbežné použitie Symtuzy a dabigatranu alebo tikagreloru je kontrainikované (pozri časť 4.3).
Klopidogrel	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že súbežné podanie DRV/COBI a klopidogrelu znižuje plazmatické koncentrácie aktívnych metabolitov klopidogrelu, čo môže viesť k zníženiu antitrombotickej aktivity klopidogrelu.	Súbežné podávanie Symtuzy a klopidogrelu sa neodporúča. Užívanie iných antitrombotík neovplyvnených inhibíciou alebo indukciou CYP (napr. prasugrel) sa odporúča.
Warfarín	Na základe teoretických predpokladov DRV/COBI môže pozmeniť plazmatické koncentrácie warfarínu.	Pri súbežnom podávaní warfarínu so Symtuzou sa odporúča monitorovať INR (z angl. international normalised ratio).
ANTIKONVULZÍVA		
Karbamazepín Fenobarbital Fenytoín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že tieto antikonvulzíva znížia plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu a/alebo tenofovir alafenamidu. (indukcia CYP3A a/alebo P-gp).	Súbežné podávanie Symtuzy a týchto antikonvulzív je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Oxkarbazepín		Súbežné podávanie Symtuzy a oxkarbazepínu sa neodporúča. Majú sa zvážiť alternatívne antikonvulzíva.

Klonazepam	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že Symtuza zvýši koncentrácie klonazepamu. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní Symtuzy a klonazepamu sa odporúča klinické monitorovanie.
ANTIDEPRESÍVA		
Rastlinné doplnky Ľubovník bodkovaný	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že ľubovník bodkovaný zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu a/alebo tenofovir alafenamidu. (indukcia CYP3A a/alebo P-gp)	Súbežné podávanie ľubovníka bodkovaného a Symtuzy je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Paroxetín Sertralín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie týchto antidepresív. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A) Skoršie údaje s darunavirom posilneným ritonavírom však preukázali pokles plazmatických koncentrácií týchto antidepresív (neznámy mechanizmus); čo môže byť špecifické pre ritonavir.	Ak sa tieto antidepresíva idú užívať so Symtuzou, odporúča sa klinické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky antidepresíva.
Amitriptylín Desipramín Imipramín Nortriptylín Trazodón	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie týchto antidepresív. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	
ANTIDIABETIKÁ		
Metformín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie metformínu. (inhibícia MATE1)	U pacientov, ktorí užívajú Symtuzu, sa odporúča dôkladné sledovanie pacienta a úprava dávky metformínu.
ANTIEMETIKÁ		
Domperidón	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie domperidónu a Symtuzy je kontraindikované.
ANTIMYKOTIKÁ		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie týchto antimykotík a plazmatické koncentrácie darunaviru, kobicistatu a/alebo tenofovir alafenamidu môžu byť zvýšené týmito antimykotikami. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie. Odporúča sa terapeutické sledovanie hladiny vorikonazolu, posakonazolu alebo itrakonazolu. Keď je potrebné súbežné podanie, denná dávka itrakonazolu nemá presiahnuť 200 mg.
Isavukonazol Posakonazol		
Vorikonazol	Koncentrácie vorikonazolu sa môžu zvýšiť alebo znížiť, keď sa súbežne podáva s DRV/COBI.	Vorikonazol sa nemá používať so Symtuzou, kým vyhodnotenie pomeru prínos/riziko neodôvodní použitie vorikonazolu.

ANTIURATIKÁ		
Kolchicín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie kolchicínu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu)	Ak je potrebná liečba Symtuzou, odporúča sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene znížiť dávku kolchicínu alebo liečbu kolchicínom prerušiť. U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je kolchicín v kombinácii so Symtuzou kontraindikovaný (pozri časť 4.3).
ANTIMALARIKÁ		
Artemeter/Lumefantrín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie lumefantrínu. (inhibícia CYP3A)	Symtuza a artemeter/lumefantrín sa môžu používať bez úpravy dávky; z dôvodu zvýšenia expozície lumefantrínu však treba kombináciu používať s opatnosťou.
ANTITUBERKULOTIKÁ		
Rifampicín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že rifampicín zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu a/alebo tenofovir alafenamidu. (indukcia CYP3A a/alebo P-gp)	Kombinácia rifampicínu a Symtuzy je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
Rifabutín Rifapentín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že tieto antituberkulotiká znížia plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu a/alebo tenofovir alafenamidu. (indukcia CYP3A a/alebo P-gp)	Súbežné podávanie Symtuzy s rifabutínom a rifapentínom sa neodporúča. Ak je potrebná kombinácia, odporúčaná dávka rifabutínu je 150 mg 3 krát za týždeň v dané dni (napríklad pondelok-streda-piatok). Vyžaduje sa zvýšené sledovanie nežiaducich reakcií súvisiacich s rifabutínom, vrátane neutropénie a uveitídy, z dôvodu očakávaného zvýšenia expozície rifabutínu. Ďalšie zníženie dávky rifabutínu sa neskúmalo. Treba brať do úvahy, že dávkovanie 150 mg dvakrát týždenne nemusí poskytnúť optimálnu expozíciu rifabutínu, a tak viesť k riziku rezistencie voči rifamycínu a zlyhaniu liečby. Treba brať do úvahy oficiálnu smernicu pre liečbu tuberkulózy u pacientov infikovaných HIV. Toto odporúčanie je odlišné ako pre darunavir posilnený ritonavírom. Ďalšie informácie si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností darunaviru.

ANTINEOPLASTIKÁ		
Dasatinib Nilotinib Vinblastín Vinkristín Everolimus Irinotekan	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie týchto antineoplastík. (inhibícia CYP3A)	Koncentrácie týchto liekov môžu byť zvýšené, keď sa súbežne podávajú so Symtuзой, čo vedie k možnému zvýšeniu nežiaducich účinkov zvyčajne súvisiacich s týmito liekmi. Opatrnosť je potrebná, keď sa kombinuje jedno z týchto antineoplastík so Symtuзой. Súbežné použitie everolimu alebo irinotekanu a Symtuzy sa neodporúča.
ANTIPSYCHOTIKÁ/NEUROLEPTIKÁ		
Perfenazín Risperidón Tioridazín Lurazidón Pimozid Kvetiapín Sertindol	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie týchto neuroleptík. (inhibícia CYP3A, CYP2D6 a/alebo P-gp)	Keď sa Symtuza súbežne podáva s perfenazínom, risperidónom alebo tioridazínom, odporúča sa klinické sledovanie. Pri týchto neuroleptikách zvažte zníženie dávky neuroleptika pri súbežnom podávaní so Symtuзой. Kombinácia lurazidónu, pimozidu, kvetiapínu alebo sertindolu a Symtuzy je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
β-BLOKÁTORY		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie týchto betablokátorov. (inhibícia CYP2D6)	Keď sa Symtuza podáva súbežne s betablokátormi, odporúča sa klinické sledovanie a má sa zvažiť nižšia dávka betablokátoru.
BLOKÁTORY KALCIOVÉHO KANÁLA		
Amlodipín Diltiazem Felodipín Nikardipín Nifedipín Verapamil	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie týchto blokátorov kalciového kanála. (inhibícia CYP3A)	Keď sa tieto lieky podávajú súbežne so Symtuзой, odporúča sa klinické sledovanie liečebných a nežiaducich účinkov.
KORTIKOSTEROIDY		
Budesonid Flutikazón Prednizón	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie týchto kortikosteroidov. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie Symtuzy a budesonidu alebo flutikazónu sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos pacientovi nepreváži riziko systémových kortikosteroidných vedľajších účinkov. Súbežné použitie Symtuzy môže zvýšiť riziko vzniku systémových kortikosteroidných účinkov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie. Keď sa Symtuza podáva súbežne s kortikosteroidmi, odporúča sa klinické sledovanie.

