

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα), 150 mg κομπισιστάτης, 200 mg εμτρισιταβίνης και 10 mg τενοφοβίρης αλαφεναμίδης (ως φουμαρικό).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κίτρινο έως κιτρινωπό-καφέ δισκίο σε μορφή καψακίου, διαστάσεων 22 mm x 11 mm, που φέρει χαραγμένη την ένδειξη «8121» στη μία πλευρά και την ένδειξη «JG» στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Symtuza ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg).

Ο γονοτυπικός έλεγχος θα πρέπει να κατευθύνει τη χρήση του Symtuza (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV-1.

#### Δοσολογία

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg, είναι ένα δισκίο λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα με τροφή.

#### *Ασθενείς που λαμβάνουν πρώτη φορά αντιρετροϊκή θεραπεία (ART)*

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Symtuza μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή.

#### *Ασθενείς που έχουν προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART)*

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Symtuza μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί στο παρελθόν σε αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα αλλά δεν έχουν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)\*, και οι οποίοι έχουν στο πλάσμα HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml και αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 100 κύτταρα x 10<sup>6</sup>/l (βλέπε παράγραφο 5.1).

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

#### *Συμβουλές σε περίπτωση παράλειψης δόσεων*

Εάν παραλειφθεί μία δόση του Symtuza εντός 12 ωρών από την ώρα που λαμβάνεται συνήθως, στους ασθενείς θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να λάβουν τη συνταγογραφημένη δόση του Symtuza με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν η παράλειψη της δόσης γίνει αντιληπτή αργότερα από 12 ώρες από τη συνήθη ώρα λήψης, η παραλειφθείσα δόση δεν πρέπει να ληφθεί και ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με το σύνηθες δοσολογικό σχήμα.

Σε περίπτωση που ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί άλλη μία δόση Symtuza μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο της 1 ώρας μετά τη λήψη του φαρμάκου, ο ασθενής δεν χρειάζεται να λάβει άλλη δόση Symtuza έως την επόμενη τακτική προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Οι πληροφορίες που διατίθενται για τον εν λόγω πληθυσμό είναι περιορισμένες και, ως εκ τούτου, το Symtuza θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Symtuza σε ασθενείς με ήπια (Κατηγορία A κατά Child-Pugh) ή μέτρια (Κατηγορία B κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο, το Symtuza θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς η δαρουναβίρη και η κομπισιστάτη, συστατικά του Symtuza, μεταβολίζονται από το ηπατικό σύστημα.

Το Symtuza δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία C κατά Child-Pugh), ως εκ τούτου, το Symtuza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Symtuza σε ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης σύμφωνα με τον τύπο Cockcroft-Gault ( $eGFR_{CG} \geq 30$  ml/min).

Η θεραπεία με Symtuza δεν πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με  $eGFR_{CG} < 30$  ml/min, καθώς δεν διατίθενται στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Symtuza σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Το Symtuza θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με  $eGFR_{CG}$  που μειώνεται σε τιμές κάτω από 30 ml/min κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Symtuza σε παιδιά ηλικίας 3-11 ετών ή με σωματικό βάρος < 40 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Το Symtuza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών για λόγους ασφάλειας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.3).

##### *Κύηση και μετά τον τοκετό*

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη (δύο από τα συστατικά του Symtuza) κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Ως εκ τούτου, η θεραπεία με Symtuza δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Symtuza θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

## Τρόπος χορήγησης

Το Symtuza πρέπει να λαμβάνεται από στόματος, μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2). Το δισκίο δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία.

Συγχορήγηση με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω δυνητικής απώλειας της θεραπευτικής δράσης (βλέπε παράγραφο 4.5):

- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη
- ριφαμπικίνη
- λοπιναβίρη/ριτοναβίρη
- υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum Perforatum*)

Συγχορήγηση με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω δυνητικών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.5):

- αλφουζοσίνη
- αμιωδαρόνη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη
- κολχικίνη όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.5)
- ριφαμπικίνη
- παράγωγα της εργοταμίνης (π.χ. διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργονοβίνη)
- δαποξετίνη
- δομπεριδόνη
- ναλοξεγκόλη
- πιμοζίδη, κουετιαπίνη, σερτινδόλη, λουρασιδόνη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη από στόματος (για προφύλαξη αναφορικά με την παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, βλέπε παράγραφο 4.5)
- σιλденаφίλη – όταν χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, αβαναφίλη, σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη και λομιταπίδη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- δαβιγατράνη, τικαγρελόρη

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί η παρουσία υπολειπόμενου κινδύνου. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

#### Ασθενείς που έχουν προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία

Το Symtuza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία με μία ή περισσότερες DRV-RAMs (βλέπε παράγραφο 5.1) ή με HIV-1 RNA  $\geq$  100.000 αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων  $<$  100 κύτταρα  $\times$  10<sup>6</sup>/l.

#### Κύηση

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη, με περίπου κατά 90% μείωση των επιπέδων C<sub>min</sub> (βλ. παράγραφο 5.2). Τα επίπεδα της κομπισιστάτης μειώνονται και ενδέχεται να μην παρέχουν επαρκή ενίσχυση. Η σημαντική μείωση της έκθεσης στη δαρουναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης HIV από τη μητέρα στο παιδί. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με Symtuza δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια

της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Symtuza θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.6).

### Ασθενείς με συλλοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας B ή C

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Symtuza σε ασθενείς με συλλοίμωξη από τον ιό HIV-1 και τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη είναι δραστική κατά του ιού της ηπατίτιδας B (HBV).

Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντι-ικικής θεραπείας για ηπατίτιδα C, ανατρέξτε επίσης στη σχετική Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η διακοπή της θεραπείας με Symtuza σε ασθενείς με συλλοίμωξη από HIV και HBV μπορεί να σχετίζεται με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Οι ασθενείς με συλλοίμωξη από HIV και HBV οι οποίοι διακόπτουν το Symtuza θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά με κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο για τουλάχιστον αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κατά περίπτωση, ενδέχεται να απαιτείται έναρξη θεραπείας για την ηπατίτιδα B. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατοπάθεια ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας καθώς η παρόξυνση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία ενδέχεται να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

Το Symtuza δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δισοπροξιλική τενοφοβίρη (π.χ., φουμαρική, φωσφορική ή σουκινική), λαμβουδίνη ή αδεφοβίρη διπιβοξίλη που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HBV.

### Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Έχει αποδειχθεί *in vitro* και *in vivo* ότι τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα προκαλούν ποικίλου βαθμού μιτοχονδριακή βλάβη. Έχουν υπάρξει αναφορές μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε HIV-αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα, αυξημένα επίπεδα λιπάσης στο αίμα). Τα συμβάντα αυτά είναι συχνά παροδικά. Έχουν αναφερθεί ορισμένες νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό εάν οι νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα, ακόμα και τα HIV-αρνητικά παιδιά, θα πρέπει να υποβάλλονται σε κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση και σε πλήρη διερεύνηση για δυνητική μιτοχονδριακή δυσλειτουργία στην περίπτωση εμφάνισης σχετικών σημείων ή συμπτωμάτων. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις υφιστάμενες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες για την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης του HIV.

### Ηλικιωμένοι

Καθώς υπάρχουν περιορισμένες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Symtuza σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή λαμβάνοντας υπόψη τη μεγαλύτερη συχνότητα της μειωμένης ηπατικής λειτουργίας και των συνοδών νόσων ή άλλων θεραπειών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

### Ηπατοτοξικότητα

Φαρμακευτική ηπατίτιδα (π.χ., οξεία ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα) έχει αναφερθεί με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης (N = 3.063), αναφέρθηκε ηπατίτιδα στο 0,5% των ασθενών που λάμβαναν

συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντι-ικτικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Symtuza πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αυξημένης παρακολούθησης των AST/ALT σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση ή σε ασθενείς στους οποίους τα επίπεδα των τρανσαμινασών προ θεραπείας ήταν αυξημένα, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μερικών μηνών της θεραπείας με Symtuza.

Εάν υπάρχουν ενδείξεις νεοεμφανισθείσας ή επιδεινούμενης ηπατικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της κλινικά σημαντικής αύξησης των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και/ή συμπτωμάτων όπως κόπωση, ανορεξία, ναυτία, ίκτερος, σκουρόχρωμα ούρα, ηπατική ευαισθησία, ηπατομεγαλία) σε ασθενείς που χρησιμοποιούν Symtuza, πρέπει να εξετάζεται άμεσα το ενδεχόμενο αναστολής ή διακοπής της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.3).

### Νεφροτοξικότητα

Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο δυνητικός κίνδυνος εμφάνισης νεφροτοξικότητας που προκύπτει από τη χρόνια έκθεση σε χαμηλά επίπεδα τενοφοβίρης λόγω της χορήγησης τενοφοβίρης αλαφεναμίδης (βλέπε παράγραφο 5.3). Συνιστάται η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε όλους τους ασθενείς πριν ή κατά την έναρξη της θεραπείας με Symtuza, καθώς και η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς εφόσον κρίνεται κλινικά κατάλληλο. Στους ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά σημαντικές μειώσεις στη νεφρική λειτουργία ή στοιχεία εγγύς νεφρικής σωληναριοπάθειας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Symtuza.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Έχει δειχθεί ότι η κομπισιστάτη μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση της κρεατινίνης λόγω αναστολής της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης. Αυτή η επίδραση στην κρεατινίνη ορού, η οποία οδηγεί σε μείωση της εκτιμώμενης κάθαρσης της κρεατινίνης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το Symtuza χορηγείται σε ασθενείς στους οποίους η εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για να καθοδηγήσει τις συνιστώσες της κλινικής τους αντιμετώπισης, συμπεριλαμβανομένης της προσαρμογής των δόσεων των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κομπισιστάτης.

### Ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Symtuza ή των συστατικών του δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Ως εκ τούτου, το Symtuza αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω μιας αύξησης των συγκεντρώσεων της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης στο πλάσμα, το Symtuza θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

#### *Αιμοφιλικόι ασθενείς*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων αυτόματων δερματικών αιματωμάτων και αιμάθρων σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου Α και Β, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε επιπρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερα από τα μισά περιστατικά που αναφέρθηκαν, η θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης του HIV συνεχίστηκε ή ξανάρχισε, σε περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υφίσταται αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει

διευκρινιστεί. Ως εκ τούτου, οι αιμοφιλικοί ασθενείς, θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

### Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης (N = 3.063), σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό και/ή αύξηση των τρανσαμινασών, αναφέρθηκαν στο 0,4% των ασθενών. Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) και σύνδρομο Stevens-Johnson έχουν αναφερθεί σπάνια (< 0,1%) και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση. Το Symtuza πρέπει να διακόπτεται αμέσως εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα συνοδευόμενο από πυρετό, γενικευμένη κακουχία, κόπωση, μυαλγίες ή αρθραλγίες, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, ηπατίτιδα και/ή ηωσινοφιλία.

### Αλλεργία στη σουλφοναμίδη

Η δαρουναβίρη περιέχει ένα τμήμα σουλφοναμίδης. Το Symtuza πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στη σουλφοναμίδη.

### Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι εν λόγω μεταβολές μπορεί εν μέρει να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει ένδειξη επίδρασης της θεραπείας, ενώ αναφορικά με την αύξηση του σωματικού βάρους, δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Για την παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης αίματος γίνεται αναφορά στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τη θεραπεία του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά

### Οστεονέκρωση

Παρότι η αιτιολογία θεωρείται ότι είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κορτικοστεροειδών, της κατανάλωσης οινόπνευματος, της σοβαρής ανοσοκαταστολής και του υψηλότερου δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης ειδικά σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακρόχρονη έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία των αρθρώσεων ή δυσκολία στην κίνηση.

### Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV οι οποίοι αντιμετωπίζονται με CART, έχει αναφερθεί σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV και σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της CART, ενδέχεται να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή σε υπολειμματικά ευκαιρικά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Κατά κανόνα, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία που προκαλείται από *Pneumocystis jirovecii* (προηγούμενα γνωστό ως *Pneumocystis carinii*). Οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Επιπλέον, επανενεργοποίηση απλού έρπητα και έρπητα ζωστήρα έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες όπου η δαρουναβίρη συγχորηγήθηκε με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως νόσος Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχει επίσης αναφερθεί να συμβαίνουν στο πλαίσιο της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο

αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

### Ευκαιριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Symtuza ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να εξακολουθήσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της λοίμωξης από HIV και, ως εκ τούτου, πρέπει να παραμένουν υπό στενή κλινική παρακολούθηση από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με σχετιζόμενες με τον HIV νόσους.

### Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

#### *Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων*

Το Symtuza ενδείκνυται για χρήση ως ολοκληρωμένο θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV-1 και δεν πρέπει να χορηγείται με άλλα αντιρετροϊκά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 4.5). Το Symtuza δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία απαιτείται ενίσχυση της φαρμακοκινητικής με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη. Το Symtuza δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δισοπροξιλική τενοφοβίρη (ως φουμαρική, φωσφορική ή σουκινική), λαμβουδίνη ή αδεφοβίρη διπιβοξίλη που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HBV.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Symtuza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.3).

