SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Symtuza® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg, film tablete
INN: darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 800 mg darunavira (u obliku etanolata), 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina i 10 mg tenofoviralafenamida (u obliku fumarata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta (tableta).

Žute do žućkasto-smeđe film tablete oblika kapsule, dimenzija 22 mm x 11 mm, s utisnutom oznakom "8121" na jednoj strani i "JG" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Symtuza je indikovan za lečenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) kod odraslih i adolescenata (uzrasta 12 godina i starijih i telesne mase od najmanje 40 kg).
Kod primene leka Symtuza treba se voditi genotipskim ispitivanjima (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje treba da započne lekar s iskustvom u lečenju HIV-1 infekcije.

Doziranje
Preporučena doza kod odraslih i adolescenata uzrasta od 12 godina i starijih, telesne mase od najmanje 40 kg, je jedna tableta, koja se uzima jednom dnevno uz obrok.

Pacijenti koji prethodno nisu primali antiretrovirusnu terapiju (ART-naive)
Preporučena doza je jedna film tableta leka Symtuza jednom dnevno, uzeta uz obrok.

Pacijenti koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju
Pacijenti koji su prethodno bili izloženi antiretrovirusnim lekovima, ali bez mutacija povezanih sa rezistencijom na darunavir (DRV-RAM-ovi)* i koji u plazmi imaju HIV-1 RNK < 100000 kopija/mL i broj CD4+ ćelija ≥ 100 ćelija x 10^6/L mogu da uzimaju jednu film tabletu leka Symtuza jednom dnevno uz obrok (videti odeljak 5.1)
* DRV-RAM-ovi: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

Preporuka u slučaju propuštenih doza
U slučaju da se doza leka Symtuza propusti unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, pacijente treba savetovati da propisanu dozu leka Symtuza uzmu što je pre moguće sa hranom. Ukoliko je primećeno da je doza propuštena nakon više od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, propuštenu dozu ne treba uzeti, a pacijent treba da nastavi primenu leka prema uobičajenom rasporedu doziranja.

U slučaju da pacijent povrati unutar jednog sata od uzimanja leka, potrebno je uzeti još jednu dozu leka Symtuza sa hranom što je pre moguće. Ukoliko pacijent povrati nakon više od jednog sata od uzimanja leka, ne treba uzimati dodatnu dozu leka Symtuza i pacijent treba da nastavi primenu leka prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Posebne populacije

Starije osobe
Dostupni su ograničeni podaci za ovu populaciju i zato lek Symtuza treba oprezno primenjivati kod pacijenata starijih od 65 godina (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebno prilagođavati dozu leka Symtuza kod pacijenata sa blagim (*Child-Pugh* klasa A) ili umerenim (*Child-Pugh* klasa B) oštećenjem funkcije jetre, međutim, kod ovih pacijenata lek Symtuza treba primenjivati uz oprez jer se darunavir i kobicistat, komponente leka Symtuza, metabolišu putem jetre.

Lek Symtuza nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C), pa zato lek Symtuza ne sme da se primenjuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavati dozu leka Symtuza kod pacijenata sa procenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR), izračunate pomoću *Cockcroft-Gaultove* formule ($eGFR_{CG}$) ≥ 30 mL/min.

Lečenje lekom Symtuza ne treba započeti kod pacijenata koji imaju $eGFR_{CG}$ < 30 mL/min, jer nema dostupnih podataka o primeni leka Symtuza u ovoj populaciji (videti odeljke 5.1 i 5.2).
Lečenje lekom Symtuza treba prekinuti kod pacijenata kod kojih se tokom terapije $eGFR_{CG}$ smanji na ispod 30 mL/min (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Symtuza kod dece uzrasta od 3 do 11 godina ili telesne mase < 40 kg još nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Lek Symtuza ne treba primenjivati kod dece mlađe od 3 godine iz razloga bezbednosti (videti odeljke 4.4 i 5.3).

Trudnoća i postpartalni period
Lečenje darunavirom/kobicistatom (dve komponente leka Symtuza) za vreme trudnoće dovodi do niske izloženosti darunaviru (videti odeljke 4.4 i 5.2). Zato ne treba započinjati terapiju lekom Symtuza za vreme trudnoće, a žene koje zatrudne za vreme terapije lekom Symtuza treba prevesti na drugu odgovarajuću terapiju (videti odeljke 4.4 i 4.6).

Način primene

Lek Symtuza treba uzimati oralno, jednom dnevno uz obrok (videti odeljak 5.2). Tabletu ne treba lomiti.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Pacijenti s teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C).

Istovremena primena sa snažnim induktorima CYP3A, kao što su dole navedeni lekovi, zbog mogućeg gubitka terapijskog dejstva (videti odeljak 4.5):
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- kantarion (*Hypericum perforatum*)

Istovremena primena sa lekovima kao što su dole navedeni lekovi zbog mogućih ozbiljnih i/ili po život ugrožavajućih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.5):
- alfuzosin
- amjodaron, dronedaron, ivabradin, hinidin, ranolazin
- kolhicin, kada se koristi kod pacijanata sa oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (videti odeljak 4.5)
- rifampicin
- ergot derivati (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- pimozid, kvetiapin, sertindol, lurazidon (videti odeljak 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, oralno primenjen midazolam (za mere opreza pri parenteralnoj primeni midazolama videti odeljak 4.5)
- sildenafil, kada se koristi za lečenje plućne arterijske hipertenzije, avanafil
- simvastatin, lovastatin i lomitapid (videti odeljak 4.5)
- tikagrelor

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijenti koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju
Lek Symtuza ne treba primenjivati kod pacijenata koji su prethodno već primali antiretrovirusnu terapiju, a koji imaju jedan ili više DRV-RAM-ova (videti odeljak 5.1) ili koji imaju HIV-1 RNK $\geq$ 100000 kopija/mL ili broj ćelija CD4+ < 100 ćelija x 10^6/L.

Trudnoća
Pokazano je da lečenje kombinacijom darunavir/ kobicistat u dozama 800mg/150 mg za vreme drugog i trećeg trimestra trudnoće dovodi do male izloženosti darunaviru, sa smanjenjem vrednosti C_{min} za otprilike 90% (videti odeljak 5.2). Nivoi kobicistata se smanjuju i možda neće obezbediti dovoljno pojačanje. Značajno smanjenje izloženosti darunaviru može da ima za posledicu virusološki neuspeh i povećan rizik za prenošenje HIV infekcije sa majke na dete. Zato terapiju lekom Symtuza ne treba započinjati za vreme trudnoće, a žene koje zatrudne za vreme terapije lekom Symtuza treba da budu prevedene na alternativnu terapiju (videti odeljke 4.2 i 4.6).

Pacijenti istovremeno zaraženi HIV-om i virusom hepatitisa B ili C

Pacijenti sa hroničnim hepatitisom B ili C koji primaju antiretrovirusnu terapiju imaju povećani rizik od razvoja teških i potencijalno smrtonosnih hepatičkih neželjenih reakcija.

Bezbednost i efikasnost leka Symtuza kod pacijenata istovremeno zaraženih virusom HIV-1 i virusom hepatitisa C (HCV) nisu utvrđene. Tenofovir alafenamid aktivno deluje protiv virusa hepatitisa B (HBV).

U slučaju istovremene primene antivirusne terapije za hepatitis C, molimo pogledajte takođe i odgovarajuće Sažetke karakteristika leka za te lekove.

Prekid terapije lekom Symtuza kod pacijenata istovremeno zaraženih HIV-om i HBV-om može da bude povezan sa teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Pacijente istovremeno zaražene HIV-om i HBV-om koji prekinu terapiju lekom Symtuza treba pažljivo nadzirati uz kliničko i laboratorijsko praćenje i tokom najmanje nekoliko meseci nakon prekida terapije. Ako je prikladno, može biti opravdano da se započne lečenje hepatitisa B. Prestanak lečenja se ne preporučuje kod pacijenata s uznapredovalim oboljenjem jetre ili cirozom, jer egzacerbacija hepatitisa posle terapije može da dovede do dekompenzacije jetre.

Lek Symtuza ne treba uzimati istovremeno sa lekovima koji sadrže tenofovir dizoproksil (npr. fumarat, fosfat ili sukcinat), lamivudin ili adefovir dipivoksil koji se koriste u terapiji HBV infekcije.

Disfunkcija mitohondrija

Pokazalo se da nukleozidni i nukleotidni analozi uzrokuju različite stepene oštećenja mitohondrija *in vitro* i *in vivo*. Prijavljeni su slučajevi disfunkcije mitohondrija kod HIV-negativne odojčadi koja su bila izložena nukleozidnim analozima *in utero* i/ili posle rođenja. Glavne zabeležene neželjene reakcije su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ovi događaji su obično prolazni. Zabeleženi su i neki neurološki poremećaji sa odloženim javljanjem (hipertonija, konvulzije, neuobičajeno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Svako dete izloženo nukleozidnim i nukleotidnim analozima *in utero*, čak i HIV-negativnu decu, treba pratiti klinički i laboratorijski, i treba pažljivo ispitati moguću disfunkciju mitohondrija u slučaju pojave relevantnih znakova ili simptoma. Ovi nalazi ne utiču na trenutne nacionalne preporuke za primenu antiretrovirusne terapije kod trudnica u cilju sprečavanja vertikalnog prenošenje HIV-a.

Starije osobe

S obzirom na to da su ograničeni dostupni podaci o primeni leka Symtuza kod pacijenta starosti 65 i više godina, treba biti oprezan zbog povećane učestalosti slabljenja funkcije jetre i istovremeno prisutnih oboljenja ili druge terapije (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Hepatotoksičnost

U kombinovanoj terapiji upotrebe darunavira/ritonavira prijavljeni su slučajevi hepatitisa (npr. akutni hepatitis, citolitički hepatitis). Tokom programa kliničkog razvoja kombinacije darunavir/ritonavir (N = 3063), hepatitis je prijavljen kod 0,5% pacijenata koji su primali kombinovanu antiretrovirusnu terapiju darunavir/ritonavir. Pacijenti s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući hronični hepatitis B ili C, izloženi su povećanom riziku od izmenjene funkcije jetre, uključujući teške i potencijalno smrtonosne hepatičke neželjene reakcije. U slučaju istovremene primene antiretrovirusne terapije za hepatitis B ili C, molimo pročitajte relevantne informacije o tim lekovima.

Pre započinjanja terapije lekom Symtuza treba sprovesti odgovarajuće laboratorijske analize, a za vreme lečenja, stanje pacijenata treba pratiti. Učestalije praćenje vrednosti AST-a/ALT-a treba razmotriti kod pacijenata sa već prisutnim hroničnim hepatitisom, cirozom, ili kod pacijenata koji su pre lečenja imali povećane vrednosti transaminaza, posebno tokom prvih nekoliko meseci terapije lekom Symtuza.

Ako se kod pacijenata koji uzimaju lek Symtuza uoče znakovi pojave ili pogoršanja disfunkcije jetre (uključujući klinički značajno povećanje vrednosti enzima jetre i/ili simptomi kao što su zamor, anoreksija, mučnina, žutica, tamna prebojenost urina, osetljivost jetre na dodir, hepatomegalija), smesta treba razmotriti privremeni ili trajni prekid terapije (videti odeljak 5.3).

Nefrotoksičnost

U postmarketinškom periodu prijavljeni su slučajevi oštećenja funkcije bubrega, uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju i proksimalnu bubrežnu tubulopatiju, koji su se javili tokom primene lekova koji sadrže tenofoviralafenamid. Ne može se isključiti mogući rizik od nefrotoksičnosti kao posledice hronične izloženosti niskim nivoima tenofovira zbog primene tenofoviralafenamida (videti odeljak 5.3). Preporučuje se ispitivanje funkcije bubrega kod svih pacijenata pre ili prilikom započinjanja lečenja lekom Symtuza i njeno praćenje tokom lečenja, u skladu sa kliničkom slikom. Kod pacijenata kod kojih dođe do klinički značajnog smanjenja funkcije bubrega ili se pojave znaci proksimalne renalne tubulopatije treba razmotriti prekid lečenja lekom Symtuza.

Oštećenje funkcije bubrega

Pokazalo se da kobicistat smanjuje procenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. Ovo dejstvo na kreatinin u serumu, koje dovodi do smanjenja procenjenog klirensa kreatinina, treba uzeti u obzir kada se lek Symtuza primenjuje kod pacijenata kod kojih se odluke o kliničkom zbrinjavanju, uključujući podešavanje doza istovremeno primenjenih lekova, donose na osnovu procenjenog klirensa kreatinina. Za više informacija videti Sažetak karakteristika leka za kobicistat.

Pacijenti sa pratećim bolestima

Oštećenje funkcije jetre
Bezbednost i efikasnost leka Symtuza ili njegovih komponenti nisu utvrđeni kod pacijenata sa osnovnim teškim poremećajima funkcije jetre. Zbog toga je lek Symtuza kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Zbog povećanja koncentracija nevezanog darunavira u plazmi lek Symtuza treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

Pacijenti sa hemofilijom
Kod pacijenata sa hemofilijom tipa A i B lečenih inhibitorima HIV proteaze zabeleženo je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartrozu. Neki pacijenti su dodatno primili faktor VIII. U više od polovine zabeleženih slučajeva lečenje inhibitorima HIV proteaze je nastavljeno ili, ponovno uvedeno, ukoliko je bilo prekinuto. Pretpostavlja se da postoji uzročna povezanost iako mehanizam dejstva nije razjašnjen. Zato je potrebno upozoriti pacijente sa hemofilijom na mogućnost pojačanog krvarenja.