Dexametazón (podávaný systémovo)	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že dexametazón (podávaný systémovo) zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A)	Dexametazón podávaný systémovo sa má podávať s opatnosťou, keď sa kombinuje so Symtuuzou.
ANTIENDOTELÍNY		
Bosentan	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že bosentan zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A) Očakáva sa, že Symtuza zvýši plazmatické koncentrácie bosentanu. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie Symtuzy a bosentanu sa neodporúča.
NÁMEĽOVÉ ALKALOIDY		
napr. Dihydroergotamín Ergometrín Ergotamín Metylergonovín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI môže zvýšiť expozíciu námeľovým alkaloidom.	Súbežné podávanie Symtuzy a námeľových alkaloidov je kontraindikované (pozri časť 4.3).
ANTIVIROTICKÁ PRIAMO ÚČINKUJÚCE PROTI VÍRUSU HEPATITÍDY C (HCV)		
Inhibítory NS3-4A		
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základe teoretických úvah môže DRV/COBI zvýšiť expozíciu glekapreviru a pibrentasviru. (inhibícia P-gp, BCRP a/alebo OATP1B1/3)	Súbežné podávanie Symtuzy a glekapreviru/pibrentasviru sa neodporúča.
Daklatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Na základe teoretických predpokladov sa neočakáva žiadna klinicky relevantná interakcia.	Symtuza a sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir alebo daklatasvir sa môžu používať súbežne bez úpravy dávky.
RASTLINNÉ LIEČIVÁ		
Eubovník bodkovaný (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Na základe teoretických predpokladov môže ľubovník bodkovaný značne znížiť expozície DRV/COBI (indukcia CYP3A4) a TAF. (indukcia P-gp)	Súbežné použitie Symtuzy s týmito liekmi je kontraindikované (pozri časť 4.3).

INHIBÍTORE HMG CO-A REDUKTÁZY		
<p>Atorvastatín Fluvastatín Pitavastatín Pravastatín Rosuvastatín</p> <p>Lovastatín Simvastatín</p>	<p>Atorvastatín (10 mg jedenkrát denne): atorvastatín AUC ↑ 290 % atorvastatín C_{max} ↑ 319 % atorvastatín C_{min} nie je určená</p> <p>Rosuvastatín (10 mg jedenkrát denne): rosuvastatín AUC ↑ 93 % rosuvastatín C_{max} ↑ 277 % rosuvastatín C_{min} nie je určená</p> <p>Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie fluvastatínu, pitavastatínu, pravastatínu, lovastatínu a simvastatínu. (inhibícia a/alebo transport CYP3A)</p>	<p>Súbežné použitie inhibítora HMG CoA reductázy a Symtuzy môže zvýšiť plazmatické koncentrácie látok znižujúcich hladinu lipidov, čo môže viesť k nežiaducim reakciám ako myopatia.</p> <p>Ak je potrebné súbežné podávanie inhibítorov HMG CoA reductázy a Symtuzy, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti.</p> <p>Súbežné použitie Symtuzy s lovastatínom a simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
INÉ LÁTKY UPRAVUJÚCE LIPIDY		
Lomitapid	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že Symtuza zvýši expozíciu lomitapidu, keď sa podávajú súbežne. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3)
ANTAGONISTY H₂-RECEPTORA		
Cimetidín Famotidín Nizatidín Ranitidín	Na základe teoretických predpokladov sa neočakáva žiadna mechanistická interakcia.	Symtuza sa môže podávať súbežne s antagonistami H ₂ -receptora bez úpravy dávky.
IMUNOSUPRESÍVA		
Cyklosporín Sirolimus Takrolimus Everolimus	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie týchto imunosupresív. (inhibícia CYP3A) Očakáva sa, že súbežné podanie cyklosporínu zvýši plazmatické koncentrácie tenofovir alafenamidu. (inhibícia P-gp)	Keď sa súbežne podáva Symtuza, musia sa monitorovať terapeutické hladiny imunosupresív. Súbežné užívanie everolimu a Symtuzy sa neodporúča.
INHALAČNÉ BETA-AGONISTY		
Salmeterol	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie salmeterolu. (inhibícia CYP3A)	Súbežné použitie salmeterolu a Symtuzy sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí salmeterolu, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie.

NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ / LIEČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDOCH		
Buprenorfín/naloxón	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI môže zvýšiť plazmatické koncentrácie buprenorfínu a/alebo norbuprenorfínu.	Úprava dávky buprenorfínu nemusí byť potrebná, ak sa podáva so Symtuзой, ale odporúča sa pozorné sledovanie prejavov intoxikácie opiátmi.
Metadon	Na základe teoretických predpokladov môže DRV/COBI zvýšiť plazmatické koncentrácie metadonu. Pri darunavire posilnenom ritonavírom sa pozorovalo malé zníženie plazmatických hladín metadonu. Ďalšie informácie si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností darunaviru.	Neočakáva sa žiadna úprava dávky metadonu, keď sa začína so súbežným podávaním Symtuzy. Odporúča sa klinické sledovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby.
Fentanyl Oxykodón Tramadol	Na základe teoretických predpokladov môže DRV/COBI zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto analgetík. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	Odporúča sa klinické sledovanie, keď sa Symtuza podáva súbežne s týmito analgetikami.
ANTIKONCEPCIA NA BÁZE ESTROGÉNOV		
Drospirenón/Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg jedenkrát denne)	drospirenón AUC ↑ 58 % drospirenón C _{max} ↑ 15 % drospirenón C _{min} nie je určená	Pri súbežnom podávaní antikoncepcie na báze estrogénov a Symtuzy sa odporúča použitie alternatívnych alebo dodatočných metód antikoncepcie. U pacientok užívajúcich estrogén ako hormonálnu substitúciu majú byť klinicky sledované prejavy deficitu estrogénu. Pri súbežnom podávaní Symtuzy a lieku obsahujúceho drospirenón sa odporúča klinické monitorovanie kvôli novej hyperkaliémii.
Etinylestradiol	etinylestradiol AUC ↓ 30 % etinylestradiol C _{max} ↓ 14 % etinylestradiol C _{min} nie je určená	
Noretindrón	Na základe teoretických predpokladov môže DRV/COBI pozmeniť plazmatické koncentrácie noretindrónu.	
ANTAGONISTY OPIOIDOV		
Naloxegol	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie Symtuzy a naloxegolu je kontraindikované.

FOSFODIESTERÁZA, INHIBÍTORE TYPU 5 (PDE-5)		
Pri liečbe erektilnej dysfunkcie Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie týchto inhibítorov PDE-5. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom užívaní inhibítorov PDE-5 na liečbu erektilnej dysfunkcie so Symtuзой je potrebná opatnosť. Ak je indikované súbežné užívanie Symtuzy a sildenafilu, vardenafilu alebo tadalafilu, jednorazová dávka sildenafilu nesmie prekročiť 25 mg za obdobie 48 hodín, jednorazová dávka vardenafilu nesmie prekročiť 2,5 mg za obdobie 72 hodín a jednorazová dávka tadalafilu nesmie prekročiť 10 mg za obdobie 72 hodín. Kombinácia avanafilu a Symtuzy je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie Sildenafil Tadalafil	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že DRV/COBI zvýši plazmatické koncentrácie týchto inhibítorov PDE-5. (inhibícia CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a pri súbežnom podávaní Symtuzy nebola stanovená. Existuje zvýšená možnosť vzniku nežiaducich účinkov súvisiacich so sildenafilom (vrátane porúch zraku, hypotenzie, predĺženej erekcie a synkopy). Preto je súbežné podávanie Symtuzy a sildenafilu, ak sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie sa súbežné použitie tadalafilu so Symtuзой neodporúča.
INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY		
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Na základe teoretických predpokladov sa neočakáva žiadna mechanistická interakcia.	Symtuza sa môže súbežne podávať s inhibítormi protónovej pumpy bez úprav dávky.

Dojčenie

Emtricitabín sa vylučuje do ľudského mlieka. Nie je známe, či sa darunavir, kobicistat alebo tenofovir alafenamid vylučujú do ľudského mlieka. Štúdie so zvieratami preukázali, že sa darunavir, kobicistat a tenofovir vylučujú do mlieka.

Z dôvodu možného prenosu HIV a možných nežiaducich reakcií u dojčiat, majú byť matky poučené, aby nedojčili, ak užívajú Symtuzu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí o účinku darunaviu, kobicistatu, emtricitabínu alebo tenofovir alafenamidu na fertilitu. U zvierat nebol žiadny účinok na párenie alebo fertilitu (pozri časť 5.3). Na základe štúdií so zvieratami sa so Symtuzou neočakáva žiadny vplyv na reprodukciu alebo fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba informovať, že pri liečbe so Symtuzou sa môže vyskytnúť točenie hlavy (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil Symtuzu je založený na údajoch z randomizovanej, dvojito zaslepenej, porovnávajúcej štúdie fázy 2, GS-US-299-0102 (N= 103 na darunavire/kobicistate/emtricitabíne/tenofovir alafenamide [D/C/F/TAF]), na údajoch z 2 štúdií fázy 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N= 362 na D/C/F/TAF) a TMC114IFD3013 (EMERALD, N= 763 na D/C/F/TAF), a na všetkých dostupných klinických štúdiách a postmarketingových údajoch o jej zložkách. Vzhľadom na to, že Symtuza obsahuje darunavir, kobicistat, emtricitabín a tenofovir alafenamid, možno očakávať nežiaduce reakcie súvisiace s každou z jednotlivých zložiek.