Το Symtuza περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί δοκιμές φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων χρησιμοποιώντας το Symtuza. Οι αλληλεπιδράσεις που έχουν προσδιοριστεί σε μελέτες με τα επιμέρους συστατικά του Symtuza, δηλ., με τη δαρουναβίρη (σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης), την κομπισιστάτη, την εμτρισιταβίνη ή την τενοφοβίρη αλαφραμίδη, καθορίζουν τις αλληλεπιδράσεις που μπορεί να προκύψουν με το Symtuza.

### Δαρουναβίρη και κομπισιστάτη

Η δαρουναβίρη είναι ένας αναστολέας του CYP3A, ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6 και ένας αναστολέας της P-gp. Η κομπισιστάτη είναι ένας αναστολέας μηχανισμού του CYP3A και ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6. Η κομπισιστάτη αναστέλλει τους μεταφορείς p-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 και OATP1B3. Η συγχορήγηση της κομπισιστάτης με φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υποστρώματα αυτών των μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα. Η κομπισιστάτη δεν αναμένεται να αναστείλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ή CYP2C19. Η κομπισιστάτη δεν αναμένεται να επάγει τα CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ή την P-gp (MDR1).

Η συγχορήγηση του Symtuza με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, γεγονός που θα μπορούσε να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική τους δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ως εκ τούτου, το Symtuza δεν πρέπει να συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και για τα οποία η αυξημένη συστηματική έκθεση συσχετίζεται με σοβαρά και/ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα (στενός θεραπευτικός δείκτης) (βλέπε παράγραφο 4.3 ή τον παρακάτω πίνακα).



Η συγχορήγηση του Symtuza με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία έχουν ενεργό(ύς) μεταβολίτη(ες) που σχηματίζεται(ονται) από το CYP3A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις αυτού(ών) του(ων) ενεργού(ών) μεταβολίτη(ων) στο πλάσμα που πιθανώς να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής τους δράσης. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις περιγράφονται στον πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω.

Η δαρουναβίρη και η κομπισιστάτη μεταβολίζονται από το CYP3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δράση του CYP3A αναμένεται να αυξήσουν την κάθαρση της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης στο πλάσμα (π.χ., εφαιβιρένζη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη, υπερίκό/βαλσαμόχορτο) (βλέπε παράγραφο 4.3 και πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω).

Η συγχορήγηση του Symtuza με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A μπορεί να μειώσει την κάθαρση της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις δαρουναβίρης και κομπισιστάτης στο πλάσμα (π.χ., αντιμυκητιασικά τύπου αζόλης όπως κλοτριμαζόλη). Αυτές οι αλληλεπιδράσεις περιγράφονται στον πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω.

Σε αντίθεση με τη ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη δεν είναι επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1. Σε περίπτωση αλλαγής της θεραπείας από ριτοναβίρη ως παράγοντα ενίσχυσης της φαρμακοκινητικής σε αυτό το σχήμα με κομπισιστάτη, απαιτείται προσοχή κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων της θεραπείας με Symtuza, ιδιαίτερα αν οι δόσεις οποιουδήποτε συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος έχουν τιτλοποιηθεί ή προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια χρήσης της ριτοναβίρης.

#### Εμτρισιταβίνη

*In vitro* και κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων έχουν δείξει ότι το δυναμικό για επαγόμενες από το CYP αλληλεπιδράσεις της εμτρισιταβίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι χαμηλό.

Η εμτρισιταβίνη δεν ανέστειλε την αντίδραση γλυκουρονιδίωσης ενός μη ειδικού υποστρώματος της UGT *in vitro*. Η συγχορήγηση της εμτρισιταβίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται μέσω ενεργής σωληναριακής απέκκρισης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της εμτρισιταβίνης και/ή του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη νεφρική λειτουργία μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της εμτρισιταβίνης.

#### Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μεταφέρεται από την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και την πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη δραστηριότητα της P-gp και της BCRP μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολές της απορρόφησης της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δραστηριότητα της P-gp (π.χ., ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) αναμένεται να μειώσουν την απορρόφηση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης και την ανάπτυξη αντοχής. Η συγχορήγηση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την P-gp (π.χ., κομπισιστάτη, ριτοναβίρη, κυκλοσπορίνη) αναμένεται να αυξήσει την απορρόφηση και τη συγκέντρωση στο πλάσμα της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης. Δεν είναι γνωστό εάν η συγχορήγηση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης με αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης (π.χ., febuxostat) θα αύξανε τη συστηματική έκθεση στην τενοφοβίρη.

Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6 *in vitro*. Δεν είναι αναστολέας του CYP3A4 *in vivo*. Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη είναι υπόστρωμα των OATP1B1 και OATP1B3 *in vitro*. Η κατανομή της τενοφοβίρης

αλαφenaμίδης στον οργανισμό μπορεί να επηρεαστεί από τη δραστηριότητα των OATP1B1 και OATP1B3.

### Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι αναμενόμενες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Symtuza και των πιθανών συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω και βασίζονται στις μελέτες που διενεργήθηκαν με τα συστατικά του Symtuza μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, ή αποτελούν ενδεχόμενες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που μπορεί να εμφανιστούν.

Δοκιμές αλληλεπίδρασης με τα συστατικά του Symtuza έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης εξαρτάται από το αν η ριτοναβίρη ή η κομπισιστάτη χρησιμοποιούνται ως ενισχυτικοί παράγοντες φαρμακοκινητικής. Συνεπώς, ενδέχεται να υπάρχουν διαφορετικές συστάσεις για τη χρήση της δαρουναβίρης κατά τη συγχορήγηση με άλλα φάρμακα. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης της δαρουναβίρης για περισσότερες πληροφορίες.

Ο παρακάτω κατάλογος παραδειγμάτων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων δεν είναι πλήρης και ως εκ τούτου θα πρέπει να συμβουλευτείτε την επισήμανση κάθε φαρμάκου που συγχορηγείται με το Symtuza για πληροφορίες σχετικά με την οδό του μεταβολισμού, τις οδούς αλληλεπίδρασης, τους δυνητικούς κινδύνους και συγκεκριμένα μέτρα που πρέπει να ληφθούν όσον αφορά στη συγχορήγηση.

**Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των επιμέρους συστατικών του Symtuza με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα**

<b>ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>		
<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό τομέα</b>	<b>Αλληλεπίδραση</b>	<b>Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση</b>
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ α1 ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
Αλφουσοζίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλφουσοζίνης (Αναστολή του CYP3A4)	Η ταυτόχρονη χρήση του Symtuza με αλφουσοζίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ</b>		
Αλφαιτανύλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλφαιτανύλης στο πλάσμα.	Η ταυτόχρονη χρήση με το Symtuza ενδέχεται να απαιτεί μείωση της δόσης της αλφαιτανύλης και απαιτεί παρακολούθηση των κινδύνων για παρατεταμένη ή όψιμη αναπνευστική καταστολή.
<b>ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ</b>		
Υδροξείδιο αργιλίου/μαγνησίου Ανθρακικό ασβέστιο	Δεν αναμένεται μηχανιστική αλληλεπίδραση βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων.	Το Symtuza και τα αντιόξινα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα χωρίς προσαρμογή της δόσης.
<b>ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ/ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ</b>		
Δισοπυραμίδη Φλεκαϊνίδη Μεξιλετίνη Προπαφαινόνη Λιδοκαΐνη (συστηματική)	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων, εάν είναι διαθέσιμες, για αυτά τα αντιαρρυθμικά κατά τη συγχορήγηση με Symtuza.
Αμιωδαρόνη Δρονηδαρόνη Ιβαμπραδίνη Κινιδίνη Ρανολαζίνη		Η συγχορήγηση αμιωδαρόνης, δρονηδαρόνης, ιβαμπραδίνης, κινιδίνης ή ρανολαζίνης με Symtuza αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Διγοξίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα. (Αναστολή της P-γλυκοπρωτεΐνης)	Σε ασθενείς που λαμβάνουν Symtuza συνιστάται αρχικά να χορηγείται η χαμηλότερη δυνατή δόση διγοξίνης. Η δόση της διγοξίνης πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά για να εξασφαλιστεί η επιθυμητή κλινική δράση ενώ ταυτόχρονα πρέπει να αξιολογείται η συνολική κλινική κατάσταση του ατόμου.
<b>ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ</b>		
Κλαριθρομυκίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η κλαριθρομυκίνη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A) Οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης ενδέχεται να αυξηθούν με τη συγχρόνηση του συνδυασμού DRV/COBI. (Αναστολή του CYP3A)	Απαιτείται προσοχή όταν η κλαριθρομυκίνη συνδυάζεται με Symtuza.  Για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κλαριθρομυκίνης όσον αφορά τη συνιστώμενη δόση.
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ/ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ</b>		
Απιξαμπάνη Εδοξαμπάνη Ριβαροξαμπάνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η συγχρόνηση του συνδυασμού DRV/COBI με αυτά τα αντιπηκτικά μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντιπηκτικού, το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. (Αναστολή του CYP3A και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης)	Η συγχρόνηση του Symtuza με αυτά τα αντιπηκτικά δεν συνιστάται.
Δαβιγατράνη Τικαγρελόρη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η συγχρόνηση του συνδυασμού DRV/COBI με δαβιγατράνη ή τικαγρελόρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντιπηκτικού. (Αναστολή του CYP3A και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης).	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Symtuza με δαβιγατράνη ή τικαγρελόρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Κλοπιδογρέλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η συγχρόνηση των DRV/COBI με κλοπιδογρέλη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης στο πλάσμα, που μπορεί να μειώσει την αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης.	Η συγχρόνηση του Symtuza με κλοπιδογρέλη δεν συνιστάται.  Συνιστάται η χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων που δεν επηρεάζονται από την αναστολή ή την επαγωγή του CYP (π.χ. πρασουγρέλη).
Βαρφαρίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, ο συνδυασμός DRV/COBI μπορεί να μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης στο πλάσμα.	Συνιστάται η παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (international normalized ratio, INR) όταν η βαρφαρίνη χορηγείται με Symtuza.

<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Καρβαμαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινοτοΐνη  Οξικαρβαζεπίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, τα εν λόγω αντιεπιληπτικά αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή της κομπισιστάτης και/ή της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο πλάσμα. (Επαγωγή του CYP3A και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης).	Η συγχορήγηση του Symtuza με τα εν λόγω αντιεπιληπτικά αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).  Η συγχορήγηση του Symtuza με οξικαρβαζεπίνη δεν συνιστάται. Θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση εναλλακτικών αντιεπιληπτικών.
Κλοναζεπάμη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το Symtuza αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κλοναζεπάμης (αναστολή του CYP3A)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση Symtuza με κλοναζεπάμη.
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
Φυτικά συμπληρώματα Υπερικόν το διάτρητο	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το υπερικόν το διάτρητο αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή της κομπισιστάτης και/ή της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο πλάσμα. (Επαγωγή του CYP3A και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης)	Η συγχορήγηση του Symtuza με υπερικόν το διάτρητο αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Παροξετίνη Σερτραλίνη  Αμιτριπυλίνη Δεσιπραμίνη Ιμιπραμίνη Νορτριπυλίνη Τραζοδόνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των εν λόγω αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6 και/ή του CYP3A)  Ωστόσο, προηγούμενα δεδομένα με ενισχυμένη με ριτοναβίρη δαρουναβίρη έδειξαν μία μείωση των συγκεντρώσεων αυτών των αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα (άγνωστος μηχανισμός). Το τελευταίο μπορεί να είναι ειδικό για τη ριτοναβίρη.  Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των εν λόγω αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP2D6 και/ή του CYP3A)	Εάν αυτά τα αντικαταθλιπτικά πρόκειται να χρησιμοποιηθούν με Symtuza, συνιστάται κλινική παρακολούθηση ενώ μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης του αντικαταθλιπτικού.
<b>ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ</b>		
Μετφορμίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μετφορμίνης στο πλάσμα. (Αναστολή MATE1)	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς και προσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης στους ασθενείς που λαμβάνουν Symtuza.
<b>ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΑ</b>		
Δομπεριδόνη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχορήγηση δομπεριδόνης με Symtuza αντενδείκνυται.

<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΤΙΚΑ</b>		
Κλοτριμαζόλη Φλουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη  Ισαβουκοναζόλη Ποσακοναζόλη  Βορικοναζόλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιμυκητιασικών στο πλάσμα, και οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης, της κομπισιστάτης και/ή της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης ενδέχεται να αυξηθούν από τα αντιμυκητιασικά. (Αναστολή του CYP3A και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης)  Οι συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης ενδέχεται να αυξηθούν ή να μειωθούν κατά τη συγχρόνηση με DRV/COBI.	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση.  Συνιστάται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων των φαρμάκων βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη ή ιτρακοναζόλη.  Όταν απαιτείται συγχρόνηση, η ημερήσια δόση της ιτρακοναζόλης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg.  Η βορικοναζόλη δεν πρέπει να συνδυάζεται με το Symtuza, εκτός εάν η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση της βορικοναζόλης.
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ</b>		
Κολχικίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κολχικίνης στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης)	Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία για τους οποίους απαιτείται θεραπεία με Symtuza, συνιστάται μείωση της δοσολογίας της κολχικίνης ή διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη. Ο συνδυασμός κολχικίνης με Symtuza αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΑ</b>		
Αρτεμεθέρη/Λουμεφαντρίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της λουμεφαντρίνης στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)	Το Symtuza και η αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης. Ωστόσο, λόγω της αύξησης στην έκθεση στη λουμεφαντρίνη, ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΑ</b>		
Ριφαμπικίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ριφαμπικίνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή της κομπισιστάτης και/ή της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο πλάσμα. (Επαγωγή του CYP3A και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης)	Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και Symtuza αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ριφαμπουτίνη Ριφαπεντίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, τα εν λόγω αντιμυκοβακτηριδιακά αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή της κομπισιστάτης και/ή της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο	Η συγχρόνηση του Symtuza με ριφαμπουτίνη και ριφαπεντίνη δεν συνιστάται. Εάν απαιτείται ο συνδυασμός τους, η συνιστώμενη δόση της ριφαμπουτίνης είναι 150 mg