Teške kožne reakcije

Za vreme programa kliničkog razvoja kombinacije darunavir/ritonavir (N = 3063) kod 0,4% pacijenata prijavljene su teške kožne reakcije, koje mogu da budu praćene povišenom telesnom temperaturom i/ili povećanjem vrednosti transaminaza. Slučajevi osipa izazvanog lekom uz eozinofiliju i sistemske simptome (engl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) i *Stevens-Johnson*-ovog sindroma prijavljivani su retko (< 0,1%), a nakon stavljanja leka u promet prijavljene su toksična epidermalna nekroliza i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza. Primenu leka Symtuza treba odmah prekinuti ako se pojave znaci ili simptomi teških kožnih reakcija. Oni mogu, između ostalog, uključivati težak osip ili osip praćen povišenom telesnom temperaturom, opštu slabost, zamor, bolove u mišićima ili zglobovima, plikove na koži, oralne lezije, konjuktivitis, hepatitis i/ili eozinofiliju.

Alergija na sulfonamide

Darunavir sadrži sulfonamidnu komponentu. Lek Symtuza treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa poznatom alergijom na sulfonamide.

Telesna masa i metabolički parametri

Povećanje telesne mase i nivoa lipida kao i koncentracije glukoze u krvi može se pojaviti tokom antiretrovirusne terapije. Ove promene mogu biti delimično povezane sa kontrolom bolesti i načinom života. U nekim slučajevima postoji dokaz o dejstvu terapija na nivo lipida, dok za povećanje telesne mase ne postoji jak dokaz koji ga povezuje sa bilo kojom posebnom terapijom. Praćenje nivoa lipida i koncentracije glukoze u krvi treba sprovoditi u skladu sa zvaničnim smernicama za terapiju HIV infekcije. Poremećaje metabolizma lipida bi trebalo lečiti u skladu sa kliničkim zahtevima

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primenu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks telesne mase), slučajevi osteonekroze su posebno prijavljivani kod pacijenata sa uznapredovalom HIV bolešću i/ili kod onih koji su dugotrajno izloženi kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (engl. *Combination antiretroviral therapy*, CART). Pacijentima treba savetovati da potraže savet lekara ukoliko osete stalne tupe i povremeno jače bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Inflamatorni sindrom imunske rekonstitucije (IRIS)

Kod pacijenata zaraženih HIV infekcijom lečenih CART-om prijavljeni su slučajevi IRIS. Kod pacijenata sa HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u vreme započinjanja kombinovane antiretrovirusne terapije (CART) može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili na rezidualne oportunističke patogene, i izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve reakcije su obično primećene tokom prvih nedelja ili meseci nakon započinjanja CART. Relevantni primeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizovane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju izaziva *Pneumocystis jirovecii* (ranije poznata kao *Pneumocystis carinii)*. Bilo koji simptom zapaljenja treba proceniti i ako je potrebno započeti terapiju. Osim toga, reaktivacija herpes simpleksa i herpes zostera je zabeležena u kliničkim studijama sa darunavirom koji je primenjivan istovremeno sa malom dozom ritonavira.

Pojava autoimunskih poremećaja (poput *Graves*-ove bolesti i autoimunog hepatitisa) takođe se beleži prilikom IRIS; međutim, prijavljeno vreme do nastanka poremećaja je varijabilno, i ovi događaji se mogu javiti više meseci nakon početka terapije (videti odeljak 4.8).

Oportunističke infekcije

Kod pacijenata koji uzimaju lek Symtuza ili bilo koju drugu antiretrovirusnu terapiju mogu se i dalje javljati oportunističke infekcije i druge komplikacije HIV infekcije pa bi zbog toga trebalo da ostanu pod strogim kliničkim nadzorom lekara sa iskustvom u terapiji pacijenata sa oboljenima povezanim sa HIV infekcijom.

Interakcije sa lekovima

Istovremena primena sa drugim lekovima
Lek Symtuza je indikovan za primenu kao kompletan režim lečenja HIV-1 infekcije i ne treba ga uzimati istovremeno sa drugim antiretrovirusnim lekovima (videti odeljak 4.5). Lek Symtuza ne treba primenjivati istovremeno sa lekovima koji zahtevaju farmakokinetičko pojačanje ritonavirom ili kobicistatom. Lek Symtuza ne treba primenjivati istovremeno sa lekovima koji sadrže tenofovir

dizoproksil (u obliku fumarata, fosfata ili sukcinata), lamivudin ili adefovir dipivoksil koji se koriste za lečenje HBV infekcije.

Pedijatrijska populacija

Lek Symtuza ne treba primenjivati kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta do 3 godine (videti odeljke 4.2 i 5.3).

Pomoćne supstance
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija tokom primene leka Symtuza. Interakcije koje bi mogle da nastupe kod primene leka Symtuza određene su interakcijama utvrđenim u ispitivanjima pojedinačnih komponenti leka Symtuza, tj. emtricitabina, tenofoviralafenamida, darunavira (u kombinaciji s malom dozom ritonavira) ili kobicistata.

Darunavir i kobicistat

Darunavir je inhibitor CYP3A, slab inhibitor CYP2D6 i inhibitor P-glikoproteina. Kobicistat je inhibitor mehanizma dejstva CYP3A i slab inhibitor CYP2D6. Kobicistat inhibira transportere P-glikoproteina (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3. Ne očekuje se da će kobicistat inhibirati CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ili CYP2C19. Ne očekuje se da će kobicistat indukovati CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ili P-gp (MDR1).

Istovremena primena leka Symtuza i lekova koji se primarno metabolišu pomoću CYP3A ili koji se transportuju preko P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3, može da dovede do povećanja sistemske izloženosti takvim lekovima, što može da poveća ili produži njihovo terapijsko dejstvo i neželjene reakcije (videti odeljak 4.3 ili tabelu u nastavku).
Lek Symtuza se ne sme kombinovati sa lekovima čiji klirens u velikoj meri zavisi od CYP3A i kod kojih je povećana sistemska izloženost udružena sa ozbiljnim i/ili po život ugrožavajućim događajima (mali terapijski indeks).

Istovremena primena leka Symtuza i lekova čiji aktivni metabolit(i) nastaju preko CYP3A može dovesti do smanjene koncentracije ovih aktivnih metabolita u plazmi, potencijalno dovodeći do gubitka njihovog terapijskog efekta. Ove interakcije su opisane u Tabeli interakcija ispod.

Darunavir i kobicistat se metabolišu pomoću CYP3A. Očekuje se da lekovi koji indukuju aktivnost CYP3A povećaju klirens darunavira i kobicistata i tako dovedu do smanjenja koncentracija darunavira i kobicistata u plazmi (npr. efavirenz, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, kantarion) (videti odeljak 4.3 i tabelu interakcija u nastavku).

Istovremena primena leka Symtuza i drugih lekova koji inhibiraju CYP3A može da smanji klirens darunavira i kobicistata i dovede do povećanja koncentracija darunavira i kobicistata u plazmi (npr. azolni antimikotici kao što je klotrimazol). Ove interakcije opisane su u tabeli interakcija u nastavku.

Za razliku od ritonavira, kobicistat nije induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili UGT1A1. U slučaju prelaska sa ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača na ovaj režim sa kobicistatom, potreban je oprez tokom prve dve nedelje terapije lekom Symtuza, posebno ako su doze bilo kog od istovremeno primenjenih lekova titrirane ili prilagođene tokom primene ritonavira.

Emtricitabin

Ispitivanja *in vitro* i klinička ispitivanja farmakokinetičkih interakcija pokazala su mali potencijal interakcija posredovanih CYP-om u kojima učestvuje emtricitabin sa drugim lekovima.

Emtricitabin nije inhibirao reakciju glukuronidacije nespecifičnog supstrata UGT *in vitro*. Istovremena primena emtricitabina i lekova koji se eliminišu aktivnom tubularnom sekrecijom može da poveća koncentracije emtricitabina i/ili drugih istovremeno primenjenih lekova. Lekovi koji smanjuju funkciju bubrega mogu da povećaju koncentraciju emtricitabina.

Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid se transportuje P-glikoproteinom (P-gp) i proteinom koji uzrokuje otpornost kancera dojke na lečenje (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Lekovi koji snažno utiču na aktivnost P-gp-a i BCRP-a mogu da dovedu do promena u resorpciji tenofoviralafenamida. Očekuje se da će lekovi koji indukuju aktivnost P-gp-a (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) smanjiti apsorpciju tenofoviralafenamida i na taj način dovesti do smanjenja koncentracije tenofoviralafenamida u plazmi, što može da dovede do gubitka terapijskog dejstva tenofoviralafenamida i razvoja rezistencije. Očekuje se da će istovremena primena tenofovir alafenamida i drugih lekova koji inhibišu P-gp (npr. kobicistata, ritonavira, ciklosporina) povećati resorpciju i koncentracije tenofoviralafenamida u plazmi. Nije poznato da li bi istovremena primena tenofoviralafenamida i inhibitora ksantin oksidaze (npr. febuksostata) mogla da poveća sistemsku izloženost tenofoviru.

Tenofoviralafenamid nije inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6 *in vitro*. Nije ni inhibitor CYP3A4 *in vivo*. Tenofoviralafenamid je supstrat za OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro*. Aktivnost OATP1B1 i OATP1B3 može da utiče na distribuciju tenofoviralafenamida u organizmu.

Tabelarni prikaz interakcija

Očekivane interakcije između leka Symtuza i mogućih istovremeno primenjenih lekova su navedene u Tabeli 1 u nastavku i zasnivaju se na ispitivanjima sprovedenim sa komponentama leka Symtuza primenjenim pojedinačno ili u kombinaciji, ili predstavljaju moguće interakcije.

Ispitivanja interakcija sa komponentama leka Symtuza sprovedena su samo kod odraslih.

Interakcijski profil darunavira zavisi od toga da je li kao farmakokinetički pojačivač korišćen ritonavir ili kobicistat; zbog toga su moguće različite preporuke za istovremenu primenu darunavira sa drugim lekovima. Za više informacija pročitajte Sažetak karakteristika leka za darunavir.

Tabela u nastavku u kojoj su navedeni primeri interakcija nije sveobuhvatna, zbog toga iz sažetka karakteristika svakog leka koji se primenjuje istovremeno sa lekom Symtuza treba pročitati informacije u vezi sa putem metabolizma, putevima interakcija, potencijalnim rizicima i određenim merama koje treba preduzeti u vezi sa istovremenom primenom.

Tabela 1: Interakcije između pojedinačnih komponenti leka Symtuza i drugih lekova

INTERAKCIJE I PREPORUKE DOZIRANJA PRI ISTOVREMENOJ PRIMENI SA DRUGIM LEKOVIMA		
Primeri lekova prema terapijskoj grupi	**Interakcija**	**Preporuke doziranja za istovremenu primenu**
ANTAGONISTI ALFA-ADRENORECEPTORA		

Alfuzosin	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije alfuzosina (inhibicija CYP3A4)	Istovremena primena leka Symtuza i alfuzosina je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
ANESTETICI		
Alfentanil	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije alfentanila u plazmi.	Istovremena primena sa lekom Symtuza može zahtevati smanjenje doze alfentanila i potrebno je praćenje zbog rizika od produžene ili odložene respiratorne depresije.
ANTACIDI		
Aluminijum/magnezijum hidroksid Kalcijum karbonat	Na osnovu teorijskih razmatranja, ne očekuje se mehanistička interakcija.	Lek Symtuza može da se primenjuje istovremeno s antacidima bez prilagođavanja doze.
ANTIANGINICI/ANTIARITMICI		
Dizopiramid Flekainid Meksiletin Propafenon Lidokain (sistemski) Amjodaron Dronedaron Ivabradin Hinidin Ranolazin	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije ovih antiaritmika u plazmi (inhibicija CYP3A)	Kod istovremene primene ovih antiaritmika i leka Symtuza potreban je oprez, a preporučuje se i praćenje koncentracija, ako je moguće. Istovremena primena amjodarona, dronedarona, ivabradina, hinidina ili ranolazina i leka Symtuza je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Digoksin	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije digoksina u plazmi (inhibicija P-glikoproteina)	Preporučuje se da se inicijalno daju najmanje moguće doze digoksina pacijentima koji dobijaju lek Symtuza. Doza digoksina se treba pažljivo titrirati kako bi se postiglo željeno kliničko dejstvo, uz istovremenu procenu ukupnog kliničkog stanja ispitanika.
ANTIBIOTICI		