Najčastejšie (> 5 %) nežiaduce reakcie hlásené u predtým neliečených pacientov v štúdiu fázy 2 (GS-US-299-0102) a fázy 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analýza v 96. týždni) boli diarea (22,6 %), bolesť hlavy (13,1 %), vyrážka (12,7 %), nauzea (9,7 %), únava (8,0 %) a abdominálna bolesť (5,8 %).

Najčastejšie (> 5 %) nežiaduce reakcie hlásené u suprimovaných predtým liečených pacientov (EMERALD štúdia TMC114IFD3013, analýza v 96. týždni) boli diarea (10,5 %), bolesť hlavy (10,4 %), artralgia (7,7 %), abdominálna bolesť (7,5 %), únava (5,9 %) a vyrážka (5,1 %).

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Nežiaduce reakcie sa uvádzajú podľa triedy orgánových systémov a podľa skupiny frekvencie v tabuľke 2. Skupiny frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov)

Tabuľka 2

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia
Skupina frekvencie	
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
časté	anémia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
časté	precitlivosť (na liek)
menej časté	imunoreštitučný zápalový syndróm

<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
časté	diabetes mellitus, anorexia, hypercholesterolémia, zvýšená hladina lipoproteínu s nízkou hustotou, hypertriglyceridémia, hyperlipidémia, dyslipidémia
menej časté	hyperglykémia
<i>Psychické poruchy</i>	
časté	neprirodzené sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
veľmi časté	bolesť hlavy
časté	závrat
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	diarea
časté	vracanie, nauzea, bolesť brucha, zväčšenie brucha, dyspepsia, flatulencia
menej časté	akútna pankreatitída, zvýšená hladina pankreatických enzýmov
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
časté	zvýšená hladina hepatálnych enzýmov
menej časté	akútna hepatitída ^a , cytolytická hepatitída ^a
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
veľmi časté	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej, pruritickej vyrážky, generalizovanej vyrážky a alergickej dermatitídy)
časté	pruritus, urtikária
menej časté	angioedém
zriedkavé	lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi ^a , Stevensov-Johnsonov syndróm ^a
neznáme	toxická epidermálna nekrolýza ^a , akútna generalizovaná exantematózna pustulóza ^a
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
časté	artralgia, myalgia
menej časté	osteonekróza
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	gynekomastia ^a
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
časté	asténia, únava
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi

^a Ďalšie nežiaduce reakcie na liek pozorované len s darunavirom/ritonavírom v iných štúdiách alebo postmarketingových skúsenostiach

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vyrážka

Vyrážka je častou nežiaducou reakciou na liek u pacientov liečených darunavirom. Vyrážka bola prevažne mierna až stredne závažná, často sa vyskytla v prvých štyroch týždňoch liečby a ustúpila pri ďalšom užívaní (pozri časť 4.4). V štúdiách fázy 2/3 s doposiaľ neliečenými pacientmi zaznamenalo 12,7 % (59/465) pacientov dostávajúcich Symtuzu vyrážku (väčšina bola 1. stupňa), 1,5 % (7/465) pacientov ukončilo liečbu následkom vyrážky, z ktorých jeden z dôvodu vyrážky a precitlivenosti. V štúdiu fázy 3 so suprimovanými predtým liečenými pacientmi (EMERALD štúdia TMC114IFD3013) zaznamenalo 5,1 % (39/763) pacientov dostávajúcich Symtuzu vyrážku (väčšina bola 1. stupňa), nikto neukončil liečbu následkom vyrážky.

Metabolické parametre

Počas antiretrovirovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

V štúdiu fázy 3 so Symtuzou u pacientov bez predchádzajúcej liečby, boli pozorované zvýšenia oproti východiskovej hodnote lipidových parametrov na lačno, celkového cholesterolu, priameho LDL a HDL cholesterolu a triglyceridov v 48. a 96. týždni (pozri tabuľku 3). Mediány zvýšení oproti východiskovej hodnote boli vyššie v skupine s D/C/F/TAF v porovnaní so skupinou s DRV/kobicistat (COBI)+F/tenofovir dizoproxil fumarát (TDF) v 48. týždni.

Tabuľka 3

Lipidový parameter	Východiskový medián	Nárast mediánu od východiskovej hodnoty v		
		48. týždni D/C/F/TAF	48. týždni D/C + F/TDF	96. týždni * 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
Triglyceridy (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 pre všetky 4 lipidové parametre pri porovnaní D/C/F/TAF verus D/C + F/TDF v 48. týždni

* Po 48. týždni nie sú k dispozícii žiadne porovnávacie údaje

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy

Počas liečby inhibítormi HIV proteáz, najmä v kombinácii s NRTI, bola hlásená zvýšená hladina kreatínfosfokinázy (CPK), myalgia, myozitída a zriedkavo aj rabdomyolýza.

Osteonekróza

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne potvrdenými rizikovými faktormi, pokročilým ochorením HIV alebo dlhodobou expozíciou voči kombinovanej antiretrovirovej liečbe (CART). Frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

Imunoreštitučný zápalový syndróm

U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase začatia podávania CART môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény. Boli tiež hlásené poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); zaznamenaný čas do ich nástupu je však rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Krvácanie u pacientov s hemofíliou

U pacientov s hemofíliou dostávajúcich antiretrovirálne inhibítory proteázy boli hlásené prípady zvýšeného spontánneho krvácania (pozri časť 4.4).

Zníženie odhadovaného klírensu kreatinínu

Kobicistat zvyšuje hladinu kreatinínu v sére z dôvodu inhibície tubulárnej sekrécie kreatinínu bez vplyvu na renálnu glomerulárnu funkciu pri určení napríklad použitím Cystatínu C (Cyst C) ako filtračného markera.

V štúdií fázy 3 so Symtuzou u pacientov bez predchádzajúcej liečby sa vyskytli zvýšenia sérového kreatinínu a poklesy v eGFR_{CG} pri prvom vyhodnotení liečby (2. týždeň) a pretrvávali stabilné počas 96 týždňov. V 48. týždni boli zmeny oproti východiskovému stavu menšie s D/C/F/TAF ako s D/C+F/TDF. Medián zmeny v eGFR_{CG} bol -5,5 ml/min s D/C/F/TAF a -12,0 ml/min s D/C+F/TDF ($p < 0,001$). Použitím Cyst C ako filtračného markera, bol medián zmien v odhadovanej miere glomerulárnej filtrácie vypočítaný použitím vzorca CKD-EPI (eGFR_{CKD-EPI CystC}) 4,0 ml/min/1,73 m² a 1,6 ml/min/1,73 m² ($p < 0,001$) v tomto poradí. V 96. týždni bol medián zmeny v eGFR_{CG} -5,2 ml/min s D/C/F/TAF. Použitím Cyst C ako filtračného markera bol medián zmien v odhadovanej miere glomerulárnej filtrácie vypočítaný použitím vzorca CKD EPI (eGFR_{CKD-EPI Cyst C}) (N = 22) +4,4 ml/min/1,73 m² s D/C/F/TAF.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť Symtuzy sa u pediatrických pacientov neskúmala. Bezpečnosť zložiek Symtuzy bola však hodnotená v klinickej štúdií TMC114-C230 (N = 12) s darunavirom s ritonavírom a v GS-US-292-0106 (N = 50) s kombinovanou fixnou dávkou obsahujúcou elvitegravir, kobicistat, emtricitabín a tenofovir alafenamid. Údaje z týchto štúdií preukázali, že celkový bezpečnostný profil zložiek Symtuzy u pediatrických pacientov vo veku 12 až < 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg bol podobný ako profil pozorovaný v dospeljej populácii (pozri časť 5.1).

Iné osobitné skupiny pacientov

Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

O použití zložiek Symtuzy u pacientov súčasne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C sú dostupné obmedzené údaje.

Spomedzi 1968 predtým liečených pacientov, ktorí užívali darunavir podávaný súbežne s ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne, bolo 236 pacientov infikovaných zároveň hepatitídou B alebo C. U súčasne infikovaných pacientov bola vyššia pravdepodobnosť zvýšenia hladiny pečeňových transamináz na začiatku a počas liečby ako u pacientov bez chronickej vírusovej hepatitídy. Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir alafenamidu v kombinácii s fixnou dávkou elvitegraviru a kobicistatu v kombinovanej tablete bola hodnotená približne u 70 pacientov koinfikovaných HIV/HBV súbežne dostávajúcich liečbu HIV v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-1249). Na základe tejto obmedzenej skúsenosti sa javí byť bezpečnostný profil emtricitabínu/tenofovir alafenamidu u pacientov s koinfekciou HIV/HBV podobný ako u pacientov s monoinfekciou HIV-1 (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s akútnym predávkovaním Symtuzou u ľudí sú obmedzené.