	<p>πλάσμα. (Επαγωγή του CYP3A και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης)</p>	<p>3 φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες ημέρες (για παράδειγμα Δευτέρα-Τετάρτη-Παρασκευή). Απαιτείται αυξημένη παρακολούθηση για σχετιζόμενες με τη ριφαμπουτίνη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της ραγοειδίτιδας, λόγω της αναμενόμενης αύξησης στην έκθεση στη ριφαμπουτίνη. Η περαιτέρω μείωση της δοσολογίας της ριφαμπουτίνης δεν έχει μελετηθεί. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η δόση των 150 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ενδέχεται να μην παρέχει τη βέλτιστη έκθεση στη ριφαμπουτίνη οδηγώντας, συνεπώς, σε κίνδυνο εμφάνισης αντοχής στη ριφαμυκίνη και σε αποτυχία της θεραπείας. Πρέπει να δίνεται προσοχή στην επίσημη οδηγία για την κατάλληλη θεραπεία της φυματίωσης σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV.</p> <p>Αυτή η σύσταση διαφέρει από την ενισχυμένη με ριτοναβίρη δαρουναβίρη. Για περισσότερες λεπτομέρειες, συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της δαρουναβίρης.</p>
<b>ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ</b>		
<p>Δασατινίμπη Νιλοτινίμπη Βινβλαστίνη Βινκριστίνη</p> <p>Εβερόλιμους Ιρινοτεκάνη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των εν λόγω αντινεοπλασματικών φαρμάκων στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το Symtuza, οδηγώντας σε δυνητική αύξηση των ανεπιθύμητων συμβάντων, τα οποία σχετίζονται συνήθως με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το συνδυασμό καθενός εξ' αυτών των αντινεοπλασματικών παραγόντων με το Symtuza.</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση εβερόλιμους ή ιρινοτεκάνης με Symtuza δεν συνιστάται.</p>

<b>ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ/ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
<p>Περφαιναζίνη Ρισπεριδόνη Θειοριδαζίνη</p> <p>Λουρασιδόνη Πιμοζίδη Κουετιαπίνη Σερτινδόλη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των εν λόγω νευροληπτικών στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A, του CYP2D6 και/ή της P-gp)</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση του Symtuza με περφαιναζίνη, ρισπεριδόνη ή θειοριδαζίνη. Για αυτά τα νευροληπτικά, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του νευροληπτικού κατά τη συγχορήγηση με το Symtuza.</p> <p>Ο συνδυασμός λουρασιδόνης, πιμοζίδης, κουετιαπίνης ή σερτινδόλης και Symtuza αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<b>β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ</b>		
<p>Καρβεδιλόλη Μετοπρολόλη Τιμολόλη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των εν λόγω β-αποκλειστών στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP2D6)</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση του Symtuza με β-αποκλειστές, ενώ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης β-αποκλειστών.</p>
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ</b>		
<p>Αμλοδιπίνη Διλτιαζέμη Φελοδιπίνη Νικαρδιπίνη Νιφεδιπίνη Βεραπαμίλη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των εν λόγω αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με Symtuza συνιστάται κλινική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών.</p>
<b>ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ</b>		
<p>Βουδεσονίδη Φλουτικαζόνη</p> <p>Πρεδνιζόνη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των κορτικοστεροειδών στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Η συγχορήγηση του Symtuza με βουδεσονίδη ή φλουτικαζόνη δεν συνιστάται, εκτός εάν το δυνητικό όφελος από τη θεραπεία υπερτερεί του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών.</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση του Symtuza μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων. Κατά τη συγχορήγηση του Symtuza με κορτικοστεροειδή συνιστάται κλινική παρακολούθηση.</p>
<p>Δεξαμεθαζόνη (συστηματική)</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η (συστηματική) δεξαμεθαζόνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα. (Επαγωγή του CYP3A)</p>	<p>Η συστηματική δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με Symtuza.</p>

<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ</b>		
Βοσεντάνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η βοσεντάνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα. (Επαγωγή του CYP3A) Το Symtuza αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της βοσεντάνης στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)	Η συγχορήγηση του Symtuza με βοσεντάνη δεν συνιστάται.
<b>ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΕΡΓΟΤΑΜΙΝΗΣ</b>		
π.χ. Διϋδροεργοταμίνη Εργομετρίνη Εργοταμίνη Μεθυλεργονοβίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, ο συνδυασμός DRV/COBI μπορεί να αυξήσει την έκθεση στα παράγωγα της εργοταμίνης.	Η συγχορήγηση του Symtuza με παράγωγα της εργοταμίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΑΝΤΙ-ΗΚΑ ΑΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV)</b>		
<b>Αναστολείς πρωτεάσης NS3-4A</b>		
Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, ο συνδυασμός DRV/COBI ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε γκλεκαπρεβίρη και πιμπρεντασβίρη. (αναστολή των P-gp, BCRP και/ή OATP1B1/3)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση Symtuza με γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη.
Ντακλατασβίρη Λεντιπασβίρη Σοφοσμπουβίρη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, δεν αναμένονται κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις.	Το Symtuza και η σοφοσμπουβίρη, ο συνδυασμός σοφοσμπουβίρης/λεντιπασβίρης ή το daclatasvir μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα χωρίς προσαρμογή της δόσης
<b>Φυτικά προϊόντα</b>		
Υπερικό/βαλσαμόχορτο ( <i>Hypericum Perforatum</i> )	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το υπερικό/βαλσαμόχορτο ενδέχεται να μειώσει σημαντικά την έκθεση στα DRV/COBI (επαγωγή του CYP3A4) και TAF. (Επαγωγή της P-gp)	Η ταυτόχρονη χρήση του Symtuza με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).