Klaritromicin	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će klaritromicin povećati koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi (inhibicija CYP3A) Koncentracije klaritromicina mogu se povećati nakon istovremene primene sa kombinacijom darunavira i kobicistata (inhibicija CYP3A)	Kod istovremene primene klaritromicina i leka Symtuza potreban je oprez. Za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega za preporučenu dozu klaritromicina treba pogledati Sažetak karakteristika leka za klaritromicin.
ANTIKOAGULANSI/INHIBITORI AGREGACIJE TROMBOCITA		
Apiksaban Rivaroksaban	Na osnovu teorijskih razmatranja, istovremena primena leka Symtuza sa ovim antikoagulansima može povećati koncentracije antikoagulansa (inhibicija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	Ne preporučuje se istovremena primena leka Symtuza i sa direktnim oralnim antikoagulansima (DOAC) koji se metabolišu preko CYP3A4 i transportuju preko P-gp jer može dovesti do povećanog rizika od krvarenja.
Dabigatran eteksilat Edoksaban	dabigatran eteksilat (150 mg): darunavir/cobicistat 800/150 mg pojedinačna doza: dabigatran PIK ↑ 164% dabigatran Cmax ↑ 164% darunavir/cobicistat 800/150 mg jednom dnevno: dabigatran PIK ↑ 88% dabigatran Cmax ↑ 99%	Preporučuje se kliničko praćenje i smanjenje doze kada se DOAC koji se transportuje preko P-gp ali se ne metaboliše preko CYP3A4, uključujući digabatran eteksilat i edoksaban, primenjuje istovremeno sa lekom Symtuza.
Tikagrelor	Na osnovu teorijskih razmatranja, istovremena primena kombinacije darunavira i kobicistata i tikagrelora može da poveća koncentracije tikagrelora (inhibicija CYP3A i/ili P-glikoproteina).	Istovremena primena leka Symtuza sa tikagrelorom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Klopidogrel	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da istovremena primena leka Symtuza i klopidogrela smanji plazma koncentracije aktivnog metabolita klopidogrela, što može smanjiti antiagregacionu aktivnost klopidogrela.	Istovremena primena leka Symtuza i klopidogrela se ne preporučuje. Preporučuje se upotreba drugih inhibitora agregacije

		trombocita na koje ne utiče inhibicija ili indukcija CYP enzima (npr. prasugrel) (videti odeljak 4.3).
Varfarin	Na osnovu teorijskih razmatranja, kombinacija darunavira i kobicistata može da promeni koncentracije varfarina u plazmi.	Kada se varfarin primenjuje istovremeno sa lekom Symtuza, preporučuje se praćenje internacionalnog normalizovanog odnosa (INR).
ANTIKONVULZIVI		
Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin Okskarbazepin	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će ovi antikonvulzivi smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata i/ili tenofoviralafenamida u plazmi. (indukcija CYP3A i/ili P-glikoproteina).	Istovremena primena leka Symtuza i ovih antikonvulziva je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Ne preporučuje se istovremena primena leka Symtuza i okskarbazepina. Treba razmotriti primenu drugih antikonvulziva.
Klonazepam	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek Symtuza da poveća koncentracije klonazepama (inhibicija CYP3A)	Kada se lek Symtuza primenjuje istovremeno s klonazepamom, preporučuje se kliničko praćenje stanja pacijenta.
ANTIDEPRESIVI		
Biljni suplementi na bazi Kantariona	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kantarion da smanji koncentracije darunavira i/ili kobicistata i/ili tenofoviralafenamida u plazmi (indukcija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	Istovremena primena kantariona i leka Symtuza je kontraindikovana (videti odeljak 4.3)

Paroksetin Sertralin	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije ovih antidepresiva u plazmi (inhibicija CYP2D6 i/ili CYP3A). Raniji podaci koji se odnose na primenu darunavira pojačanog ritonavirom pokazali su smanjenje koncentracija ovih antidepresiva u plazmi (mehanizam nepoznat); ovo drugo bi moglo da bude specifično za ritonavir.	Ako se ovi antidepresivi uzimaju s lekom Symtuza preporučuje se kliničko praćenje i može biti potrebno prilagođavanje doze antidepresiva.
Amitriptilin Desipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije ovih antidepresiva u plazmi. (inhibicija CYP2D6 i/ili CYP3A)	
ANTIDIJABETICI		
Metformin	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije metformina u plazmi (inhibicija MATE1)	Preporučuje se pažljivo kliničko praćenje i prilagođavanje doze metformina kod pacijenata koji uzimaju lek Symtuza.
ANTIEMETICI		
Domperidon	Nije ispitivano.	Istovremena primena domperidona i leka Symtuza je kontraindikovana.
ANTIMIKOTICI		

Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol Izavukonazol Posakonazol Vorikonazol	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije ovih antimikotika u plazmi, a antimikotici mogu povećati koncentracije darunavira, kobicistata i/ili tenofoviralafenamida u plazmi. (inhibicija CYP3A i/ili P-glikoproteina) Koncentracije vorikonazola mogu da se povećaju ili smanje kada se primenjuje istovremeno s kombinacijom darunavira i kobicistata	Potreban je oprez i preporučuje se kliničko praćenje stanja pacijenata. Kada je istovremena primena neophodna, dnevna doza itrakonazola ne sme da bude veća od 200 mg. Vorikonazol ne sme da se kombinuje s lekom Symtuza, osim u slučaju da procenjeni odnos koristi i rizika opravdava primenu vorikonazola.
LEKOVI ZA LEČENJE GIHTA		
Kolhicin	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije kolhicina u plazmi (inhibicija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	Ako je neophodno lečenje lekom Symtuza, preporučuje se smanjenje doze kolhicina ili prekid terapije kolhicinom kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ili jetre. Primena kolhicina u kombinaciji s lekom Symtuza kontraindikovana je kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (videti odeljak 4.3).
ANTIMALARICI		
Artemeter/Lumefantrin	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije lumefantrina u plazmi. (inhibicija CYP3A)	Lek Symtuza se može primenjivati istovremeno sa artemeterom/lumefantrinom bez prilagođavanja doze; međutim, zbog povećane izloženosti lumefantrinu ovu kombinaciju treba primenjivati oprezno.
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LEKOVI		
Rifampicin	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će rifampicin smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata i/ili tenofoviralafenamida u	Kombinacija rifampicina i leka Symtuza je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

	plazmi (indukcija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	
Rifabutin Rifapentin	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će ovi antimikobakterijski lekovi smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata i/ili tenofoviralafenamida u plazmi (indukcija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	Ne preporučuje se istovremena primena leka Symtuza s rifabutinom i rifapentinom. Ako je ova kombinacija potrebna, preporučena doza rifabutina je 150 mg 3 puta nedeljno određenim danima (npr. ponedeljak-sreda-petak). Pojačano praćenje neželjenih reakcija povezanih s rifabutinom, uključujući neutropeniju i uveitis potrebno je s obzirom na očekivano povećanje izloženosti rifabutinu. Dodatno smanjenje doze rifabutina nije ispitivano. Treba imati na umu da doza od 150 mg dva puta nedeljno možda neće obezbediti optimalnu izloženost rifabutinu što može dovesti do rizika od rezistencije na rifampicin i neuspešne terapije. Treba razmotriti zvanične smernice za odgovarajuću terapiju tuberkuloze kod pacijenata zaraženih HIV-om. Ova preporuka se razlikuje od one za darunavir pojačan ritonavirom. Za dodatne informacije pročitajte Sažetak karakteristika leka za darunavir.
ANTINEOPLASTICI		

Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin Everolimus Irinotekan	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije ovih antineoplastika u plazmi. (inhibicija CYP3A)	Koncentracije ovih lekova mogu da se povećaju kada se primenjuju istovremeno s lekom Symtuza i tako potencijalno uzrokuju povećanje neželjenih događaja koji su obično povezani s ovim lekovima. Potreban je oprez kada se neki od ovih antineoplastika kombinuje sa lekom Symtuza. Ne preporučuje se istovremena primena everolimusa ili irinotekana i leka Symtuza.
ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI		
Perfenazin Risperidon Tioridazin Lurazidon Pimozid Kvetiapin Sertindol	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije ovih neuroleptika u plazmi (inhibicija CYP3A, CYP2D6 i/ili P-glikoproteina)	Preporučuje se kliničko praćenje stanja pacijenta kada se lek Symtuza primenjuje istovremeno sa perfenazinom, risperidonom ili tioridazinom. Kod istovremene primene ovih neuroleptika sa lekom Symtuza treba razmotriti smanjenje doze neuroleptika. Kombinacija lurazidona, pimozida, kvetiapina ili sertindola sa lekom Symtuza je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
β-BLOKATORI		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije ovih beta-blokatora u plazmi. (inhibicija CYP2D6)	Kod istovremene primene leka Symtuza i beta-blokatora, preporučuje se kliničko praćenje pa treba razmotriti manju dozu beta-blokatora.
BLOKATORI KALCIJUMSKIH KANALA		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije ovih blokatora kalcijumskih kanala u plazmi. (inhibicija CYP3A)	Kod istovremene primene navedenih lekova i leka Symtuza preporučuje se kliničko praćenje.
KORTIKOSTEROIDI		

Kortikosteroidi koji se primarno metabolišu preko CYP3A (uključujući betametazon, budesonid, fluktikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon)	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije ovih kortikosteroida u plazmi. (inhibicija CYP3A)	Istovremena primena leka Symtuza i kortikosteroida (svim putevima primene) koji se metabolišu preko CYP3A može da poveća rizik od razvoja sistemskih dejstava kortikosteroida, uključujući *Cushing*-ov sindrom i supresiju nadbubrežne žlezde. Ne preporučuje se istovremena primena sa kortikosteroidima koji se metabolišu preko CYP3A, osim u slučaju da je moguća korist po pacijenta veća od rizika, i u tim slučajevima pacijente treba pratiti u vezi sa sistemskim dejstvima kortikosteroida. Treba razmotriti alternativne kortikosteroide koji su manje zavisni of CYP3A metabolizma, na primer beklometazon, naročito za primenu tokom dužeg vremenskog perioda.
Deksametazon (sistemski)	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će (sistemski) deksametazon smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi (indukcija CYP3A)	Sistemski deksametazon treba koristiti sa oprezom kada se kombinuje sa lekom Symtuza.
ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORA		
Bosentan	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će bosentan smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (indukcija CYP3A) Očekuje se da će lek Symtuza povećati koncentracije bosentana u plazmi. (inhibicija CYP3A)	Ne preporučuje se istovremena primena leka Symtuza i bosentana.
ERGOT DERIVATI		
npr. Dihidroergotamin Ergometrin Ergotamin Metilergonovin	Na osnovu teorijskih razmatranja, kombinacija darunavira i kobicistata može da poveća izloženost ergot derivatima.	Istovremena primena leka Symtuza i ergot derivata je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

ANTIVIRUSNI LEKOVI KOJI DIREKTNO DELUJU NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
NS3-4A inhibitori		
Elbasvir/grazoprevir	Na osnovu teorijskih razmatranja Symtuza može da poveća izloženost grazopreviru. (OATO1B I CYP3A inhibicija)	Istovremena primena leka Symtuza i elbasvira/grazoprevira je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na osnovu teorijskih razmatranja, kombinacija darunavira i kobicistata može da poveća izloženost glekapreviru i pibrentasviru. (inhibicija P-glikoproteina, BCRP i/ili OATP1B1/3)	Ne preporučuje se istovremena primena leka Symtuza sa glekaprevirom/pibrentasvirom.
Daklatazvir Ledipasvir Sofosbuvir	Na osnovu teorijskih razmatranja, ne očekuje se klinički značajna interakcija.	Lek Symtuza može da se primenjuje istovremeno sa sofosbuvirom, kombinacijom sofosbuvir/ ledipasvir ili daklatazvirom bez prilagođavanja doze.
Biljni lekovi		
Kantarion (*Hypericum perforatum*)	Na osnovu teorijskih razmatranja, kantarion može značajno da smanji izloženost kombinaciji darunavira i kobicistata (indukcija CYP3A4) i tenofoviralafenamidu. (indukcija P-glikoproteina)	Istovremena primena leka Symtuza i ovih lekova je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (10 mg jednom dnevno): atorvastatin PIK ↑ 290% atorvastatin C_{max} ↑ 319% atorvastatin C_{min} NO Rosuvastatin (10 mg jednom dnevno): rosuvastatin PIK ↑ 93% rosuvastatin C_{max} ↑ 277% rosuvastatin C_{min} NO Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije fluvastatina, pitavastatina, pravastatina,	Istovremena primena inhibitora HMG-CoA reduktaze i leka Symtuza može da poveća koncentracije leka za smanjenje nivoa lipida u plazmi, što može da dovede do neželjenih reakcija kao što je miopatija. Kada je primena inhibitora HMG-CoA reduktaze i leka Symtuza poželjna, preporučuje se da se terapija započne najmanjom dozom, i da se povećava do postizanja željenog kliničkog efekta, uz istovremeno praćenje bezbednosti.