Ak dôjde k predávkovaniu, u pacienta sa musia sledovať prejavy toxicity (pozri časť 4.8).

V prípade predávkovania Symtuzou nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania Symtuzou pozostáva zo všeobecných podporných opatrení, vrátane sledovania vitálnych prejavov ako aj pozorovania klinického stavu pacienta.

Vzhľadom na to, že darunavir a kobicistat sa značne viažu na plazmatické proteíny, nie je pravdepodobné, že budú vo významnej miere odstránené hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou. Emtricitabín môže byť odstránený hemodialýzou, ktorá odstraňuje približne 30 % dávky emtricitabínu po 3 hodinovej dialýze, ktorá začala do 1,5 hodiny od podania dávky emtricitabínu. Tenofovir je účinne odstránený hemodialýzou s extrakčným koeficientom približne 54 %. Nie je známe, či môže byť emtricitabín alebo tenofovir odstránený peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: systémové antivirotiká, antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie
ATC kód: J05AR22

Mechanizmus účinku

Darunavir je inhibítor dimerizácie a katalytickej aktivity HIV-1 proteázy ($K_D 4,5 \times 10^{-12}M$). Selektívne inhibuje odštiepenie HIV kódovaných polyproteínov Gag-Pol v bunkách infikovaných vírusom, čím zabráňuje tvorbe zrelých infekčných vírusových častíc.

Kobicistat je na mechanizme založený inhibítor cytochrómu P450 z podskupiny CYP3A. Inhibícia metabolizmu sprostredkovaného CYP3A kobicistatom zvyšuje systémovú expozíciu substrátom CYP3A, ako je darunavir, kde je obmedzená biologická dostupnosť a polčas je skrátený kvôli metabolizmu závislom na CYP3A.

Emtricitabín je nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI) a nukleozidový analóg 2'-deoxycytidínu. Emtricitabín sa fosforyluje celulárnymi enzýmami na emtricitabín trifosfát. Emtricitabín trifosfát inhibuje replikáciu HIV jeho integráciou do vírusovej DNA prostredníctvom HIV reverznej transkriptázy (RT), čo má za následok prerušenie DNA reťazca.

Tenofovir alafenamid je nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI) a fosfonoamidátový prekurzor tenofoviru (analóg 2'-deoxyadenozínmonofosfátu). Tenofovir alafenamid preniká do buniek a z dôvodu zvýšenej plazmatickej stability a vnútrobunkovej aktivácie cez hydrolýzu prostredníctvom katepsínu A je tenofovir alafenamid účinnejší ako tenofovir dizoproxil pri zvyšovaní koncentrácie tenofoviru v mononukleárných bunkách z periférnej krvi (PBMC, z angl. peripheral blood mononuclear cells) (vrátane lymfocytov a iných cieľových buniek HIV) a makrofágoch. Vnútrobunkový tenofovir sa následne fosforyluje na farmakologicky aktívny metabolit tenofovirdifosfát. Tenofovirdifosfát inhibuje replikáciu HIV jeho integráciou do vírusovej DNA prostredníctvom HIV RT, čo má za následok prerušenie reťazca DNA.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Darunavir, emtricitabín a tenofovir alafenamid preukázali aditívne až synergické antivírusové účinky v štúdiách s kombináciou dvoch liekov na bunkovej kultúre.

Darunavir vykazuje aktivitu proti laboratórnym kmeňom a klinickým izolátom HIV-1 a laboratórnym kmeňom HIV-2 v akútne infikovaných líniiach T-buniek, ľudských PBMC a ľudských monocytoch/makrofágoch so strednými hodnotami EC_{50} v rozmedzí 1,2 až 8,5 nmol/l (0,7 až 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivírusovú aktivitu voči širokému spektru primárnych izolátov zo skupiny M HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) a skupiny O s hodnotami EC_{50} v rozmedzí od < 0,1 do 4,3 nmol/l. Tieto hodnoty EC_{50} sú výrazne nižšie ako je rozsah toxickej koncentrácie pre 50 % buniek od 87 μ mol/l do > 100 μ mol/l.

Kobicistat nemá žiadnu detekovateľnú antivirotickú aktivitu proti HIV-1 a neantagonizuje antivirotický účinok darunaviru, emtricitabínu ani tenofoviru.

Antivírusová aktivita emtricitabínu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, MAGI CCR5 bunkovej línii a PBMC. Hodnoty EC_{50} pre emtricitabín boli v rozmedzí 0,0013 až 0,64 μmol . Emtricitabín preukázal antivírusovú aktivitu v bunkových kultúrach voči HIV-1 kmeňom A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} v rozmedzí od 0,007 do 0,075 μmol) a vykazoval kmeňovo špecifickú aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC_{50} v rozmedzí od 0,007 do 1,5 μmol).

Antivírusová aktivita tenofoviru alafenamidu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 podtypu B bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, PBMC, primárnych monocytoch/makrofágoch a v lymfocytoch $CD4^{+}T$. Hodnoty EC_{50} pre tenofovir alafenamid boli v rozmedzí 2,0 až 14,7 nmol. Tenofovir alafenamid vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre voči všetkým skupinám HIV-1 (M, N a O), vrátane podtypov A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} v rozmedzí od 0,10 do 12,0 nmol) a vykazoval kmeňovo špecifickú aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC_{50} v rozmedzí od 0,91 do 2,63 nmol).

Rezistencia

Selekcia vírusu rezistentného na darunavir z divokého typu HIV-1 *in vitro* trvala pomerne dlho (> 3 roky). Vyselektované vírusy neboli schopné rásť v prítomnosti darunaviru v koncentráciách nad 400 nmol/l. U vírusov vyselektovaných v týchto podmienkach a vykazujúcich zníženú citlivosť voči darunaviru (rozmedzie: 23 až 50-násobne) sa v géne pre proteázu zistili substitúcie 2 až 4 aminokyselín. Zníženú citlivosť vznikajúcich vírusov na darunavir v selekcii nie je možné vysvetliť vznikom týchto mutácií proteázy.

In vivo mutácie vedúce k rezistencii voči darunaviru (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L alebo M, T74P, L76V, I84V a L89V) v HIV-1 proteáze boli odvodené z údajov z klinických štúdií s pacientmi liečenými ART, všetci z nich boli liečení inhibítorom proteázy.

Znížená citlivosť voči emtricitabínu sa spája s mutáciami M184V/I v HIV-1 RT.

Izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou voči tenofoviru alafenamidu vykazujú mutáciu K65R v HIV-1 RT; navyše bola v HIV-1 RT prechodne pozorovaná mutácia K70E. Izoláty HIV-1 s mutáciou K65R majú v nízkej miere zníženú citlivosť voči abakaviru, emtricitabínu, tenofoviru a lamivudínu.

Vznikajúca rezistencia u pacientov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej liečby alebo s virologickou supresiou

Počas 96 týždňov liečby v štúdiách fázy 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) u predtým neliečených pacientov a TMC114IFD3013 (EMERALD) u predtým liečených virologicky suprimovaných pacientov sa uskutočnilo testovanie rezistencie na vzorkách od pacientov s virologickým zlyhaním definovaným v protokole (PDVF, angl. *protocol-defined virologic failure*), ktorí mali v čase zlyhania alebo neskôr HIV-1 RNA \geq 400 kópií/ml. Vznikajúca rezistencia v skupinách so Syntuzou je uvedená v tabuľke 4. Neboli pozorované mutácie súvisiace s rezistenciou na DRV, primárny PI alebo TDF/TAF.

Tabuľka 4: Vznikajúca rezistencia v štúdiu AMBER a EMERALD (96. týždeň)

Štúdia	Liečebná skupina	Pacienti, n	Pacienti s PDVF, n (%)	Pacienti s PDVF na rezistenciu, n (%)	Pacienti s ≥ 1 vznikajúcou RAM, n (%)		
					Proteáza	Reverzná transkriptáza	FTC
					Primárny PI/DRV	TDF/TAF	
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
Spolu fáza 3	Symtuza	1 125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a V 36. týždni bola pozorovaná mutácia M184M/I/V spôsobujúca rezistenciu voči FTC. Tento subjekt mal pri skríningu mutáciu K103N, čo indikuje prenesenú rezistenciu voči NNRTI.

DRV = darunavir; FTC = emtricitabín; PDVF = virologické zlyhanie definované v protokole; PI = inhibítor proteázy; RAM = mutácia súvisiaca s rezistenciou; TDF = tenofovir dizoproxil fumarát; TAF = tenofovir alafenamid

Skrížená rezistencia u pacientov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej liečby a s virologickou supresiou

Vírus rezistentný voči emtricitabínu s mutáciou M184M/I/V bol skrížene rezistentný voči lamivudínu, ale zachovali si citlivosť voči abakaviru, stavudínu, tenofoviru a zidovudínu.