<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CO-A ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ</b>		
<p>Ατορβαστατίνη Φλουβαστατίνη Πιταβαστατίνη Πραβαστατίνη Ροσουβαστατίνη</p> <p>Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη</p>	<p>Ατορβαστατίνη (10 mg μία φορά την ημέρα): ατορβαστατίνη AUC ↑ 290% ατορβαστατίνη C<sub>max</sub> ↑ 319% ατορβαστατίνη C<sub>min</sub> ND</p> <p>Ροσουβαστατίνη (10 mg μία φορά την ημέρα): ροσουβαστατίνη AUC ↑ 93% ροσουβαστατίνη C<sub>max</sub> ↑ 277% ροσουβαστατίνη C<sub>min</sub> ND</p> <p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της φλουβαστατίνης, της πιταβαστατίνης, της πραβαστατίνης, της λοβαστατίνης και της σιμβαστατίνης στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A και/ή μεταφορά)</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση ενός αναστολέα της HMG CoA αναγωγάσης και του Symtuza ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντιλιπιδαιμικού παράγοντα στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως μυοπάθεια.</p> <p>Όταν είναι επιθυμητή η χορήγηση αναστολέων της HMG CoA αναγωγάσης μαζί με Symtuza, συνιστάται έναρξη της θεραπείας με τη χαμηλότερη δόση και τιτλοποίηση μέχρι την επιθυμητή κλινική δράση, με παράλληλη παρακολούθηση της ασφάλειας.</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση του Symtuza με λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<b>ΆΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ</b>		
<p>Λομιταπίδη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το Symtuza αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στη λομιταπίδη όταν συγχρησιμοποιούνται. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Η συγχρήγηση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)</p>
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ H<sub>2</sub> ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
<p>Σιμετιδίνη Φαμοτιδίνη Νιζατιδίνη Ρανιτιδίνη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, δεν αναμένεται μηχανιστική αλληλεπίδραση.</p>	<p>Το Symtuza μπορεί να συγχρησιμοποιηθεί με ανταγωνιστές των H<sub>2</sub>-υποδοχέων χωρίς προσαρμογή της δόσης.</p>
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
<p>Κυκλοσπορίνη Σιρόλιμους Τακρόλιμους</p> <p>Εβερόλιμους</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των ανοσοκατασταλτικών στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)</p> <p>Η συγχρήγηση κυκλοσπορίνης αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο πλάσμα. (Αναστολή της P-gp)</p>	<p>Κατά τη συγχρήγηση με Symtuza πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του ανοσοκατασταλτικού παράγοντα.</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση του εβερόλιμους με Symtuza δεν συνιστάται.</p>

<b>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ Β-ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ</b>		
Σαλμετερόλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)	Η ταυτόχρονη χρήση της σαλμετερόλης και του Symtuza δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβάντων με τη σαλμετερόλη, όπως παράταση του διαστήματος QT, αίσθημα παλμών και φλεβοκομβική ταχυκαρδία.
<b>ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΣΕ ΟΠΙΟΥΧΑ</b>		
Βουπρενορφίνη/βαλοξόνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, ο συνδυασμός DRV/COBI μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης και/ή της νορβουπρενορφίνης στο πλάσμα.	Ενδέχεται να μην απαιτείται προσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης κατά τη συγχορήγηση με το Symtuza, αλλά συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από οπιούχα.
Μεθαδόνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, ο συνδυασμός DRV/COBI μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μεθαδόνης στο πλάσμα.  Με ενισχυμένη με ριτοναβίρη δαρουναβίρη, παρατηρήθηκε μικρή μείωση των συγκεντρώσεων της μεθαδόνης στο πλάσμα. Για περισσότερες λεπτομέρειες, συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της δαρουναβίρης.	Δεν αναμένεται προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης κατά την έναρξη συγχορήγησης με το Symtuza. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση, καθώς η θεραπεία συντήρησης ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμοστεί σε ορισμένους ασθενείς.
Φαιντανόλη Οξυκωδόνη Τραμαδόλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, ο συνδυασμός DRV/COBI μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αναλγητικών στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP2D6 και/ή του CYP3A)	Κατά τη συγχορήγηση του Symtuza με αυτά τα αναλγητικά συνιστάται κλινική παρακολούθηση.
<b>ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ</b>		
Δροσπιρενόνη Αιθινυλοιστραδιόλη (3 mg/0,02 mg μία φορά την ημέρα)  Αιθινυλοιστραδιόλη  Νορεθινδρόνη	δροσπιρενόνη AUC ↑ 58% δροσπιρενόνη C <sub>max</sub> ↑ 15% δροσπιρενόνη C <sub>min</sub> ND  αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 30% αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>max</sub> ↓ 14% αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>min</sub> ND  Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, ο συνδυασμός DRV/COBI μπορεί να μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις της νορεθινδρόνης στο πλάσμα.	Συνιστώνται εναλλακτικές ή πρόσθετες αντισυλληπτικές μέθοδοι όταν αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα συγχορηγούνται με Symtuza. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν οιστρογόνα ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία ανεπάρκειας οιστρογόνων. Όταν το Symtuza συγχορηγείται με ένα προϊόν που περιέχει δροσπιρενόνη, συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της δυνητικής εμφάνισης υπερκαλιαιμίας.
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ</b>		
Ναλοξεγκόλη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχορήγηση Symtuza και ναλοξεγκόλης αντενδείκνυται.

<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)</b>		
<p>Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας</p> <p>Σιλденаφίλη Ταδαλαφίλη Βαρδεναφίλη</p> <p>Αβαναφίλη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αναστολέων της PDE-5 στο πλάσμα.</p> <p>(Αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων της PDE-5 για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με το Symtuza θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν ενδείκνυται ταυτόχρονη χρήση του Symtuza με σιλденаφίλη, βαρδεναφίλη ή ταδαλαφίλη, συνιστάται η εφάπαξ δόση της σιλденаφίλης να μην υπερβαίνει τα 25 mg σε 48 ώρες, η εφάπαξ δόση της βαρδεναφίλης να μην υπερβαίνει τα 2,5 mg σε 72 ώρες ή η εφάπαξ δόση της ταδαλαφίλης να μην υπερβαίνει τα 10 mg σε 72 ώρες.</p> <p>Ο συνδυασμός αβαναφίλης και Symtuza αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<p>Για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης</p> <p>Σιλденаφίλη Ταδαλαφίλη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αναστολέων της PDE-5 στο πλάσμα.</p> <p>(Αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Η ασφαλής και αποτελεσματική δόση της σιλденаφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε συγχορήγηση με Symtuza δεν έχει τεκμηριωθεί. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης σχετιζόμενων με τη σιλденаφίλη ανεπιθύμητων συμβάντων (περιλαμβάνονται οπτικές διαταραχές, υπόταση, παρατεταμένη στύση και συγκοπή). Ως εκ τούτου, αντενδείκνυται η συγχορήγηση Symtuza και σιλденаφίλης όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3).</p> <p>Η συγχορήγηση της ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης με Symtuza δεν συνιστάται.</p>
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ</b>		
<p>Δεξλανσοπραζόλη Εσομεπραζόλη Λανσοπραζόλη Ομεπραζόλη Παντοπραζόλη Ραβεπραζόλη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, δεν αναμένεται μηχανιστική αλληλεπίδραση.</p>	<p>Το Symtuza μπορεί να συγχορηγηθεί με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p>