Lovastatin Simvastatin	lovastatina i simvastatina u plazmi. (inhibicija i/ili transport CYP3A)	Istovremena primena leka Symtuza sa lovastatinom i simvastatinom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
DRUGI LEKOVI KOJI MODIFIKUJU NIVO LIPIDA		
Lomitapid	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će lek Symtuza da poveća izloženost lomitapidu kada se primenjuju istovremeno. (inhibicija CYP3A)	Istovremena primena je kontraindikovana (pogledati odeljak 4.3)
ANTAGONISTI H_2 - RECEPTORA		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Na osnovu teorijskih razmatranja, ne očekuje se mehanistička interakcija.	Lek Symtuza može da se primenjuje istovremeno sa antagonistima H_2 receptora bez prilagođavanja doze.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije ovih imunosupresiva u plazmi. (inhibicija CYP3A)	Kod istovremene primene s lekom Symtuza mora se sprovoditi praćenje koncentracije imunosupresiva.
Everolimus	Očekuje se da će istovremena primena ciklosporina da poveća koncentracije tenofoviralafenamida u plazmi. (inhibicija P-glikoproteina)	Ne preporučuje se istovremena primena everolimusa i leka Symtuza.
INHALACIONI BETA AGONISTI		
Salmeterol	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije salmeterola u plazmi. (inhibicija CYP3A)	Ne preporučuje se istovremena primena salmeterola i leka Symtuza. Primena navedene kombinacije može da dovede do povećanog rizika od kardiovaskularnih neželjenih događaja povezanih sa salmeterolom, uključujući produženje QT intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju.

NARKOTIČKI ANALGETICI / LEČENJE ZAVISNOSTI OD OPIOIDA		
Buprenorfin/nalokson	Na osnovu teorijskih razmatranja, kombinacija darunavira i kobicistata može povećati koncentracije buprenorfina i/ili norbuprenorfina u plazmi.	Možda neće biti potrebno prilagođavanje doze buprenorfina kada se primenjuje istovremeno s lekom Symtuza, ali se preporučuje pažljivo kliničko praćenje znakova toksičnosti opioida.
Metadon	Na osnovu teorijskih razmatranja, kombinacija darunavira i kobicistata može da poveća koncentracije metadona u plazmi. Kod primene darunavira pojačanog ritonavirom primećeno je malo smanjenje koncentracije metadona u plazmi. Za dodatne informacije pogledajte Sažetak karakteristika leka za darunavir.	Ne očekuje se prilagođavanje doze metadona kada se započinje njegova istovremena primena sa lekom Symtuza. Preporučuje se kliničko praćenje zbog moguće potrebe za prilagođavanjem terapije održavanja kod nekih pacijenata.
Fentanil Oksikodon Tramadol	Na osnovu teorijskih razmatranja, kombinacija darunavira i kobicistata može povećati koncentracije tih analgetika u plazmi (inhibicija CYP2D6 i/ili CYP3A)	Kod istovremene primene leka Symtuza i ovih analgetika preporučuje se kliničko praćenje.
KONTRACEPTIVI NA BAZI ESTROGENA		
Drospirenon etinilestradiol (3 mg/0,02 mg jednom dnevno) Etinilestradiol Noretindron	drospirenon PIK ↑ 58% drospirenon C_{max} ↑ 15% drospirenon C_{min} NO etinilestradiol PIK↓30% etinilestradiol C_{max} ↓ 14% etinilestradiol C_{min} NO Na osnovu teorijskih razmatranja, kombinacija darunavira i kobicistata može da promeni koncentracije noretindrona u plazmi.	Preporučuju se alternativne ili dodatne kontraceptivne mere kada se kontraceptivi na bazi estrogena primenjuju istovremeno s lekom Symtuza. Kod pacijentkinja koje koriste estrogene kao hormonsku supstitucionu terapiju potrebno je kliničko praćenje znakova deficijencije estrogena. Kada se lek Symtuza istovremeno primenjuje sa lekovima koji sadrže drospirenon preporučuje se kliničko praćenje, zbog mogućnosti nastanka hiperkalemije.
ANTAGONISTI OPIOIDA		

Naloksegol	Nije ispitivano.	Istovremena primena leka Symtuza i naloksegola je kontraindikovana.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE-5)		
Za terapiju erektilne disfunkcije Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije ovih inhibitora PDE-5 u plazmi. (inhibicija CYP3A)	Inhibitore PDE-5 za lečenje erektilne disfunkcije i lek Symtuza treba istovremeno primenjivati uz oprez. Ako je indikovana istovremena primena leka Symtuza sa sildenafilom, vardenafilom ili tadalafilom, preporučuju se sledeće doze: jednokratna doza sildenafila koja ne prelazi 25 mg tokom 48 sati, jednokratna doza vardenafila koja ne prelazi 2,5 mg tokom 72 sata ili jednokratna doza tadalafila koja ne prelazi 10 mg tokom 72 sata. Kombinacija avanafila i leka Symtuza je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Za lečenje plućne arterijske hipertenzije Sildenafil Tadalafil	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će kombinacija darunavira i kobicistata povećati koncentracije ovih inhibitora PDE-5 u plazmi (inhibicija CYP3A)	Nije utvrđena bezbedna i efikasna doza sildenafila za lečenje plućne arterijske hipertenzije kada se primenjuje istovremeno sa lekom Symtuza. Povećana je mogućnost neželjenih događaja povezanih sa sildenafilom (uključujući poremećaje vida, hipotenziju, produženu erekciju i sinkopu). Zbog toga je kontraindikovana istovremena primena leka Symtuza i sildenafila kada se primenjuje za lečenje plućne arterijske hipertenzije (videti odeljak 4.3). Ne preporučuje se istovremena primena tadalafila za lečenje plućne arterijske hipertenzije i leka Symtuza.
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		

Dekslansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Na osnovu teorijskih razmatranja, ne očekuje se mehanistička interakcija.	Lek Symtuza može se primenjivati istovremeno sa inhibitorima protonske pumpe bez prilagođavanja doze.
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralno) Zolpidem   <

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje ili je ograničen broj podataka (manje od 300 ishoda trudnoće) o upotrebi leka Symtuza kod trudnica. Umerena količina podataka primene kod trudnica (između 300-1.000 ishoda trudnoće) ukazuje na to da darunavir, kobicistat ili tenofoviralafenamid nemaju malformativnu ili feto/neonatalnu toksičnost. Opsežni podaci u trudnica (više od 1.000 izloženih ishoda) ukazuju da nema malformativne niti fetalne/neonatalne toksičnosti povezane sa emtricitabinom.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte darunavira ili emtricitabina u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne štetne efekte kobicistata ili tenofoviralafenamida u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Lečenje kombinacijom darunavir/kobicistatom (dve komponente leka Symtuza) za vreme trudnoće ima za rezultat malu izloženost darunaviru (videti odeljak 5.2), što može da bude povezano sa povećanim rizikom od neuspeha lečenja i povećanim rizikom od prenošenja virusa HIV-a na dete. Zbog toga terapiju lekom Symtuza ne treba započinjati za vreme trudnoće, a pacijentkinje koje zatrudne za vreme lečenja lekom Symtuza treba da se pređu na alternativnu terapiju (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Dojenje

Emtricitabin se izlučuje u majčino mleko. Nepoznato je da li se u majčino mleko izlučuju darunavir, kobicistat ili tenofoviralafenamid. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se darunavir, kobicistat i tenofovir izlučuju u mleko. Ispitivanja na pacovima su pokazala da se darunavir izlučuje u mleko i u visokim koncentracijama (1000 mg/kg/dan) dovodi do toksičnosti kod potomaka.

Zbog mogućih neželjenih reakcija odojčadi, žene treba posavetovati da ne doje ako su na terapiji lekom Symtuza.

Da bi se izbeglo prenošenje HIV-a na odojče, preporučuje se da žene koje žive sa HIV-om ne doje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o dejstvu emtricitabina, tenofoviralafenamida darunavira ili kobicistata na plodnost kod ljudi. Kod životinja nije bilo dejstava na parenje ili plodnost (videti odeljak 5.3). Na osnovu ispitivanja na životinjama, ne očekuje se da će lek Symtuza uticati na reprodukciju ili plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Symtuza ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Pacijente treba informisati da se tokom lečenja lekom Symtuza može javiti vrtoglavica (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Sveukupan bezbednosni profil leka Symtuza zasniva se na podacima iz randomizovanog, dvostruko slepog, komparativnog ispitivanja faze II, GS-US-299-0102 (N=103 ispitanika koji su primali darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid [D/K/E/TAF]), podacima iz 2 ispitivanja faze

III TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N= 362 ispitanika koji su primali kombinaciju D/K/E/TAF) i TMC114IFD3013 (EMERALD, N= 763 ispitanika koji su primali kombinaciju D/K/E/TAF) i na svim dostupnim podacima za njegove komponente prikupljenim u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja leka u promet. S obzirom na to da lek Symtuza sadrži darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralafenamid, mogu se očekivati neželjene reakcije povezane sa svakom od pojedinačnih komponenata.

Najučestalije neželjene reakcije (>5%) prijavljene kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni u ispitivanju faze II (GS-US-299-0102) i ispitivanju faze III (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analiza u 96. nedelji) bile su dijareja (22,6%), glavobolja (13,1%), osip (12,7%), mučnina (9,7%), umor (8,0%) i abdominalni bol (5,8%).
Najučestalije neželjene reakcije (>5%) prijavljene kod suprimiranih pacijenata koji su prethodno lečeni (EMERALD ispitivanje TMC114IFD3013, analiza u 96. nedelji) bile su dijareja (10,5%), glavobolja (10,4%), artralgija (7,7%), abdominalni bol (7,5%), umor (5,9%) i osip (5,1%).
Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene prema klasama sistema organa (engl. *system organ class*, SOC) i kategoriji učestalosti u Tabeli 2. Kategorije učestalosti definisane su na sledeći način: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), retko (≥ 1/10000 i < 1/1000) i nepoznato (učestalost se ne može proceniti iz dostupnih podataka).

Tabela 2

Sistemi organa prema klasifikaciji MedDRA **Kategorija učestalosti**	**Neželjena reakcija**
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
često	anemija
Poremećaji imunskog sistema	
često povremeno	preosetljivost (na lek) inflamatorni sindrom imunske rekonstitucije
Poremećaji metabolizma i ishrane	
često povremeno	dijabetes melitus, anoreksija, hiperholesterolemija, povećanekoncentracije lipoproteina niske gustine, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija, dislipidemija hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	
često	neuobičajeni snovi
Poremećaji nervnog sistema	
veoma često često	glavobolja vrtoglavica
Gastrointestinalni poremećaji	
veoma često često povremeno	dijareja, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, distenzija abdomena, dispepsija, flatulencija akutni pankreatitis, povećane koncentracije enzima pankreasa
Hepatobilijarni poremećaji	
često	povećane vrednosti enzima jetre

povremeno	akutni hepatitis[a], citolitički hepatitis[a]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
veoma često	osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni, pruritički osip, generalizovan osip i alergijski dermatitis)
često	pruritus, urtikarija
povremeno	angioedem
retko	reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima[a], *Stevens-Johnson*-ov sindrom[a]
nepoznato	toksična epidermalna nekroliza[a], akutna generalizovana egzantematozna pustuloza[a]
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
često	artralgija, mialgija
povremeno	osteonekroza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
retko	kristalna nefropatija[a§]
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
povremeno	ginekomastija[a]
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
često	astenija, umor
Ispitivanja	
često	povećane koncentracije kreatinina u krvi

[a] Dodatne neželjene reakcije zabeležene samo kod primene kombinacije darunavir/ritonavir u drugim ispitivanjima ili posle stavljanja leka u promet

[§] Neželjena reakcija identifikovana u postmarketinškom periodu. Prema smernicama o Sažetku karakteristika leka (revizija 2, septembar 2009), učestalost ove neželjene reakcije u postmarketinškom periodu određena je korišćenjem „trojnog pravila“ (razmera).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Osip

Osip je česta neželjena reakcija kod pacijenata lečenih darunavirom. Osip je uglavnom bio blag do umeren, često se javljao tokom prve četiri nedelje terapije, pa se povlačio sa nastavkom primene (videti odeljak 4.4). U ispitivanjima faze II/III kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni, kod 12,7% (59/465) pacijenata koji uzimaju lek Symtuza pojavio se osip (većinom 1. stepena), 1,5% (7/465) pacijenata prekinulo je lečenje zbog osipa, od kojih je jedan pacijent prekinuo lečenje zbog osipa i prosetljivosti. U ispitivanju faze III suprimiranih kod pacijenata koji su prethodno primali terapiju (EMERALD ispitivanje TMC114IFD3013), 5,1% (39/763) pacijenata koji su uzimali lek Symtuza je imalo osip (većinom 1. stepena), i niko nije prekinuo lečenje zbog osipa.

Metabolički parametri

Za vreme antiretrovirusne terapije može doći do porasta telesne mase kao i povećanja nivoa lipida i koncentracije glukoze u krvi (videti odeljak 4.4).

U ispitivanju faze III leka Symtuza sprovedenom kod prvi put lečenih pacijenata primećena su povećanja od početnih vrednosti lipidnih parametara natašte ukupni holesterol, direktni lipoprotein niske gustine (LDL) i lipoprotein visoke gustine (HDL) holesterol i trigliceridi u 48-oj i 96-toj nedelji (videti Tabelu 3). Medijane povećanja od početnih vrednosti bile su veće u grupi koja je primala kombinaciju D/K/E/TAF nego u grupi koja je primala darunavir (DRV)/ kobicistat (KOBI) + emtricitabin (E)/ tenofovir dizoproksilfumarat (TDF) u 48-oj nedelji.