Klinické údaje

Pacienti bez predchádzajúcej liečby HIV-1

V dvojito zaslepenej štúdiu fázy 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) boli pacienti bez predchádzajúcej liečby randomizovaní buď na Symtuza (N = 362) alebo na kombináciu fixnej kombinovanej dávky darunaviru a kobicistatu a fixnej kombinovanej dávky emtricitabínu a tenofovir dizoproxil fumarátu (F/TDF) (N = 363) jedenkrát denne. Virologická odpoveď bola definovaná ako < 50 kópií/ml použitím metódy snapshot (pozri tabuľku 5).

Celkovo 725 pacientov malo medián veku 34 rokov (rozpätie 18-71), 88,3 % bolo mužov, 83,2 % belochov, 11,1 % černochoch, 1,5 % aziatov. Stredná hodnota východiskovej plazmatickej HIV-1 RNA bola 4,48 log₁₀ kópií/ml (SD = 0,61) a medián východiskového počtu CD4+ buniek bol 453 x 10⁶ buniek/l (rozpätie 38 – 1 456 x 10⁶ buniek/l).

Tabuľka 5: Virologické výsledky v štúdiu AMBER v 48. a 96. týždni (FDA Snapshot)			
	48. týždeň		96. týždeň*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
Virologická odpoveď, %			
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	91,4 %	88,4 %	85,1 %
Rozdiel v liečbe ^a	2,7 (95 % CI: -1,6; 7,1)		-
Virologické zlyhanie^b	4,4 %	3,3 %	5,5 %
HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml	2,5 %	2,5 %	1,7 %
Virologické zlyhanie vedúce k ukončeniu liečby	0,3 % ^d	0	1,4 % ^d
Ukončenie užívania skúšaného lieku z iných dôvodov a posledná dostupná HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml	1,7 %	0,8 %	2,5 %
Žiadne virologické údaje^c	4,1 %	8,3 %	9,4 %
Dôvody			
Ukončenie štúdie z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia	2,2 %	4,4 %	2,2 %
Ukončenie užívania skúšaného lieku z iných dôvodov a posledná dostupná HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	1,1 %	2,5 %	5,8 %

Chýbajúce údaje počas okna, ale v štúdiu	0,8 %	1,4 %	1,4 %
Virologická odpoveď (HIV-1-RNA < 50 kópií/ml; analýza Snapshot) podľa podskupiny, n/N (%)			
Vek			
< 50 rokov	299/326 (91,7 %)	293/331 (88,5 %)	276/326 (84,7 %)
≥ 50 rokov	32/36 (88,9 %)	28/32 (87,5 %)	32/36 (88,9 %)
Pohlavie			
Muži	292/318 (91,8 %)	289/322 (89,8 %)	270/318 (84,9 %)
Ženy	39/44 (88,6 %)	32/41 (78,0 %)	38/44 (86,4 %)
Rasa			
Černosi	34/40 (85,0 %)	34/40 (85,0 %)	28/40 (70,0 %)
Iní ako černosi	281/305 (92,1 %)	275/309 (89,0 %)	266/305 (87,2 %)
Východisková vírusová nálož			
≤ 100 000 kópií/ml	278/303 (91,7 %)	265/293 (90,4 %)	260/303 (85,8 %)
> 100 000 kópií/ml	53/59 (89,8 %)	56/70 (80,0 %)	48/59 (81,4 %)
Východiskový počet CD4+ buniek			
< 200 buniek/mm ³	16/22 (72,7 %)	25/29 (86,2 %)	16/22 (72,7 %)
≥ 200 buniek/mm ³	315/340 (92,6 %)	296/334 (88,6 %)	292/340 (85,9 %)
Stredná hodnota zmeny počtu CD4+ buniek oproti východiskovej hodnote	188,7	173,8	228,8

- ^a Na základe MH testu upraveného podľa kategórií, kde sú stratifikačnými faktormi hladina HIV-1 RNA (≤ 100 000 alebo > 100 000 kópií/ml) a počet CD4+ buniek (< 200 alebo ≥ 200 buniek/μl).
- ^b Zahŕňalo osoby, ktoré mali HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v okne v 48./96. týždni; osoby, ktoré ukončili liečbu predčasne z dôvodu chýbajúcej účinnosti alebo straty účinnosti podľa hodnotenia skúšajúceho; osoby, ktoré ukončili liečbu z iných dôvodov ako nežiaduci účinok (NÚ), úmrtie alebo nedostatok alebo strata účinnosti a v čase ukončenia mali HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml.
- ^c Okno v 48. týždni: 295. deň – 378. deň; okno v 96. týždni: 631. deň – 714. deň
- ^d Päť osôb bolo zo štúdie vyradených z dôvodov súvisiacich s účinnosťou podľa hodnotenia skúšajúceho (rozhodnutie lekára), z ktorých 3 mali poslednú hodnotu HIV-1 RNA počas liečby <50 kópií/ml.
- * Po 48. týždni nie sú k dispozícii žiadne porovnávacie údaje

Zmeny v meraniach kostnej minerálnej denzity

V štúdiu fázy 3 TMC114FD2HTX3001 s doposiaľ neliečenými pacientmi sa Symtuza nespájala so žiadnymi alebo sa spájala s menšími zníženiami kostnej minerálnej denzity (BMD, z angl. bone mineral density) v porovnaní s DRV/COBI+F/TDF, keď sa merala pomocou DXA analýzy bedra (LS znamená percentuálnu zmenu: 0,17 % oproti -2,69 %, $p < 0,001$) a driekovej chrbtice (LS znamená percentuálnu zmenu: -0,68 % oproti -2,38 %, $p = 0,004$) po 48 týždňoch liečby. Po 96 týždňoch liečby Symtuzou boli (95 % CI) percentuálne zmeny BMD v oblasti bedrového kĺbu a chrbtice oproti východiskovej hodnote nasledovné: -0,26 (-0,96; 0,45) % resp. -0,93 (-1,82; -0,05) %.

Zmeny v meraniach funkcie obličiek

V štúdiách s doposiaľ neliečenými pacientmi sa Symtuza sa spájala s menším vplyvom na odhadovaný mieru glomerulárnej filtrácie podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy, v porovnaní s kontrolnou skupinou (DRV/COBI+F/TDF).

Pacienti s predchádzajúcou liečbou HIV-1

Štúdia fázy 3 TMC114IFD3013 (EMERALD) hodnotila účinnosť Symtuzy u virologicky suprimovaných (HIV-1 RNA menej ako 50 kópií/ml) pacientov infikovaných HIV-1. Pacienti boli virologicky suprimovaní minimálne 2 mesiace a počas roka pred zaradením do štúdie nezaznamenali zvýšenie vírusovej nálože nad 50 HIV-1 RNA kópií/ml viac ako jedenkrát. Pacienti boli prijatí do štúdie, ak predtým zlyhali na ktoromkoľvek ARV režime bez darunaviru. Pacienti nemali v anamnéze virologické zlyhanie na režime založenom na darunavire a ak boli dostupné genotypy z minulosti, absentovali RAM voči darunaviru. Pacienti boli na ustálenom ARV režime (minimálne 6 mesiacov), ktorý pozostával z posilneného proteázového inhibítora [buď darunavir jedenkrát denne alebo atazanavir (oba posilnené ritonavikom alebo kobicistatom) alebo lopinavir s ritonavikom] v kombinácii s emtricitabínom a TDF. Buď prešli na Symtuzu (N = 763) alebo pokračovali vo svojom liečebnom režime (N = 378) (randomizácia 2 : 1).

Pacienti mali medián veku 46 rokov (rozpätie 19-78), 82 % bolo mužov, 75,5 % belochov, 20,9 % černocho a 2,3 % aziatov. Medián východiskového počtu CD4+ buniek bol 628 x 10⁶ buniek/mm³ (rozpätie 111-1921 x 10⁶ buniek/mm³). Virologické výsledky zo 48. a 96. týždňa v štúdiu EMERALD sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Virologické výsledky v štúdiu EMERALD v 48. a 96. týždni			
	48. týždeň		96. týždeň*
	Symtuza N = 763	bPI+F/TDF N = 378	Symtuza N = 763
Kumulatívny protokolom definovaný virologický rebound^a, %			
Miera rebound definovaná v protokole	2,5 %	2,1 %	3,1 %
(95 % CI) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Rozdiel v pomeroch	0,4 (95 % CI: -1,5; 2,2)		-
Výsledok FDA Snapshot			
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	94,9 %	93,7 %	90,7 %
Virologické zlyhanie^c	0,8 %	0,5 %	1,2 %
Rozdiel v liečbe ^d	0,3 (95 % CI: -0,7; 1,2)		
HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml	0,5 %	0,5 %	0,7 % ^f
Virologické zlyhanie – vedúce k ukončeniu liečby	0	0	0
Virologické zlyhanie – ukončenie liečby z iného dôvodu a posledná dostupná HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml	0,3 %	0	0,5 %
Žiadne virologické údaje	4,3 %	5,8 %	8,1 %
Dôvody			
Ukončenie štúdie následkom nežiaducej udalosti alebo úmrtia	1,4 %	1,1 %	2,4 %
Ukončenie štúdie z iných dôvodov	2,5 %	4,2 %	5,0 %
Chýbajúce údaje počas okna ^b ale v štúdiu	0,4 %	0,5 %	0,8 %
Kumulatívny protokolom definovaný virologický rebound podľa podskupiny, %			
Vek			
< 50 rokov	13/507 (2,6 %)	7/252 (2,8 %)	18/507 (3,6 %)
≥ 50 rokov	6/256 (2,3 %)	1/126 (0,8 %)	6/256 (2,3 %)
Pohlavie			
Muži	14/623 (2,2 %)	7/313 (2,2 %)	20/623 (3,2 %)
Ženy	5/140 (3,6 %)	1/65 (1,5 %)	4/140 (2,9 %)
Rasa			
Černosi	6/155 (3,9 %)	1/82 (1,2 %)	7/155 (4,5 %)
Iní ako černosi	13/597 (2,2 %)	7/293 (2,4 %)	17/597 (2,8 %)
Predchádzajúce zlyhanie ARV			
0	16/647 (2,5 %)	8/325 (2,5 %)	19/647 (2,9 %)
≥ 1	3/116 (2,6 %)	0/53 (0 %)	5/116 (4,3 %)

^a 2 konzekutívne HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml alebo v prípade ukončenia liečby alebo v 48./96. týždni z akéhokoľvek dôvodu, (jednotlivá) HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml od východiskového stavu (vrátane)

^b Dvojstranný exaktný Clopperov-Pearsonov 95 % interval spoľahlivosti

^c Zahŕňalo osoby, ktoré mali ≥ 50 kópií/ml v okne v 48./96. týždni; osoby, ktoré ukončili liečbu predčasne z dôvodu chýbajúcej účinnosti alebo straty účinnosti podľa hodnotenia skúšajúceho; osoby, ktoré ukončili liečbu z iných dôvodov ako nežiaduci účinok (NÚ), úmrtie alebo nedostatok alebo strata účinnosti a v čase ukončenia mali vírusovú hodnotu ≥ 50 kópií/ml.

^d Na základe MH testu upraveného pre bPI v čase skríningu (ATV s rtv alebo COBI, DRV s rtv alebo COBI, LPV s rtv)

^e Okno v 48. týždni: 295. deň – 378. deň; okno v 96. týždni: 631. deň – 714. deň

^f Pre tieto osoby boli v 96. týždni pozorované nasledujúce hodnoty vírusovej záťaže: 54 kópií/ml, 78 kópií/ml, 111 kópií/ml, 152 kópií/ml a 210 kópií/ml.

* Po 48. týždni nie sú k dispozícii žiadne porovnávacie údaje

Pediatrická populácia

Použitie Symtuzy u dospelých pacientov doposiaľ neliečených ART vo veku od 12 rokov až < 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg je doložené dvomi štúdiami s pediatrickými pacientmi

infikovanými HIV-1 (TMC114-C230 a GS-US-292-0106). Viac podrobnejších informácií nájdete v informácii o predpisovaní darunaviru a emtricitabínu/tenofovir alafenamidu.

Vykonala sa otvorená štúdia fázy 2 (TMC114-C230) za účelom vyhodnotenia farmakokinetiky, bezpečnosti, tolerovateľnosti a účinnosti darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru u 12 pediatických pacientov infikovaných HIV-1 doposiaľ neliečených ART vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg. Títo pacienti dostávali darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne v kombinácii s inými antiretrovirotikami. Virologická odpoveď bola definovaná ako pokles vírusovej nálože plazmatickej HIV-1 RNA o minimálne 1,0 log₁₀ oproti východiskovej hodnote (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7: Virologické výsledky u dospievajúcich doposiaľ neliečených ART v 48. týždni (algoritmus TLOVR)

TMC114-C230	
Výsledky v 48. týždni	Darunavir/ritonavir (N = 12)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^a	83,3 % (10)
percentuálny medián zmeny CD4+ oproti východiskovej hodnote	14
priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ pokles plazmatickej vírusovej nálože oproti východiskovej hodnote	100 %

^a Imputácie podľa algoritmu TLOVR.

^b Neukončenie sa považuje za zlyhanie: pacientom, ktorí prerušili liečbu predčasne, je prísúdená zmena rovná 0.

V štúdiu GS-US-292-0106 bola účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetika emtricitabínu a tenofovir alafenamidu vyhodnotená v otvorenej štúdiu, v ktorej 50 doposiaľ neliečených dospievajúcich infikovaných HIV-1 dostávalo emtricitabín a tenofovir alafenamid (10 mg) podávaný s elvitegravírom a kobicistatom v tablete s kombinovanou fixnou dávkou. Pacienti mali medián veku 15 rokov (rozpätie: 12-17), 56 % bolo žien, 12 % bolo aziatov a 88 % bolo černochoch. Na začiatku liečby bola stredná hodnota plazmatickej HIV-1 RNA 4,7 log₁₀ kópií/ml, stredná hodnota počtu buniek CD4+ bola 456 buniek/mm³ (rozpätie: 95-1110) a stredná hodnota % CD4+ bola 23 % (rozpätie: 7-45 %). Celkovo malo 22 % východiskovú plazmatickú HIV-1 RNA > 100 000 kópií/ml. V 48. týždni dosiahlo 92 % (46/50) HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, čo sa podobalo mieram odpovede v štúdiách s doposiaľ neliečenými dospelými infikovanými HIV-1. Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ v 48. týždni oproti východiskovej hodnote bolo 224 buniek/mm³. Do 48. týždňa nebola zaznamenaná žiadna vznikajúca rezistencia voči E/C/F/TAF (elvitegravir/kobicistat/emtricitabín/tenofovir alafenamid).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Symtuзой v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie v liečbe infekcie HIV-1 (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnosť všetkých zložiek Symtuzy bola porovnateľná s biologickou dostupnosťou, keď boli darunavir 800 mg, kobicistat 150 mg a emtricitabín/tenofovir alafenamid 200/10 mg podávané súbežne ako samostatné prípravky; bioekvivalencia bola stanovená po jednorazovom podaní dávky zdravým subjektom (N = 96) po jedle.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť po jednorazovom podaní samotného darunaviru v dávke 600 mg bola približne 37 %, pričom pri podávaní ritonaviru v dávke 100 mg dvakrát denne sa zvýšila približne na 82 %. Absolútna biologická dostupnosť emtricitabínu 200 mg kapsuly bola 93 %.

Po perorálnom podaní Symtuzy zdravým subjektom sa všetky zložky rýchlo vstreli. Maximálne plazmatické koncentrácie darunaviru došli dosiahnuté 4,00 hodiny, kobicistatu 4,00 hodiny, emtricitabínu 2,00 hodiny a tenofovir alafenamidu 1,50 hodiny po podaní dávky. Biologická dostupnosť zložiek Symtuzy nebola ovplyvnená, keď sa podávali perorálne v rozdelenej tablete v porovnaní s podaním tablety prehltutej v celku.

Expozícia darunaviru a kobicistatu podávaným ako Symtuza bola o 30-45 % nižšia a o 16-29 % nižšia, v tomto poradí, v stave nalačno v porovnaní s podaním po jedle. C_{max} emtricitabínu bola 1,26-násobne vyššia v stave nalačno, kým AUC bola porovnateľná v sýtom stave a v stave nalačno. C_{max} tenofovir alafenamidu bola 1,82-násobne vyššia v stave nalačno, kým AUC bola o 20 % nižšia až porovnateľná v stave nalačno v porovnaní so sýtym stavom. Symtuza tablety sa majú užívať spolu s jedlom. Druh jedla nemá vplyv na expozíciu Symtuze.

Distribúcia

Darunavir

Približne 95 % darunaviru sa viaže na plazmatické bielkoviny. Darunavir sa viaže najmä na plazmatický α_1 -kyslý glykoproteín.

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem samotného darunaviru $88,1 \pm 59,0$ l (stredný \pm SD) a v prítomnosti 100 mg ritonaviru podávaného dvakrát denne bol zvýšený na $131 \pm 49,9$ l (stredný \pm SD).