Tabela 3

Lipidni parametri	Medijana početne vrednosti	Medijana povećanja u odnosu na početnu vrednost u		
		48. nedelji D/K/E/TAF	**48. nedelji D/K + E/TDF**	**96. nedelji* D/K/E/TAF**
Ukupni holesterol (mmol/L)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL holesterol (mmol/L)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL holesterol (mmol/L)	1,08	0,12	0,04	0,13
Trigliceridi (mmol/L)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 za sva 4 lipidna parametra prilikom poređenja D/K/E/TAF i D/K + E/TDF u 48. nedelji
* Nema dostupnih podataka za poređenje nakon 48. nedelje

Koštano-mišićni poremećaji
Povećane vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK), mialgija, miozitis i retko rabdomioliza su prijavljeni kod primene inhibitora proteaze HIV-a, posebno u kombinaciji s NRTI-jima.

Osteonekroza
Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, posebno kod pacijenata sa opštepoznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili kod dugotrajno izloženih KART-u. Učestalost pojave ovih slučajeva nije poznata (videti odeljak 4.4).

Sindrom inflamatorne imunske rekonstitucije
Kod pacijenata sa HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u vreme uvođenja KART-a može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su takođe i autoimunski poremećaji (kao što je *Graves*-ova bolest i autoimunski hepatitis); međutim, prijavljeno vreme do pojave je bilo u većoj meri različito, i ovi događaji se mogu javiti više meseci posle početka terapije (videti odeljak 4.4).

Krvarenje kod pacijenata sa hemofilijom
Prijavljeno je pojačano spontano krvarenje kod pacijenata sa hemofilijom koji primaju antiretrovirusne inhibitore proteaze (videti odeljak 4.4).

Smanjenje procenjenog klirensa kreatinina
Kobicistat povećava vrednost kreatinina u serumu usled inhibicije tubularne sekrecije kreatinina bez uticaja na bubrežnu glomerularnu funkciju određenu, npr. pomoću Cistatina C (Cyst C) kao markera filtracije.

U ispitivanju faze III leka Symtuza kod prvi put lečenih pacijenata došlo je do porasta kreatinina u serumu i pada $eGFR_{CG}$ pri prvoj proceni za vreme terapije (2. nedelja), koji su posle toga ostali stabilni tokom 96 nedelja. Promene od početne vrednosti zabeležene 48. nedelje bile su manje kod ispitanika koji su primali kombinaciju D/K/E/TAF nego kod ispitanika koji su primali kombinaciju D/K+E/TDF. Medijana promene $eGFR_{CG}$ iznosila je -5,5 mL/min kod ispitanika koji su primali kombinaciju D/K/E/TAF i -12,0 mL/min kod ispitanika koji su primali kombinaciju D/K+E/TDF ($p < 0,001$). Koristeći Cyst C kao marker filtracije, medijane promena procenjene brzine glomerularne filtracije izračunate jednačinom CKD-EPI ($eGFR_{CKD\text{-}EPI\ CystC}$) iznosile su redom 4,0 mL/min/1,73 m² i 1,6 mL/min/1,73 m² ($p < 0,001$). U 96. nedelji, medijana promena $eGFR_{CG}$ iznosila je -5,2 mL/min kod ispitanika koji su primali kombinaciju D/K/E/TAF. Koristeći Cyst C kao marker filtracije, medijana promena procenjene brzine glomerularne filtracije izračunate jednačinom CKD-EPI

($eGFR_{CKD\text{-}EPI\ CystC}$) (N=22) iznosila je +4,4 mL/min/1,73 m² kod ispitanika koji su primali kombinaciju D/K/E/TAF.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost leka Symtuza nije ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata. Međutim, bezbednost komponenata leka Symtuza procenjivana je tokom kliničkog ispitivanja TMC114-C230 (N = 12) darunavira u kombinaciji sa ritonavirom, i kliničkog ispitivanja GS-US-292-0106 (N = 50) fiksne kombinacija doza koja je sadržala elvitegravir, kobicistat, emtricitabin i tenofovir alafenamid. Podaci iz ovih ispitivanja pokazali su da je ukupan bezbednosni profil komponenata leka Symtuza kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 12 do < 18 godina i telesne mase od najmanje 40 kg bio sličan bezbedbosnom profilu koji je uočen kod odraslih (videti odeljak 5.1).

Ostale posebne populacije

Pacijenti istovremeno zaraženi virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C
Dostupne su ograničene informacije o primeni komponenata leka Symtuza kod pacijenata istovremeno zaraženih virusom hepatitisa B i/ili C.

Od 1968 prethodno lečenih pacijenata koji su primali darunavir istovremeno sa ritonavirom u dozi od 600 mg/100 mg dva puta dnevno, njih 236 je bilo istovremeno zaraženo virusom hepatitisa B ili C. Pacijenti sa istovremenom infekcijom su imali veću verovatnoću da imaju povećane početne vrednosti transaminaza jetre i porast vrednosti transaminaza jetre koje su se javile za vreme terapije nego oni bez hroničnog virusnog hepatitisa. Bezbednost emtricitabina i tenofovir alafenamida u kombinaciji sa elvitegravirom i kobicistatom u tableti sa fiksnom kombinacijom doza procenjivana je kod približno 70 pacijenata istovremeno zaraženih HIV-om/HBV-om koji su u tom trenutku primali terapiju za HIV u otvorenom kliničkom ispitivanju (GS-US-292-1249). Sa obzirom na toda je ovo ograničeno iskustvo, izgleda da je profil bezbednosti emtricitabina/tenofovir alafenamida kod pacijenata istovremeno zaraženih HIV-om/HBV-om sličan bezbednosnom profilu kod pacijenata koji su zaraženi samo virusom HIV-1 (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
faks: +381 (0)11 39 51 131
vebsajt: www.alims.gov.rs
i-mejl: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustvo s akutnim predoziranjem lekom Symtuza kod ljudi je ograničeno.
Ako dođe do predoziranja, pacijenta treba pratiti da bi se uočili znaci toksičnosti (videti odeljak 4.8).

Ne postoji specifičan antidot za predoziranje lekom Symtuza. Lečenje predoziranja lekom Symtuza sastoji se od opštih suportivnih mera, koje uključuju praćenje vitalnih znakova kao i posmatranje kliničkog statusa pacijenta.

Budući da se darunavir i kobicistat u velikoj meri vezuju za proteine plazme, nije verovatno da će se značajno ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Emtricitabin se može ukloniti hemodijalizom, koja uklanja približno 30% doze emtricitabina za vreme dijalize koja traje 3 sata a započeta je 1,5 sat posle primene emtricitabina. Tenofovir se efikasno uklanja hemodijalizom uz koeficijent ekstrakcije od približno 54%. Nije poznato da li emtricitabin ili tenofovir mogu da se uklone peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antivirusni lekovi za sistemsku primenu, antivirusni lekovi za terapiju HIV infekcija, kombinacije

ATC šifra: J05AR22

Mehanizam dejstva

Darunavir je inhibitor dimerizacije i katalitičke aktivnosti HIV-1 proteaze (K_D od 4,5 x 10^{-12} M). Selektivno inhibira cepanje HIV-om kodiranih Gag-Pol poliproteina u ćelijama inficiranim virusom, sprečavajući na taj način formiranje zrelih infektivnih virusnih čestica.

Kobicistat je inhibitor mehanizma delovanja citohroma P450 iz podgrupe CYP3A.
Inhibicijom metabolizma posredovanog putem CYP3A, kobicistat pojačava sistemsku izloženost supstrata CYP3A, poput darunavira, čija je bioraspoloživost ograničena a poluvreme eliminacije skraćeno zbog metabolizma zavisnog od CYP3A.

Emtricitabin je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) i nukleozidni analog 2'-doksicitidina. Ćelijski enzimi fosforilišu emtricitabin u formu emtricitabin trifosfata. Emtricitabin trifosfat inhibira replikaciju HIV-a ugradnjom u virusnu DNK uz pomoć reverzne transkriptaze (engl. *reverse transcriptase*, RT) HIV-a, što dovodi do prekida lanca DNK.

Tenofovir alafenamid je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) i fosforoamidatni prolek tenofovira (analog 2'-deoksiadenozin monofosfata). Tenofoviralafenamid ulazi u ćelije i zbog povećane stabilnosti u plazmi i intraćelijske aktivacije hidrolizom uz pomoć katepsina A, tenofovir alafenamid je efikasniji od tenofovir dizoproksila u nakupljanju tenofovira u mononuklearnim ćelijama periferne krvi (*peripheral blood mononuclear cells – PBMC*) (uključujući limfocite i druge ćelije na koje cilja HIV) i makrofagima. Intraćelijski tenofovir se naknadno fosforiliše u farmakološki aktivan metabolit tenofovir difosfat. Tenofovir difosfat inhibira replikaciju HIV-a ugradnjom u virusnu DNK uz pomoć RT HIV-a, što dovodi do prekida lanca DNK.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

U ispitivanjima kombinacija dva leka na ćelijskoj kulturi, darunavir, emtricitabin i tenofoviralafenamid pokazali su aditivna do sinergijska antivirusna dejstva.

Darunavir pokazuje aktivnost protiv laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-1 kao i laboratorijskih sojeva virusa HIV-2 u akutno inficiranim linijama T-ćelija, humanim mononuklearnim ćelijama iz periferne krvi i humanim monocitima/makrofagama sa medijanom vrednosti EC_{50} u rasponu od 1,2 do 8,5 nanoM (0,7 – 5,0 nanogram/mL). Darunavir pokazuje antivirusnu aktivnost *in*

vitro protiv širokog spektra primarnih izolata virusa HIV-1 grupe M (A, B, C, D, E, F, G) i grupe O, sa EC_{50} vrednosti u rasponu od < 0,1 do 4,3 nanoM. Ove vrednosti EC_{50} su znatno ispod 50% raspona koncentracija ćelijske toksičnosti koji iznosi 87 mikroM do > 100 mikroM.

Kobicistat ne pokazuje merljivu antivirusnu aktivnost protiv virusa HIV-1 i ne antagonizuje antivirusno dejstvo darunavira, emtricitabina, ili tenofovira.

Antivirusna aktivnost emtricitabina protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 procenjivala se na limfoblastoidnim ćelijskim linijama, ćelijskoj liniji MAGI CCR5 i humanim mononuklearnim ćelijama iz periferne krvi. Vrednosti EC_{50} za emtricitabin kretale su se u rasponu od 0,0013 do 0,64 mikroM. Emtricitabin je u ćelijskoj kulturi pokazao antivirusnu aktivnost protiv virusa HIV-1 iz grupa A, B, C, D, E, F i G (vrednosti EC_{50} kretale su se u rasponu od 0,007 do 0,075 mikroM) i aktivnost protiv određenih sojeva virusa HIV-2 (vrednosti EC_{50} kretale su se u rasponu od 0,007 do 1,5 mikroM).

Antivirusna aktivnost tenofovir alafenamida protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 podtipa B procenjivana je na limfoblastoidnim ćelijskim linijama, humanim mononuklearnim ćelijama iz periferne krvi, primarnim monocitnim/makrofagnim ćelijama i CD4+ T-limfocitima. Vrednosti EC_{50} za tenofovir alafenamid kretale su se u rasponu od 2,0 do 14,7 nanoM. Tenofovir alafenamid je u ćelijskoj kulturi pokazao antivirusnu aktivnost protiv svih grupa virusa HIV-1 (M, N i O), uključujući podtipove A, B, C, D, E, F i G (vrednosti EC_{50} kretale su se u rasponu od 0,10 do 12,0 nanoM) i aktivnost protiv određenih sojeva virusa HIV-2 (vrednosti EC_{50} kretale su se u rasponu od 0,91 do 2,63 nanoM).

Rezistencija

In vitro, selekcija virusa rezistentnog na darunavir iz divljeg tipa virusa HIV-1 je trajala dugo (> 3 godine). Selektovani virusi nisu mogli da rastu u prisustvu darunavira u koncentracijama iznad 400 nanoM. Virusi selektovani pod ovim uslovima, koji su pokazivali smanjenu osetljivost na darunavir, (raspon: 23-50 puta) imali su 2 do 4 supstitucije aminokiselina u genu proteaze. Smanjena osetljivost virusa koja nastaje na darunavir u eksperimentu selekcije, ne može se objasniti nastankom ovih mutacija proteaza.

In vivo, mutacije proteaze virusa HIV-1 povezane sa rezistencijom na darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ili M, T74P, L76V, I84V i L89V) zasnivaju se na podacima iz kliničkih ispitivanja sprovedenih kod pacijenata prethodno lečenih antiretrovirusnom terapijom, od kojih su svi prethodno primali inhibitor proteaze.

Smanjena osetljivost na emtricitabin povezana je sa mutacijama M184V/I u HIV-1 RT.

Izolati virusa HIV-1 sa smanjenom osetljivošću na tenofovir alafenamid ispoljavaju mutaciju K65R u HIV-1 RT; dodatno, kratkotrajno je primećena mutacija K70E u HIV-1 RT. Izolati virusa HIV-1 sa K65R mutacijom imaju malo smanjenje osetljivosti na abakavir, emtricitabin, tenofovir i lamivudin.