Kobicistat

Približne 97 až 98 % kobicistatu sa viaže na plazmatické bielkoviny u ľudí a priemerný plazmatický pomer jeho koncentrácie v krvi bol približne 2.

Emtricitabín

Väzba emtricitabínu na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* bola < 4 % a nezávislá od koncentrácie pri rozmedzí 0,02-200 mcg/ml. Pri maximálnych plazmatických koncentráciách priemerný pomer koncentrácie lieku v plazme a krvi bol približne 1,0 a priemerný pomer koncentrácie lieku v spermiiach a v plazme bol približne 4,0.

Tenofovir alafenamid

Väzba tenofoviru na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* je $< 0,7$ % a je nezávislá od koncentrácie pri rozmedzí 0,01-25 μ g/ml. Väzba tenofovir alafenamidu na ľudské plazmatické proteíny *ex vivo* na vzorkách zozbieraných počas klinických štúdií bola približne 80 %.

Biotransformácia

Darunavir

In vitro štúdie využívajúce mikrozómy pečene človeka (human liver microsomes, HLM) naznačujú, že darunavir sa metabolizuje najmä oxidatívnym metabolizmom. Darunavir sa výrazne metabolizuje prostredníctvom systému CYP v pečeni a takmer výlučne prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4. V štúdiu skúmajúcej aplikáciu darunaviru označeného rádioaktívnym [14 C] zdravým dobrovoľníkom sa zistilo, že väčšina rádioaktivity v plazme po jednorazovom podaní darunaviru s ritonavírom v dávke 400/100 mg pochádzala z pôvodného liečiva. U ľudí sa zistila prítomnosť najmenej 3 oxidatívnych metabolitov darunaviru, pričom všetky z nich mali aktivitu proti divokému typu HIV najmenej 10 - krát nižšiu ako darunavir.

Kobicistat

Kobicistat je metabolizovaný prostredníctvom CYP3A (hlavná)- a CYP2D6 (menej významná)-sprostredkovej oxidácie a nepodlieha glukuronidácii. Po perorálnom podaní [14 C]-kobicistatu, 99 % cirkulujúcej rádioaktivity v plazme bol nezmenený kobicistat. Nízke hladiny metabolitov sú pozorované v moči a v stolici a neprispievajú k CYP3A inhibičnej aktivite kobicistatu.

Emtricitabín

In vitro štúdie naznačujú, že emtricitabín nie je inhibítorom ľudských enzýmov CYP. Po podaní [¹⁴C]-emtricitabínu bol kompletný výťažok dávky emtricitabínu získaný z moču (približne 86 %) a stolice (približne 14 %). Trinásť percent dávky sa zistilo v moči vo forme troch predpokladaných metabolitov. Biotransformácia emtricitabínu zahŕňa oxidáciu tiolovej skupiny na formu 3'-sulfoxid diastereomérov (približne 9 % dávky) a konjugáciu s kyselinou glukurónovou na formu 2'-O-glukuronidu (približne 4 % dávky). Neboli identifikované žiadne iné metabolity.

Tenofovir alafenamid

Metabolizmus je hlavnou dráhou eliminácie tenofovir alafenamidu u ľudí a tvorí > 80 % perorálnej dávky. *In vitro* štúdie preukázali, že tenofovir alafenamid sa metabolizuje na tenofovir (hlavný metabolit) prostredníctvom katepsínu A v PBMC (vrátane lymfocytov a iných cieľových buniek HIV) a makrofágoch; a pomocou karboxylesterázy-1 v hepatocytoch. *In vivo* sa tenofovir alafenamid hydrolyzuje v bunkách na tenofovir (hlavný metabolit), ktorý sa fosforyluje na aktívny metabolit tenofovirdifosfát.

In vitro sa tenofovir alafenamid nemetabolizuje prostredníctvom CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Tenofovir alafenamid sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 iba minimálne. Po súbežnom podaní so stredne účinným detekčným induktorom enzýmu CYP3A efavirenzom nedošlo k výraznému ovplyvneniu expozície tenofovir alafenamidu. Po podaní tenofovir alafenamidu vykazovala plazmatická [¹⁴C]-rádioaktivita časovo závislý profil, pričom prevládajúcou formou počas prvých niekoľkých hodín bol tenofovir alafenamid a po zvyšný čas kyselina močová.

Eliminácia

Darunavir

Po podaní darunaviru s ritonavírom v dávke 400/100 mg označeného rádioaktívnym [¹⁴C] sa približne 79,5 % rádioaktivity zachytilo v stolici a 13,9 % rádioaktivity sa zachytilo v moči. Nezmenený darunavir v stolici predstavoval 41,2 % a v moči predstavoval 7,7 % z podanej dávky.

Klírens darunaviru (150 mg) podaného intravenózne v monoterapii bol 32,8 l/h a za prítomnosti nízkej dávky (100 mg) ritonavíru bol 5,9 l/h. Stredný terminálny plazmatický polčas darunaviru po podaní Symtuzy je 5,5 hodiny.

Kobicistat

Po perorálnom podaní [¹⁴C]-kobicistatu, 86 % dávky bolo objavených v stolici a 8,2 % v moči. Stredný terminálny plazmatický polčas kobicistatu po podaní Symtuzy je 3,6 hodiny.

Emtricitabín

Emtricitabín sa primárne vylučuje obličkami s kompletným výťažkom dávky získaným z moču (približne 86 %) a stolice (približne 14 %). Trinásť percent dávky emtricitabínu sa zistilo v moči vo forme troch metabolitov. Systémový klírens emtricitabínu je v priemere 307 ml/min. Stredný terminálny eliminačný polčas emtricitabínu po perorálnom podaní Symtuzy je 17,2 hodín.

Tenofovir alafenamid

Tenofovir alafenamid sa eliminuje hlavne po metabolizovaní na tenofovir. Stredný terminálny eliminačný polčas tenofovir alafenamidu bol 0,3 hodiny, keď sa podal ako Symtuza. Tenofovir sa eliminuje z tela obličkami prostredníctvom glomerulárnej filtrácie aj aktívnej tubulárnej sekrécie. Tenofovir má stredný plazmatický polčas približne 32 hodín. Renálne vylučovanie nezmeneného tenofovir alafenamidu predstavuje sekundárnu dráhu, pričom v moči sa eliminuje menej ako 1 % dávky. Farmakologicky aktívny metabolit, tenofovirdifosfát, má polčas 150-180 hodín v PBMC.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Farmakokinetika Symtuzy nebola skúmaná u pediatrických pacientov. K dispozícii sú však farmakokinetické údaje pre jednotlivé zložky Symtuzy, ktoré naznačujú, že dávky 800 mg darunaviru,

150 mg kobicistatu, 200 mg emtricitabínu a 10 mg tenofovir alafenamidu vedú k podobným expozíciám u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 40 kg.

Starší ľudia

U starších ľudí (vo veku ≥ 65 rokov) sú dostupné obmedzené FK údaje pre Symtuza ako aj pre jednotlivé zložky.

Analýza populačnej farmakokinetiky preukázala, že farmakokinetika darunaviru sa výraznejšie nelíši v hodnotenom vekovom rozpätí (18 až 75 rokov) pacientov infikovaných HIV (N = 12, vek ≥ 65 rokov) (pozri časť 4.4).

Pre kobicistat, emtricitabín ani tenofovir alafenamid neboli vo vekovom rozpätí ≤ 65 rokov identifikované žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike súvisiace s vekom.

Pohlavie

Analýza populačnej farmakokinetiky preukázala mierne vyššiu expozíciu darunaviru (16,8 %) u žien infikovaných HIV-1 v porovnaní s mužmi. Tento rozdiel nemá žiadny klinický význam.

Pre kobicistat, emtricitabín ani tenofovir alafenamid neboli identifikované žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike súvisiace s pohlavím.

Porucha funkcie obličiek

Symtuza nebola skúšaná u pacientov s poruchou funkcie obličiek. K dispozícii sú farmakokinetické údaje o (jednotlivých) zložkách Symtuzy.

Darunavir

Výsledky štúdie zachovania hmotnosti s [^{14}C] rádioaktívne označeným darunavirom s ritonavírom ukázali, že približne 7,7 % z podanej dávky darunaviru sa vylučuje do moču v nezmenenej forme.

Aj keď sa podávanie darunaviru nesledovalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pri analýze populačnej farmakokinetiky sa zistilo, že stredne ťažká porucha funkcie obličiek (eGFR_{CG} medzi 30-60 ml/min, N = 20) nemá väčší vplyv na farmakokinetiku darunaviru u pacientov infikovaných HIV (pozri časti 4.2 a 4.4).