Pojava rezistencije kod prethodno nelečenih (naïve) i virološki suprimiranih pacijenata koji imaju HIV-1 infekciju

Tokom 96 nedelja terapije u ispitivanjima Faze III, TMC114FD2HTX3001 (AMBER) sa prethodno nelečenim pacijentima i TMC114IFD3013 (EMERALD) sa virološki suprimiranim pacijentima koji su prethodno primali terapiju, sprovedeno je ispitivanje rezistencije na uzorcima pacijenata koji su imali protokolom definisan virološki neuspeh (engl. *protocol-defined virologic failure,* PDVF) i koji su imali HIV-1 RNK ≥400 kopija/mL u trenutnku neuspeha ili pri kasnijim merenjima. Pojava rezistencije u grupi koja je bila na terapiji lekom Symtuza je prikazana u Tabeli 4. Nisu zabeležene mutacije povezane sa rezistencijom na DRV, sa primarnom rezistencijom na PI, ili na TDF/TAF.

Tabela 4: Pojava rezistencije u ispitivanjima AMBER i EMERALD (96. nedelja)

					Ispitanici kod kojih se razvila ≥1 RAM, n (%)		
					Proteaza	Reverzna transkriptaza	
Ispitivanje	Terapijska grupa	Ispitanici, n	Ispitanici sa PDVF, n (%)	Ispitanici sa PDVF kod kojih je procenjivana rezistencija, n (%)	Primarna PI/DRV	TDF/ TAF	FTC
TMC114FD2HTX3001	**Symtuza**	**362**	**15 (4,1)**	**9 (2,5)**	**0**	**0**	**1 (M184I/V)[a]**
TMC114IFD3013	**Symtuza**	**763**	**24 (3,1)**	**4 (0,5)**	**0**	**0**	**0**
Ukupno u Fazi III	**Symtuza**	**1125**	**39 (3,5)**	**13 (1,2)**	**0**	**0**	**1 (0,1)**

[a] Uočena M184M/I/V u 36. nedelji, daje rezistenciju na FTC. Kod ovog ispitanika je uočena mutacija K103N na skriningu, što ukazuje na prenešenu rezistenciju na NNRTI.
DRV = darunavir; FTC = emtricitabin; PDVF = protokolom definisan virološki neuspeh; PI = inhibitor proteaze; RAM = rezistencija povezana sa mutacijom; TDF = tenofovirdizoproksil-fumarat; TAF = tenofoviralafenamid

Unakrsna rezistencija kod pacijenata zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili lečeni i koji su imali virusnu supresiju

Virus rezistentan na emtricitabin sa mutacijom M184M/I/V bio je unakrsno rezistentan na lamivudin, ali je zadržao osetljivost na abakavir, stavudin, tenofovir i zidovudin.

Klinički podaci

Pacijenti sa infekcijom HIV-1 virusom koji prethodno nisu bili lečeni

U dvostruko slepom ispitivanju faze 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER), prethodno nelečeni pacijenti su bili randomizovani tako da prime ili lek Symtuza (N = 362) ili kombinaciju fiksne kombinacije doza darunavira i kobicistata i fiksne kombinacije doza emtricitabina i tenofovirdizoproksil-fumarata (F/TDF) (N = 363) jednom dnevno. Virusološki odgovor bio je definisan kao < 50 kopija/mL primenom „*snapshot"* pristupa (videti Tabelu 5).

Medijana starosti ukupno 725 pacijenata bila je 34 godine (raspon 18-71), 88,3% su bili muškog pola, 83,2% bele rase, 11,1% crne rase, 1,5% azijskog porekla. Srednja početna vrednost HIV-1 RNK u plazmi bila je 4,48 $\log_{10}$ kopija/mL (SD = 0,61), a medijana početnog broja CD4+ ćelija 453 x 10^6 ćelija/L (raspon 38 – 1456 x 10^6 ćelija/L).

Tabela 5: Virološki rezultati u studiji AMBER u 48. i 96. nedelji (FDA Snapshot)			
	48. nedelja		**96. nedelja***
	Lek Symtuza N = 362	**DRV/KOBI +F/TDF** N = 363	**Lek Symtuza** N = 362
Virološki odgovor, %			

HIV-1 RNK <50 kopija/mL	91,4%	88,4%	85,1%
Terapijske razlike[a]	2,7 (95% CI: -1,6; 7,1)		-
Virusološki neuspeh[b]	4,4%	3,3%	5,5%
HIV-1 RNK ≥50 kopija/mL	2,5%	2,5%	1,7%
Virološki neuspeh koji dovodi do prekida lečenja	0,3%[d]	0	1,4%[d]
Prekid primene ispitivanog leka iz drugih razloga i poslednja dostupna vrednost HIV-1 RNK ≥ 50 kopija/mL[e]	1,7%	0,8%	2,5%
Nema viroloških podatka[c]	4,1%	8,3%	9,4%
Razlozi			
Prekid ispitivanja zbog neželjenog događaja ili smrti	2,2%	4,4%	2,2%
Prekid primene ispitivanog leka iz drugih razloga i poslednja dostupna vrednost HIV-1 RNK < 50 kopija/mL	1,1%	2,5%	5,8%
Podaci nedostaju za ovaj vremenski raspon, ali pacijent je u ispitivanju[f]	0,8%	1,4%	1,4%
Virološki odgovor (HIV-1-RNK < 50 kopija/mL; *Snapshot* analiza) prema podgrupama, n/N (%)			
Starost <50 godina ≥50 godina	 299/326 (91,7%) 32/36 (88,9%)	 293/331 (88,5%) 28/32 (87,5%)	 276/326 (84,7%) 32/36 (88,9%)
Pol Muški Ženski	 292/318 (91,8%) 39/44 (88,6%)	 289/322 (89,8%) 32/41 (78,0%)	 270/318 (84,9%) 38/44 (86,4%)
Rasa Crna Sve osim crne	 34/40 (85,0%) 281/305 (92,1%)	 34/40 (85,0%) 275/309 (89,0%)	 28/40 (70,0%) 266/305 (87,2%)
Početna vrednost virusnog opterećenja ≤100000 kopija/mL >100000 kopija /mL	 278/303 (91,7%) 53/59 (89,8%)	 265/293 (90,4%) 56/70 (80,0%)	 260/303 (85,8%) 48/59 (81,4%)
Početna vrednost broja CD4+ ćelija <200 ćelija/mm^3 ≥200 ćelija /mm^3	 16/22 (72,7%) 315/340 (92,6%)	 25/29 (86,2%) 296/334 (88,6%)	 16/22 (72,7%) 292/340 (85,9%)
Srednja vrednost promene broja CD4+ ćelija od početne vrednosti	188,7	173,8	228,8

[a] Na osnovu MH testa prilagođenog prema stratumu gde su stratifikacioni faktori vrednosti HIV-1 RNK (≤100000 ili > 100000 kopija/mL) i broj CD4+ ćelija (< 200 ili ≥200 ćelija/mikroL).

[b] Uključeni ispitanici koji su imali HIV-1 RNK ≥50 kopija/mL u periodu 48. nedelje; ispitanici koji su rano prekinuli terapiju zbog odsustva ili gubitka efikasnosti prema proceni istraživača; ispitanici koji su prekinuli terapiju iz drugih razloga osim neželjenog događaja, smrti ili

odsustva ili gubitka efikasnosti i koji su u trenutku prekida uzimanja leka imali virus HIV-1 RNK ≥ 50 kopija/mL.

[c] Period za 48 nedelja: 295. – 378. dana; period za 96. nedelju: od 631. – 714. dana

[d] Pet ispitanika je isključeno iz ispitivanja zbog razloga u vezi sa efikasnošću prema proceni istraživača (odluka lekara), od kojih je 3 imalo poslednju HIV-1 RNK na lečenju <50 kopija/mL.

[*] Nema dostupnih podataka za poređenje nakon 48. nedelje

Promene u merama mineralne gustine kostiju

U ispitivanju faze III TMC114FD2HTX3001 kod prethodno nelečenih pacijenata, lek Symtuza nije bio povezan sa smanjenjima mineralne gustine kostiju (engl. *bone mineral density* – BMD) ili je bio povezan sa manjim smanjenjima mineralne gustine kostiju u poređenju s kombinacijom DRV/KOBI+E/TDF, mereno denzitometrijom (DXA) kuka (procenat promene LS srednjih vrednosti: 0,17% prema -2,69%, p < 0,001) i lumbalnog dela kičme (procenat promene LS srednjih vrednosti: -0,68% prema -2,38%, p =0,004) posle 48 nedelja lečenja. Nakon 96 nedelja terapije lekom Symtuza, promena u BMD (95% CI) u predelu kuka i kičme u odnosu na početnu vrednost je u procentima iznosila redom: -0,26 (-0,96; 0,45) % i -0,93 (-1,82; -0,05) %.

Promene u merama funkcije bubrega

U ispitivanju kod prethodno nelečenih pacijenata, lek Symtuza je bio povezan sa manjim uticajem na procenjenu brzinu glomerularne filtracije prema *Cockcroft-Gault*-ovoj metodi u poređenju s kontrolnom grupom (DRV/KOBI+E/TDF).

Pacijenti sa infekcijom virusom HIV-1 koji su prethodno bili lečeni

U kliničkom ispitivanju faze 3 TMC114IFD3013 (EMERALD) procenjivana je efikasnost leka Symtuza kod virusološki suprimiranih (HIV-1 RNK manje od 50 kopija/mL) pacijenata sa HIV-1 infekcijom. Pacijenti su bili virološki suprimirani najmanje 2 meseca i nisu više od jednom imali porast količine virusa iznad 50 HIV-1 RNK kopija/mL tokom godine pre uključenja. Pacijentima je bilo dozvoljeno da se uključe u ispitivanje ako su prethodno imali neuspeh na bilo kom antiretrovirusnom režimu koji nije sadržao darunavir. Pacijenti u anamnezi nisu imali virusološki neuspeh na režimima zasnovanim na darunaviru, i ako su bili dostupni podaci, nisu imali mutacije povezane sa rezistencijom na darunavir. Pacijenti su bili na stabilnom antiretrovirusnom režimu (najmanje 6 meseci), koji se sastojao od pojačanog inhibitora proteaze [bilo darunavira jednom dnevno ili atazanavira (oboje pojačani ritonavirom ili kobicistatom), ili lopinavira sa ritonavirom] u kombinaciji sa emtricitabinom i TDF. Oni su prevedeni ili na lek Symtuza (N = 763) ili su nastavili svoj terapijski režim (N = 378) (randomizovano 2:1).

Medijana starosti pacijenata bila je 46 godina (raspon 19-78), 82% su bili muškog pola, 75,5% bele rase, 20,9% crne rase i 2,3% azijskog porekla. Medijana početnog broja CD4+ ćelija iznosila je 628 x 10^6 ćelija/mm^3 (raspon 111-1921 x 10^6 ćelija/mm^3). U tabeli 6 su prikazani virološki rezultati u 48. i 96. nedelji ispitivanja EMERALD.

Tabela 6: Virološki rezultati u 48. i 96. nedelji ispitivanja EMERALD

	48. nedelja		**96. nedelja***
	Lek Symtuza N = 763	**bPI+E/TDF** N = 378	**Lek Symtuza** N = 763
Kumulativno protokolom definisano ponovno pojavljivinje virusa[a], %			
Stopa protokolom definisanog ponovnog	2,5%	2,1%	3,1%

pojavljivanja virusa			
(95% CI)[b]	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Razlika u udelima	0,4 (95% CI: -1,5; 2,2)		-
FDA Snapshot rezultat			
HIV-1 RNK < 50 kopija/mL	94,9%	93,7%	90,7%
Virološki neuspeh[c]	**0,8%**	**0,5%**	**1,2%**
Terapijska razlika[d]	0,3 (95% CI: -0,7; 1,2)		-
HIV-1 RNK ≥ 50 kopija/mL	0,5%	0,5%	0,7%[f]
Virološki neuspeh – koji je doveo do prekida terapije	0	0	0
Virološki neuspeh – prekid zbog drugih razloga i poslednja dostupna HIV-1 RNK ≥ 50 kopija/mL	0,3%	0	0,5%
Nema viroloških podataka[e]	**4,3%**	**5,8%**	**8,1%**
Razlozi			
Prekid ispitivanja zbog neželjenog događaja ili smrti	1,4%	1,1%	2,4%
Prekid ispitivanja iz drugih razloga	2,5%	4,2%	5,0%
Podaci nedostaju za vreme ovog vremenskog raspona[b], ali pacijent je u ispitivanju	0,4%	0,5%	0,8%
Kumulativno protokolom definisano ponovno pojavljivanje virusa prema podgrupi, %			
Starost <50 godina ≥50 godina	 13/507 (2,6%) 6/256 (2,3%)	 7/252 (2,8%) 1/126 (0,8%)	 18/507 (3,6%) 6/256 (2,3%)
Pol Muški Ženski	 14/623 (2,2%) 5/140 (3,6%)	 7/313 (2,2%) 1/65 (1,5%)	 20/623 (3,2%) 4/140 (2,9%)
Rasa Crna Sve osim crne	 6/155 (3,9%) 13/597 (2,2%)	 1/82 (1,2%) 7/293 (2,4%)	 7/155 (4,5%) 17/597 (2,8%)
Prethodni neuspeh antiretrovirusne terapije 0 ≥ 1	 16/647 (2,5%) 3/116 (2,6%)	 8/325 (2,5%) 0/53 (0%)	 19/647 (2,9%) 5/116 (4,3%)

[a] 2 uzastopna merenja HIV-1 RNK ≥ 50 kopija/mL, ili u slučaju prekida ili 48./96. nedelje iz bilo kog razloga, (jedno merenje) HIV-1 RNK ≥ 50 kopija/mL od početka terapije (uključujući i početak)

[b] Dvostrani egzaktni *Clopper-Pearson*-ov interval pouzdanosti 95% CI

[c] Uključeni ispitanici koji su imali ≥ 50 kopija/mL u periodu 48./96. nedelje; ispitanici koji su prekinuli ispitivanje rano zbog odsustva ili gubitka efikasnosti po proceni istraživača; ispitanici koji su prekinuli ispitivanje iz drugih razloga izuzev neželjenih događaja, smrti ili odsustva odnosno gubitka efikasnosti, i koji su u vreme prekida imali vrednost virusnog opterećenja ≥ 50 kopija/mL.