Kobicistat

Štúdia farmakokinetiky kobicistatu sa uskutočnila u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR_{CG} pod 30 ml/min), ktorí neboli infikovaní HIV-1. Medzi osobami s ťažkou poruchou funkcie obličiek a zdravými osobami neboli pozorované žiadne významné rozdiely vo farmakokinetike kobicistatu, v súlade s nízkym renálnym klírensom kobicistatu.

Emtricitabín

Priemerná systémová expozícia emtricitabínu bola vyššia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR_{CG} < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) ako u osôb s normálnou renálnou funkciou (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

Tenofovir alafenamid

Medzi zdravými osobami a pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR_{CG} > 15 ale < 30 ml/min) neboli v štúdiách s tenofovir alafenamidom pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike tenofovir alafenamidu alebo tenofoviru. K dispozícii nie sú žiadne údaje o farmakokinetike tenofovir alafenamidu u pacientov s eGFR_{CG} < 15 ml/min.

Porucha funkcie pečene

Symtuza nebola skúšaná u pacientov s poruchou funkcie pečene. K dispozícii sú farmakokinetické údaje o (jednotlivých) zložkách Symtuzy.

Darunavir

Darunavir sa metabolizuje a eliminuje prevažne v pečeni. V štúdií s opakovaným podaním darunaviru/ritonaviru (600/100 mg) dvakrát denne sa preukázalo, že celkové koncentrácie darunaviru v plazme u osôb s miernou (Childova-Pughova trieda A, n = 8) a stredne ťažkou (Childova-Pughova trieda B, n = 8) poruchou funkcie pečene boli porovnateľné s tými u zdravých osôb. Koncentrácie voľného darunaviru boli však približne o 55 % (Childova-Pughova trieda A) a 100 % (Childova-Pughova trieda B) vyššie. Klinický význam tohto nárastu nie je známy. Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku darunaviru nebol doposiaľ študovaný (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Kobicistat

Kobicistat sa metabolizuje a eliminuje prevažne v pečeni. Štúdia farmakokinetiky kobicistatu sa uskutočnila u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B), ktorí neboli infikovaní HIV-1. Medzi osobami so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravými osobami neboli pozorované žiadne významné rozdiely vo farmakokinetike kobicistatu. Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) na farmakokinetiku kobicistatu sa neskúmal.

Emtricitabín

Farmakokinetika emtricitabínu sa neštudovala u pacientov s poruchou funkcie pečene; emtricitabín sa však výrazne nemetabolizuje pečevnými enzýmami, a preto by mal byť vplyv poruchy funkcie pečene obmedzený.

Tenofovir alafenamid

Medzi pacientmi s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike tenofoviru. Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) na farmakokinetiku tenofovir alafenamidu sa neskúmal.

Koinfekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

V klinických štúdiách neboli k dispozícii dostatočné farmakokinetické údaje pre stanovenie vplyvu infekcie vírusom hepatitídy B a/alebo C na farmakokinetiku darunaviru, kobicistatu, emtricitabínu alebo tenofovir alafenamidu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Gravidita a obdobie po pôrode

Liečba darunavirom/kobicistatom 800/150 mg jedenkrát denne počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru (pozri tabuľku 8). U žien dostávajúcich darunavir/kobicistat počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty celkovej C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} darunaviru o 49 %, 56 % a 92 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty celkovej C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} darunaviru o 37 %, 50 % a 89 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode. Bola tiež výrazne znížená neviazaná frakcia, vrátane zníženia hladín C_{min} okolo 90 %. Hlavnou príčinou týchto nízkych expozícií je výrazné zníženie expozície kobicistatu v dôsledku indukcie enzýmu súvisiaceho s graviditou (pozri nižšie).

Tabuľka 8

Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/kobicistatu 800/150 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode			
Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)	Druhý trimester gravidity (n=7)	Tretí trimester gravidity (n=6)	Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (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

Expozícia kobicistatu bola počas gravidity nižšia, čo potenciálne vedie k zníženému posilneniu darunaviru. Počas druhého trimestra gravidity boli C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu o 50 %, 63 % a 83 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode. Počas tretieho trimestra gravidity

boli C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu o 27 %, 49 % a 83 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje pre emtricitabín a tenofovir alafenamid počas gravidity.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Darunavir

Predklinické údaje o darunavire získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Darunavir nemá vplyv na fertilitu a skorý embryonálny vývoj a DRV nevykazuje žiadny teratogénny potenciál pri úrovniach expozície nižšej ako sú tie, ktoré sa odporúčajú v klinickej dávke u ľudí.

U juvenilných laboratórnych potkanov, ktorí dostávali darunavir 23. – 26. deň (čo u ľudí zodpovedá veku menej ako 2 roky), sa pozorovala zvýšená mortalita s kŕčmi u niektorých zvierat. Tieto nálezy boli pripísané nezrelosti pečňových enzýmov a hematoencefalickej bariéry. Symtuza sa nemá používať u pediatrických pacientov mladších ako 3 roky z dôvodu nejasnosti ohľadom miery rozvoja hematoencefalickej bariéry a pečňových enzýmov.

Kobicistat

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách vývojovej toxicity sa u potkanov a králikov nepozorovali žiadne teratogénne účinky. U potkanov sa vyskytli zmeny osifikácie chrčtice a sternebra plodu pri dávkach, ktoré vyvolali výraznú toxicitu u matky.

Štúdie *ex vivo* na králikoch a *in vivo* na psoch naznačujú, že kobicistat má nízky potenciál pre predĺženie QT a môže mierne predĺžiť interval PR a znížiť funkciu ľavej komory srdca pri priemerných koncentráciách aspoň 10-násobne vyšších ako expozície u ľudí pri odporúčanej dennej dávke 150 mg.

Dlhodobé štúdie karcinogenity kobicistatu u potkanov odhalili tumorogénny potenciál špecifický pre tento zvierací druh, ktorý nie je považovaný za významný u človeka. Dlhodobá štúdia karcinogenity u myší neodhalila žiadny karcinogénny potenciál.

Emtricitabín

Predklinické údaje o emtricitabíne získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Emtricitabín preukázal nízky karcinogénny potenciál u myší a potkanov.

Tenofovir alafenamid

Predklinické štúdie tenofovir alafenamidu u potkanov a psov odhalili, že primárnymi cieľovými orgánmi postihovanými toxicitou sú kosti a obličky. Toxicita voči kostiam sa pozorovala ako znížená hustota kostných minerálov u potkanov a psov pri expozíciách tenofoviru najmenej štyrikrát vyšších než tie, ktoré sa očakávajú po podaní Symtuzy. Minimálna infiltrácia histiocytov bola prítomná v očiach psov pri expozíciách tenofovir alafenamidu a tenofoviru približne 15- a 40-krát vyšších, v tomto poradí, ako tie, ktoré sa očakávajú po podaní Symtuzy.

V obvyklých analýzach genotoxicity nebol tenofovir alafenamid mutagénny ani klastogénny.

Keďže u potkanov a myší dochádza k nižšej expozícii tenofovirusu po podaní tenofovirusu alafenamidu než po podaní tenofovirusu dizoproxilom, štúdie karcinogenity a peri-postnatálna štúdia u potkanov sa vykonali iba s tenofovirusom dizoproxilom. Na základe obvyklých štúdií karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neodhalilo žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre. V štúdiu peri-postnatálnej toxicity však tenofovirus dizoproxil v dávkach toxických pre matku redukoval index životaschopnosti a telesnú hmotnosť mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Kroskarmelóza sodná

Magnéziumstearát

Mikrokryštalická celulóza

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Filmový obal

Makrogol 4000

Polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný

Mastenec

Oxid titaničitý

Žltý oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení: 6 týždňov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom balení s vysušovadlom vo fľaši na ochranu tabliet pred vlhkosťou. Fľašu uchovávajúte dôkladne uzatvorenú. Tablety sa môžu uchovávať mimo pôvodného balenia po dobu 7 dní a ak nie sú užité, majú sa po tomto období zlikvidovať. Tablety, ktoré sú uchovávané mimo pôvodného balenia, sa nemajú vložiť späť do balenia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z bieleho, vysokohustotného polyetylénu (HDPE) s vysušovadlom silikagél (zabalené v samostatnom vrecku alebo nádobe) uzatvorená s polypropylénovým (PP) bezpečnostným uzáverom proti otvoreniu deťmi s indukčnou plombou.

Každá fľaša obsahuje 30 tabliet.

Balenie s jednou alebo tromi fľašami v škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1225/001 - 30 filmom obalených tabliet
EU/1/17/1225/002 - 90 filmom obalených tabliet (3 x 30)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. september 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2021

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.