[d] Zasnovano na MH testu podešavajući za bPI na skriningu (ATV sa rtv ili KOBI, DRV sa rtv ili KOBI, LPV sa rtv)

[e] Period za 48 nedelja: od 295. – 378. dan; period za 96. nedelju: od 631. – 714. dan

[f] Sledeće vrednosti broja virusnih kopija su zabeležene kod ovih ispitanika u 96. nedelji: 54 kopije/mL, 78 kopija/mL, 111 kopija/mL, 152 kopije/mL i 210 kopija/mL.

[*] Nema dostupnih podataka za poređenje nakon 48. nedelje

Pedijatrijska populacija

Primenu leka Symtuza kod adolescenata koji se prethodno nisu lečili antiretrovirusnom terapijom uzrasta od 12 do < 18 godina i telesne mase od najmanje 40 kg podržavaju dva ispitivanja sprovedena kod pedijatrijskih pacijenata zaraženih HIV-1 (TMC114-C230 i GS-US-292-0106). Za više informacija pročitajte Sažetak karakteristika leka za darunavir i emtricitabin/tenofovir alafenamid.

Sprovedeno je otvoreno ispitivanje faze 2 (TMC114-C230) u cilju procene farmakokinetike, bezbednosti, podnošljivosti i efikasnosti darunavira u kombinaciji sa malom dozom ritonavira kod 12 pedijatrijskih pacijenata inficiranih virusom HIV-1 uzrasta od 12 do manje od 18 godina i telesne mase od najmanje 40 kg koji prethodno nisu primali antiretrovirusnu terapiju. Ti pacijenti su primali darunavir/ritonavir u dozi od 800/100 mg jednom dnevno u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim agensima. Virološki odgovor definisan je kao smanjenje virusnog opterećenja plazme HIV-1 RNK od najmanje 1,0 $\log_{10}$ u odnosu na početnu vrednost (videti Tabelu 7).

Tabela 7: Virološki rezultati kod adolescenata prethodno nelečenih antiretrovirusnom terapijom u 48. nedelji (algoritam vremena do gubitka virološkog odgovora [engl. *time to loss of virological response*, TLOVR])

TMC114-C230	
Rezultati u 48-oj nedelji	Darunavir/ritonavir (N = 12)
HIV-1 RNK < 50 kopija/mL[a]	83,3% (10)
Medijana promene procenta CD4+ ćelija od početne vrednosti	14
Srednja vrednost promene broja CD4+ ćelija od početne vrednosti[b]	221
Smanjenje virusnog opterećenja plazme za ≥ 1,0 $\log_{10}$ od početne vrednosti	100%

[a] Pripisane vrednosti prema algoritmu TLOVR.

[b] Pacijent koji nije završio ispitivanje vodio se kao neuspeh: pacijentima koji su prevremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promena jednaka 0.

Efikasnost, bezbednost i farmakokinetika emtricitabina i tenofovir alafenamida procenjivale su se u otvorenom ispitivanju (GS-US-292-0106) u kome je 50 prethodno nelečenih adolescenata inficiranih virusom HIV-1 primalo emtricitabin i tenofovir alafenamid (10 mg) zajedno sa elvitegravirom i kobicistatom u tableti sa fiksnom doznom kombinacijom. Medijana uzrasta ovih pacijenata iznosila je 15 godina (raspon: 12 – 17); 56% pacijenata je bilo ženskog pola, 12% Azijati, a 88% crne rase. Na početku ispitivanja medijana vrednosti HIV-1 RNK u plazmi iznosila je 4,7 $\log_{10}$ kopija/mL, medijana broja CD4+ ćelija 456 ćelija/mm^3 (raspon: 95 – 1110), a medijana % CD4+ 23% (raspon: 7 – 45%). Ukupno je 22% imalo vrednost HIV-1 RNK u plazmi > 100000 kopija/mL. Vrednost HIV-1 RNK < 50 kopija/ml 48. nedelje postiglo je 92% (46/50) pacijenata, što je slično stopama odgovora u ispitivanjima sprovedenim kod prethodno nelečenih odraslih pacijenata inficiranih virusom HIV-1. Srednja vrednost porasta broja CD4+ ćelija 48. nedelje u odnosu na početnu vrednost iznosila je 224 ćelije/mm^3. Tokom 48. nedelje nije zabeležena pojava rezistencije na kombinaciju elvitegravir/kobicistat/ emtricitabin/ tenofovir alafenamid.

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Symtuza u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za lečenje infekcije virusom HIV-1 (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Biološka raspoloživost svih komponenata leka Symtuza bila je uporediva sa onima kada su se emtricitabin/tenofovir alafenamid u dozi od 200mg/10 mg, darunavir u dozi od 800 mg i kobicistat u dozi od 150 mg primenjivali istovremeno kao zasebne formulacije; bioekvivalentnost je utvrđena kod zdravih ispitanika (N = 96) posle primene jedne doze posle obroka.

Resorpcija

Apsolutna bioraspoloživost pojedinačne doze darunavira od 600 mg primenjenog samostalno iznosila je približno 37%, a povećala se na približno 82% u prisustvu ritonavira u dozi od 100 mg dva puta dnevno. Apsolutna bioraspoloživost kapsule emtricitabina od 200 mg iznosila je 93%.

Posle oralne primene leka Symtuza kod zdravih ispitanika sve komponente su se brzo resorbovale. Maksimalne koncentracije emtricitabina, tenofovir alafenamid, darunavira i kobicistata, plazmi postignute su 2,00, 1,50 4,00 i 4,00, sata posle primene. Uzimanje prepolovljene tablete oralno u poređenju s uzimanjem tablete koja se proguta cela, nije uticalo na bioraspoloživost komponenti leka Symtuza.

Izloženost darunaviru i kobicistatu nakon primene leka Symtuza bila je 30 – 45% manja odnosno 16 - 29% manja kod primene natašte nego posle obroka. Maksimalna koncentracija (Cmax) emtricitabina bila je 1,26 puta veća kod primene natašte, dok je površina isod krive (PIK) bila slična kod primene natašte i kod primene posle obroka. Cmax tenofoviralafenamida bila je 1,82 puta veća kod primene natašte, dok je PIK bio 20% manji kod primene natašte nego kod primene posle obroka. Tablete leka Symtuza treba uzimati s hranom. Vrsta hrane ne utiče na izloženost leku Symtuza.

Distribucija

Darunavir
Približno 95% darunavira se vezuje za proteine u plazmi. Darunavir se prvenstveno vezuje za α_1-kiseli glikoprotein u plazmi.

Volumen distribucije samo darunavira posle intravenske primene iznosio je 88,1 ± 59,0 L (srednja vrednost ± SD), a povećao se na 131 ± 49,9 L (srednja vrednost ± SD) uz prisustvo 100 mg ritonavira doziranog dva puta dnevno.

Kobicistat
97 – 98% kobicistata se vezuje za proteine u plazmi ljudi, a srednja vrednost odnosa koncentracije u plazmi i krvi iznosila je približno 2.

Emtricitabin
In vitro se za proteine u plazmi ljudi vezalo < 4% emtricitabina; vezivanje je bilo nezavisno od koncentracije u rasponu od 0,02 do 200 mikrograma/mL. Pri maksimalnoj koncentraciji u plazmi srednja vrednost odnosa koncentracije u plazmi i krvi iznosila je približno 1,0, a srednja vrednost odnosa koncentracije u spermi i plazmi iznosila je približno 4,0.

Tenofovir alafenamid
In vitro se za proteine u plazmi ljudi vezalo < 0,7% tenofovira; vezivanje je bilo nezavisno od koncentracije u rasponu od 0,01 do 25 mikrograma/mL. *Ex vivo* vezivanje tenofovir alafenamida za

proteine u plazmi ljudi u uzorcima prikupljenim za vreme kliničkih ispitivanja iznosilo je približno 80%.

Biotransformacija

Darunavir
In vitro ispitivanja na mikrozomima humane jetre (engl. *human liver microsomes* – HLM) pokazuju da darunavir primarno podleže oksidacionom metabolizmu. Darunavir se najvećim delom metaboliše preko CYP sistema jetre, skoro isključivo izoenzimom CYP3A4. Ispitivanje [^{14}C]-darunavira kod zdravih dobrovoljaca pokazalo je da većinu radioaktivnosti u plazmi posle jednokratne doze darunavira pojačanog ritonavirom od 400mg/100 mg treba pripisati matičnoj aktivnoj supstanci. Kod ljudi su identifikovana najmanje 3 oksidaciona metabolita darunavira; svi su pokazali aktivnost koja je bila najmanje 10 puta manja od aktivnosti darunavira protiv divljeg tipa HIV-a.

Kobicistat
Kobicistat se metaboliše oksidacijom posredovanom enzimima CYP3A (glavni put) i CYP2D6 (sporedni put) i ne podleže glukuronidaciji. Posle oralne primene [^{14}C]-kobicistata, 99% radioaktivnosti koja cirkuliraše u plazmi je činio nepromenjen kobicistat. U urinu i stolici nađene su male vrednosti metabolita, koji ne doprinose inhibitornom delovanju kobicistata na CYP3A.

Emtricitabin
Ispitivanja *in vitro* pokazuju da emtricitabin nije inhibitor enzima CYP kod čoveka. Posle primene [^{14}C]-emtricitabina, cela doza je pronađena u urinu (približno 86%) i fecesu (približno 14%). Trinaest procenata doze pronađeno je u urinu u obliku tri putativna metabolita. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolnog dela molekula, pri čemu nastaju 3'-sulfoksid diastereomeri (približno 9% doze), i konjugaciju sa glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (približno 4% doze). Nisu pronađeni nikakvi drugi metaboliti.

Tenofoviralafenamid
Glavni put eliminacije tenofoviralafenamida kod ljudi je metabolizam, kojim se razgradi > 80% oralno uzete doze. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se tenofovir alafenamid metaboliše u tenofovir (glavni metabolit) uz pomoć katepsina A u PBMC (uključujući limfocite i druge ciljne ćelije HIV-a) i makrofagama; kao i uz pomoć karboksilesteraze-1 u hepatocitima. *In vivo* se tenofovir alafenamid hidrolizuje u ćelijama do tenofovira (glavni metabolit), koji se zatim fosforiliše u aktivni metabolit tenofovir difosfat.

Tenofovir alafenamid se *in vitro* ne metaboliše preko CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6. Tenofovir alafenamid se minimalno metaboliše preko CYP3A4. Posle probne istovremene primene sa umerenim induktorom CYP3A efavirensom, izloženost tenofovir alafenamidu nije se značajno promenila. Posle primene tenofovir alafenamida, [^{14}C]-radioaktivnost u plazmi pokazala je profil koji zavisi od vremena, pri čemu je najzastupljenija vrsta za vreme prvih nekoliko časova bio tenofovir alafenamid, a za vreme preostalog razdoblja mokraćna kiselina.

Eliminacija

Darunavir
Nakon primene [^{14}C]-darunavira pojačanog ritonavirom u dozi od 400 mg/100 mg približno 79,5% primenjene doze [^{14}C]-darunavira pronađeno je u fecesu, a 13,9% u urinu. Nepromenjenog darunavira bilo je približno 41,2% primenjene doze u fecesu, odnosno 7,7% primenjene doze u urinu.

Klirens darunavira nakon njegove intravenske primene samostalno (150 mg) i uz nisku dozu ritonavira (100 mg) iznosio je 32,8 L/h odnosno 5,9 L/h. Medijana terminalnog poluvremena eliminacije darunavira u plazmi posle primene leka Symtuza iznosi 5,5 sati.

Kobicistat
Nakon oralne primene [^{14}C]-kobicistata 86% doze pronađeno je u fecesu, a 8,2% u urinu.
Medijana terminalnog poluvremena eliminacije kobicistata u plazmi nakon primene leka Symtuza iznosi 3,6 sati.

Emtricitabin
Emtricitabin se primarno izlučuje preko bubrega, pa se cela doza pronalazi u urinu (približno 86%) i fecesu (približno 14%). Trinaest posto doze emtricitabina pronađeno je urinu u obliku tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u proseku je iznosio 307 mL/min. Medijana terminalnog poluvremena eliminacijeemtricitabina posle peroralne primene leka Symtuza iznosi 17,2 sata.

Tenofoviralafenamid
Tenofoviralafenamid se uglavnom eliminiše pošto se metaboliše u tenofovir. Medijana terminalnog poluvreme eliminacije tenofovir alafenamida posle primene leka Symtuza iznosila je 0,3 sata. Tenofovir se eliminiše iz organizma preko bubrega glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Medijana poluvremena eliminacije tenofovira u plazmi iznosi približno 32 sata. Izlučivanje nepromenjenog tenofoviralafenamida preko bubrega je sporedni put, kojim se urinom izlučuje manje od 1% doze. Poluvreme eliminacije farmakološki aktivnog metabolita, tenofovir difosfata, u PBMC iznosi 150 – 180 sati.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika leka Symtuza nije ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata. Međutim, postoje farmakokinetički podaci za različite komponente leka Symtuza, koji pokazuju da doze 150 mg, emtricitabina od 200 mg, tenofovir alafenamida od 10 mg, darunavira od 800 mg i, kobicistata od dovode do slične izloženosti kod odraslih i adolescenata uzrasta od 12 godina i starijih, i telesne mase od najmanje 40 kg.

Starije osobe
Dostupni su ograničeni podaci o farmakokinetici kod starijih osoba (starost ≥ 65 godina) za lek Symtuza, kao i za njegove pojedinačne komponente.

Populaciona farmakokinetička analiza podataka prikupljenih kod pacijenata zaraženih virusom HIV-a pokazala je da se farmakokinetika darunavira bitno ne razlikuje unutar starosnog raspona (18 do 75 godina) što je ocenjivano kod pacijenata zaraženih HIV-om (N = 12, dob ≥ 65 godina) (videti odeljak 4.4).
Nisu utvrđene klinički značajne starosno uslovljene farmakokinetičke razlike za kobicistat, emtricitabin ili tenofovir alafenamid u starosnoj grupi ≤ 65 godina.

Pol
Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je nešto veću izloženost darunaviru (16,8%) kod žena nego kod muškaraca zaraženih virusom HIV-1. Ova razlika nije klinički značajna.

Nisu utvrđene klinički značajne polno uslovljene farmakokinetičke razlike za kobicistat, emtricitabin ili tenofovir alafenamid.

Oštećenje funkcije bubrega
Lek Symtuza nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije. Postoje farmakokinetički podaci za (pojedinačne) komponente leka Symtuza.

Darunavir
Rezultati ispitivanja balansa mase u kome se primenjivao [^{14}C]-darunavir sa ritonavirom pokazali su da se približno 7,7% primenjene doze darunavira izlučuje urinom u nepromenjenom obliku.

Iako darunavir nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da kod pacijenata zaraženih virusom HIV-a koji su imali umereno oštećenje funkcije bubrega nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku darunavira ($eGFR_{CG}$ između 30 i 60 mL/min, N = 20) (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Kobicistat
Ispitivanje farmakokinetike kobicistata sprovedeno je kod ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega koji nisu bili zaraženi virusom HIV-1 ($eGFR_{CG}$ ispod 30 ml/min). Nisu primećene značajne razlike u farmakokinetici kobicistata između ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i zdravih ispitanika, što je u skladu s niskim stepenom bubrežnog klirensa kobicistata.

Emtricitabin
Srednja vrednost sistemske izloženosti emtricitabinu bila je veća kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR_{CG}$ < 30 mL/min) (33,7 mikrogram•h/mL) nego kod ispitanika sa normalnom bubrežnom funkcijom (11,8 mikrogram•h/mL).

Tenofoviralafenamid
Nisu primećene klinički značajne razlike u farmakokinetici tenofovir alafenamida ili tenofovira između zdravih ispitanika i pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR_{CG}$ > 15 ali < 30 mL/min) u ispitivanjima sa tenofovir alafenamidom. Nema podataka o farmakokinetici tenofovir alafenamida kod pacijenata kojima je $eGFR_{CG}$ < 15 mL/min.

Oštećenje funkcije jetre
Lek Symtuza nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Postoje farmakokinetički podaci za (pojedinačne) komponente leka Symtuza.

Darunavir
Darunavir se prvenstveno metaboliše i eliminiše preko jetre. U ispitivanjima primene višestrukih doza darunavira/ritonavira (600 mg/100 mg) dva puta dnevno pokazano je da su ukupne koncentracije darunavira u plazmi kod ispitanika sa blagim (*Child-Pugh* kalse A, N = 8) i umerenim (*Child-Pugh* kalse B, N = 8) oštećenjem funkcije jetre bile uporedive sa koncentracijama kod zdravih ispitanika. Međutim, koncentracije nevezanog darunavira bile su približno 55% (*Child-Pugh* klase A) odnosno 100% (*Child-Pugh* klase B) veće kod pacijenata sa blagim odnosno umerenim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. Klinički značaj ovog povećanja nije poznat. Uticaj teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku darunavira nije ispitivan (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

Kobicistat
Kobicistat se prvenstveno metaboliše i eliminiše preko jetre. Ispitivanje farmakokinetike kobicistata sprovedeno je kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre koji nisu bili zaraženi virusom HIV-1 (*Child-Pugh* klase B). Nisu primećene klinički značajne razlike u farmakokinetici kobicistata između ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre i zdravih ispitanika. Uticaj teškog oštećenja funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C) na farmakokinetiku kobicistata nije ispitivano.

Emtricitabin
Farmakokinetika emtricitabina nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre; međutim, emtricitabin se nemetaboliše u velikoj meri putem enzima jetre, pa bi trebalo da je uticaj oštećenja funkcije jetre ograničen.

Tenofoviralafenamid
Klinički značajne promene u farmakokinetici tenofovira kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre nisu uočena kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Uticaj teškog oštećenja funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C) na farmakokinetiku tenofovir alafenamida nije ispitivan.

Istovremena infekcija virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C
Nije bilo dovoljno farmakokinetičkih podataka iz kliničkih ispitivanja da bi se utvrdio uticaj infekcije virusom hepatitisa B i/ili C na farmakokinetiku emtricitabina, tenofovir alafenamida, darunavira ili kobicistata (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Trudnoća i postpartalni period
Lečenje kombinacijom darunavir/kobicistat od 800 mg/150 mg primenjenom jednom dnevno za vreme trudnoće ima za rezultat malu izloženost darunaviru (videti Tabelu 8). Kod žena koje primaju kombinaciju darunavir/kobicistat za vreme drugog trimestra trudnoće, srednje intra-individualne vrednosti C_{max}, PIK_{24h} i C_{min} za ukupni darunavir bile su 49%, 56% odnosno 92% manje, u poređenju sa postpartalnim periodom; za vreme trećeg trimestra trudnoće, vrednosti C_{max}, PIK_{24h} i C_{min} za ukupni darunavir bile su 37%, 50% i 89% manje, redom, u poređenju sa postpartalnim periodom. Nevezana frakcija je takođe bila značajno smanjena, uključujući oko 90%-tno smanjenje vrednosti C_{min}. Glavni uzrok ovih niskih izloženosti je znatno smanjenje izloženosti kobicistatu što je posledica indukcije enzima povezane sa trudnoćom (videti u nastavku).

Tabela 8

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira posle primene kombinacije darunavir/kobicistat 800 mg/150 mg jednom dnevno kao dela antiretrovirusnog režima, za vreme drugog trimestra trudnoće, trećeg trimestra trudnoće i u postpartalnom periodu			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrednost ± SD)	**Drugi trimestar trudnoće (n=7)**	**Treći trimestar trudnoće (n=6)**	**Postpartalni period (6-12 nedelja) (n=6)**
C_{max}, nanogram/mL	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2,199
PIK_{24h}, nanogram.h/mL	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34 862
C_{min}, ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Izloženost kobicistatu je bila manja za vreme trudnoće, što potencijalno dovodi do suboptimalnog pojačanja darunavira. Za vreme drugog trimestra trudnoće, vrednosti C_{max}, PIK_{24h}, i C_{min} kobicistata bile su 50%, 63% odnosno 83% manje, u poređenju sa postpartalnim periodom. Za vreme trećeg trimestra trudnoće vrednosti C_{max}, PIK_{24h}, i C_{min} kobicistata bile su 27%, 49% odnosno 83% manje, u poređenju sa postpartalnim periodom.

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za emtricitabin i tenofovir alafenamid za vreme trudnoće.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Darunavir

Pretklinički podaci o darunaviru ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih farmakoloških ispitivanja bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Darunavir ne utiče na plodnost ni na rani razvoj embriona, zbog čega ne pokazuje teratogeni potencijal, pri nivoima izloženosti ispod onih koji se dostižu pri preporučenoj kliničkoj dozi kod ljudi.

Kod mladih pacova koji su primali darunavir do 23 – 26. dana života (što odgovara uzrastu manjem od 2 godine kod ljudi) primećen je povećani mortalitet, a kod nekih životinja došlo je i do pojave konvulzija. Ti nalazi su pripisani nezrelosti enzima jetre i krvno-moždane barijere. Budući da postoje nepoznati aspekti brzine razvoja krvno-moždane barijere i enzima jetre kod ljudi, lek Symtuza ne treba primenjivati kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 3 godine.

Kobicistat

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti kao i reproduktivne i razvojne toksičnosti. U ispitivanjima toksičnosti po razvoj pacova i kunića nisu zabeležena teratogena dejstva. Kod pacova su primećene promene osifikacije na kičmi i segmentima grudne kosti fetusa pri dozi koja je izazivala i značajnu toksičnost po majku.

Ispitivanja na kunićima *ex vivo* i ispitivanja na psima *in vivo* ukazuju da kobicistat ima nizak potencijal da uzrokuje produženje QT intervala i da može malo da produži PR interval i smanji funkciju leve komore pri srednjim vrednostima koncentracija najmanje 10 puta većim od izloženosti ljudi pri preporučenoj dnevnoj dozi od 150 mg.

Dugoročno ispitivanje karcinogenosti kobicistata kod pacova otkrilo je tumorogeni potencijal specifičan za tu vrstu koji se ne smatra značajnim za ljude. Dugoročno ispitivanje karcinogenosti kod miševa nije pokazalo karcinogeni potencijal.

Emtricitabin

Pretklinički podaci o primeni emtricitabina ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih farmakoloških ispitivanja bezbednost, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala kao i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Emtricitabin je kod miševa i pacova pokazao mali karcinogeni potencijal.

Tenofoviralafenamid

Pretklinička ispitivanja tenofovir alafenamida kod pacova i pasa otkrila su da su kost i bubreg primarni ciljni organi toksičnog dejstva. Toksičnost na kost je uočena kao smanjena mineralna gustina kosti kod pacova i pasa pri izloženostima tenofoviru najmanje četiri puta većima od onih očekivanih posle primene leka Symtuza. Minimalna infiltracija histiocita je bila prisutna u oku pasa kod izloženosti tenofovir alafenamidu i tenofoviru koja je bila približno 15 odnosno 40 puta veća od one očekivane posle primene leka Symtuza.

Tenofoviralafenamid se nije pokazao mutagenim, niti klastogenim u konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti.

Budući da je izloženost tenofoviru kod pacova i miševa posle primene tenofovir alafenamida manja nego kod primene tenofovir dizoproksila, ispitivanja karcinogenosti kao i perinatalno i postnatalno ispitivanje kod pacova sprovedena su samo sa tenofovir dizoproksilom. Konvencionalna ispitivanja kancerogenog potencijala kao i reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu ukazala na poseban rizik za ljude. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod pacova i kunića nisu pokazala dejstvo na parenje, plodnost, skotnost, niti na parametre vezane za plod. Ipak, tenofovir dizoproksil je smanjio indeks preživljavanja i masu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete
Kroskarmeloza-natrijum
Magnezijum-stearat
Celuloza, mikrokristalna
Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni

Film obloga tablete
Opadry® II Yellow 85F120020, sastava:
Makrogol 4000
Polivinil alkohol, delimično hidrolizovan
Talk
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 6 nedelja.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju sa desikantom u boci radi zaštite tableta od vlage. Čuvati u dobro zatvorenoj boci. Tablete se mogu čuvati van originalnog pakovanja do 7 dana u uslovima do 30°C, nakon čega ih treba baciti ukoliko nisu potrošene. Tablete koje su čuvane van originalnog pakovanja ne treba vraćati u pakovanje.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bela boca od polietilena visoke gustine (HDPE) sa desikantom silika gelom (u posebnoj kesici), zatvorena zaštitnom folijom i polipropilenskim (PP) sigurnosnim zatvaračem za decu. Jedna boca sadrži 30 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna plastična boca sa 30 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD
Omladinskih brigada 88B, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLjANjE LEKA U PROMET

002981985 2024.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLjANjE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:26.03.2020.
Datum poslednje obnove dozvole:23.09.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2025.