<b>ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ</b>		
<p>Βουσπιρόνη Κλοραζεπάτη Διαζεπάμη Εσταζολάμη Φλουραζεπάμη Μιδαζολάμη (παρεντερικά) Ζολπιδέμη</p> <p>Μιδαζολάμη (από στόματος) Τριαζολάμη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων ο συνδυασμός DRV/COBI αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των κατασταλτικών/υπνωτικών στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση του Symtuza με αυτά τα κατασταλτικά/υπνωτικά, και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης κατασταλτικών/υπνωτικών.</p> <p>Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση Symtuza και παρεντερικής μιδαζολάμης.</p> <p>Εάν το Symtuza συγχορηγείται με παρεντερική μιδαζολάμη, η συγχορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή σε παρόμοιες συνθήκες, γεγονός που διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της μιδαζολάμης, ειδικά εάν χορηγούνται περισσότερες από μία δόσεις μιδαζολάμης.</p> <p>Η χορήγηση από στόματος μιδαζολάμης ή τριαζολάμης μαζί με Symtuza αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΡΗ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗ</b>		
<p>Δαποξετίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Η συγχορήγηση Symtuza με δαποξετίνη αντενδείκνυται.</p>
<b>ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ</b>		
<p>Φεσοτεροδίνη Σολιφενασίνη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί.</p>	<p>Χρήση με προσοχή. Παρακολουθήστε τις ανεπιθύμητες ενέργειες της φεσοτεροδίνης ή της σολιφενασίνης, μπορεί να είναι απαραίτητη μείωση της δόσης της φεσοτεροδίνης ή της σολιφενασίνης.</p>

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες δοκιμές με δαρουναβίρη, κομπισιστάτη, εμτρισιταβίνη ή τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου/κυήματος, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη (δύο από τα συστατικά του Symtuza) κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παράγραφο 5.2), η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας και αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του HIV

στο παιδί. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με Symtuza δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Symtuza θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Θηλασμός

Η εμπρισιταβίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η δαρουναβίρη, η κομπισιστάτη ή η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η δαρουναβίρη, η κομπισιστάτη και η τενοφοβίρη απεκκρίνονται στο γάλα.

Εξαιτίας της πιθανότητας μετάδοσης του HIV και της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, στις μητέρες θα πρέπει να δίδονται οδηγίες να μην θηλάζουν σε περίπτωση που λαμβάνουν Symtuza.

### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα στον άνθρωπο για την επίδραση της δαρουναβίρης, της κομπισιστάτης, της εμπρισιταβίνης ή της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στη γονιμότητα. Στα ζώα δεν παρατηρήθηκε επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος ή στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Βάσει μελετών σε ζώα, δεν αναμένεται επίδραση στην αναπαραγωγή ή στη γονιμότητα με το Symtuza.

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανιστεί ζάλη κατά τη θεραπεία με το Symtuza (βλέπε παράγραφο 4.8).

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Symtuza βασίζεται σε δεδομένα από μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, Φάσης 2 συγκριτική μελέτη, την GS-US-299-0102 (N = 103 υπό θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη/εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη [D/C/F/TAF]), δεδομένα από 2 Φάσης 3 μελέτες, την TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362 υπό θεραπεία με D/C/F/TAF) και την TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 υπό θεραπεία με D/C/F/TAF), καθώς και στο σύνολο των διαθέσιμων κλινικών μελετών και μετεγκριτικών δεδομένων των συστατικών του. Καθώς το Symtuza περιέχει δαρουναβίρη, κομπισιστάτη, εμπρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, ενδέχεται να αναμένονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με κάθε ένα από τα επιμέρους συστατικά του.

Οι πιο συχνές (> 5%) ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς στη μελέτη Φάσης 2 (GS-US-299-0102) και στη μελέτη Φάσης 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, ανάλυση Εβδομάδας 96) ήταν διάρροια (22,6%), κεφαλαλγία (13,1%), εξάνθημα (12,7%), ναυτία (9,7%), κόπωση (8,0%) και κοιλιακό άλγος (5,8%).

Οι πιο συχνές (> 5%) ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κατεσταλμένους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με θεραπεία (μελέτη EMERALD TMC114IFD3013, ανάλυση Εβδομάδας 96) ήταν διάρροια (10,5%), κεφαλαλγία (10,4%), αρθραλγία (7,7%), κοιλιακό άλγος (7,5%), κόπωση (5,9%) και εξάνθημα (5,1%).

### Συγκεντρωτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και συχνότητα στον Πίνακα 2. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 2**

<b>Κατηγορία /οργανικό σύστημα κατά MedDRA</b> <b>Κατηγορία συχνότητας</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
συχνές	αναιμία
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
συχνές	υπερευαισθησία (σε φάρμακο)
όχι συχνές	φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
συχνές	σακχαρώδης διαβήτης, ανορεξία, υπερχοληστερολαιμία, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη αυξημένη, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερλιπιδαιμία, δυσλιπιδαιμία
όχι συχνές	υπεργλυκαιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
συχνές	ανώμαλα όνειρα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
πολύ συχνές	κεφαλαλγία
συχνές	ζάλη
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
πολύ συχνές	διάρροια
συχνές	έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, δυσπεψία, μετεωρισμός
όχι συχνές	οξεία παγκρεατίτιδα, αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
συχνές	αυξημένα ηπατικά ένζυμα
όχι συχνές	οξεία ηπατίτιδα <sup>α</sup> , κυτταρολυτική ηπατίτιδα <sup>α</sup>
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
πολύ συχνές	εξάνθημα (περιλαμβάνονται κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, βλατιδώδες, ερυθματώδες, κνησμώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα και αλλεργική δερματίτιδα)
συχνές	κνησμός, κνίδωση
όχι συχνές	αγγειοοίδημα
σπάνιες	φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα <sup>α</sup> , σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>α</sup>
μη γνωστές	τοξική επιδερμική νεκρόλυση <sup>α</sup> , οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση <sup>α</sup>
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
συχνές	αρθραλγία, μυαλγία
όχι συχνές	οστεονέκρωση

<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	
όχι συχνές	γυναικομαστία <sup>α</sup>
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
συχνές	εξασθένιση, κόπωση
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	
συχνές	αυξημένη κρεατινίνη αίματος

<sup>α</sup> Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί μόνο με τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε άλλες μελέτες ή μετεγκριτικά

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Εξάνθημα*

Το εξάνθημα αποτελεί συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δαρουναβίρη. Το εξάνθημα ήταν κυρίως ήπιο έως μέτριο, εμφανιζόταν συχνά εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων θεραπείας και απέδραμε με τη συνέχιση της χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Στις μελέτες Φάσης 2/3 σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, το 12,7% (59/465) των ασθενών που έλαβαν Symtuza εμφάνισαν εξάνθημα (εκ των οποίων τα περισσότερα συμβάντα ήταν βαθμού 1) και το 1,5% (7/465) των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω εξανθήματος, εκ των οποίων ένας λόγω εξανθήματος και υπερευαισθησίας. Στη μελέτη Φάσης 3 σε κατεσταλμένους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία (μελέτη EMERALD TMC114IFD3013), το 5,1% (39/763) των ασθενών που έλαβαν Symtuza εμφάνισαν εξάνθημα (εκ των οποίων τα περισσότερα συμβάντα ήταν βαθμού 1), ενώ κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω εξανθήματος.

#### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Στη Φάση 3 δοκιμή του Symtuza σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, παρατηρήθηκαν αυξήσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης των λιπιδαιμικών παραμέτρων νηστείας ολική χοληστερόλη, άμεση LDL και HDL χοληστερόλη και τριγλυκεριδίων τις Εβδομάδες 48 και 96 (βλ. Πίνακα 3). Οι διάμεσες αυξήσεις από την έναρξη της μελέτης ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα D/C/F/TAF σε σύγκριση με την ομάδα DRV/κομπισιστάτη (COBI)+F/ δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη (TDF) την Εβδομάδα 48.

### **Πίνακας 3**

Λιπιδαιμική Παράμετρος	Διάμεση Αρχική Τιμή	Διάμεση Αύξηση από την Έναρξη της μελέτης την		
		Εβδομάδα 48 D/C/F/TAF	Εβδομάδα 48 D/C + F/TDF	Εβδομάδα 96* D/C/F/TAF
Ολική χοληστερόλη (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL χοληστερόλη (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL χοληστερόλη (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Τριγλυκερίδια (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 και για τις 4 λιπιδαιμικές παραμέτρους κατά τη σύγκριση του D/C/F/TAF έναντι του D/C + F/TDF την Εβδομάδα 48

\* Δεν διατίθενται δεδομένα για τον συγκριτικό παράγοντα πέραν της Εβδομάδας 48

#### *Μυοσκελετικές διαταραχές*

Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση (CPK), μυαλγία, μυοσίτιδα και, σπάνια, ραβδομύολυση έχουν αναφερθεί με τη χρήση αναστολέων της πρωτεάσης του HIV, ιδίως σε συνδυασμό με NRTIs.

### Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, ειδικά σε ασθενείς με γενικώς αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο από HIV ή μακροχρόνια έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτής δεν είναι γνωστή (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της CART, ενδέχεται να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή σε υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνιση είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Αιμορραγία σε αιμοφιλικούς ασθενείς

Υπάρχουν αναφορές αυξημένης αυτόματης αιμορραγίας σε αιμοφιλικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκούς αναστολείς της πρωτεάσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Μείωση της εκτιμώμενης κάθαρσης της κρεατινίνης

Η κομπισιστάτη αυξάνει την κρεατινίνη στον ορό λόγω της αναστολής της σωληναριακής έκκρισης της κρεατινίνης χωρίς να επηρεάζει τη νεφρική σπειραματική λειτουργία, όπως αξιολογείται, για παράδειγμα, με χρήση της Κυστατίνης C (Cyst C) ως δείκτη διήθησης.

Στη δοκιμή Φάσης 3 του Symtuza σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού και μειώσεις του eGFR<sub>CG</sub> κατά την πρώτη αξιολόγηση υπό θεραπεία (Εβδομάδα 2), οι οποίες παρέμειναν σταθερές για 96 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 48 οι μεταβολές από την έναρξη της μελέτης ήταν μικρότερες με D/C/F/TAF σε σύγκριση με D/C+F/TDF. Η διάμεση μεταβολή του eGFR<sub>CG</sub> ήταν -5,5 ml/min με D/C/F/TAF και -12,0 ml/min με D/C+F/TDF ( $p < 0,001$ ).

Χρησιμοποιώντας την Cyst C ως δείκτη διήθησης, οι διάμεσες μεταβολές του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης με χρήση του τύπου CKD-EPI (eGFR<sub>CKD-EPI CystC</sub>) ήταν 4,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και 1,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), αντίστοιχα. Την Εβδομάδα 96, η διάμεση μεταβολή του eGFR<sub>CG</sub> ήταν -5,2 ml/min με D/C/F/TAF. Χρησιμοποιώντας την Cyst C ως δείκτη διήθησης, η διάμεση μεταβολή του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης με χρήση του τύπου CKD-EPI (eGFR<sub>CKD-EPI CystC</sub>) (N = 22) ήταν +4,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> με D/C/F/TAF.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του Symtuza σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει διερευνηθεί. Ωστόσο, η ασφάλεια των συστατικών του Symtuza αξιολογήθηκε στην κλινική μελέτη TMC114-C230 (N = 12) για τη δαρουναβίρη με ριτοναβίρη και στην GS-US-292-0106 (N = 50) για το συνδυασμό σταθερών δόσεων με ελβιτεγκραβίρη, κομπισιστάτη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη. Τα δεδομένα από αυτές τις μελέτες έδειξαν ότι το συνολικό προφίλ ασφάλειας των συστατικών του Symtuza σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στον ενήλικο πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1).

### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

#### Ασθενείς με συλλοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή τον ιό της ηπατίτιδας C

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση των συστατικών του Symtuza σε ασθενείς με συλλοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή C.

Από τους 1.968 ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία που λάμβαναν δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα, οι 236 ασθενείς είχαν συλλοίμωξη με ηπατίτιδα B ή C. Οι ασθενείς με συλλοίμωξη ήταν πιο πιθανό να έχουν κατά την έναρξη της μελέτης και προερχόμενες από τη θεραπεία αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν χρόνια ιογενή ηπατίτιδα. Η ασφάλεια της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης σε συνδυασμό με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερών δόσεων αξιολογήθηκε σε περίπου 70 ασθενείς με συλλοίμωξη από HIV/HBV που λάμβαναν παράλληλα θεραπεία για τον HIV σε μία



ανοιχτής επισήμανσης κλινική μελέτη (GS-US-292-1249). Βάσει της περιορισμένης αυτής εμπειρίας, το προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης αλαφραμίδης σε ασθενείς με συλλοίμωξη από HIV/HBV φαίνεται ότι είναι παρόμοιο με εκείνο των ασθενών με λοίμωξη μόνο από τον HIV-1 (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία από οξεία υπερδοσολογία με το Symtuza στον άνθρωπο είναι περιορισμένη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με Symtuza. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Symtuza περιλαμβάνει γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Δεδομένου ότι η δαρουναβίρη και η κομπισιστάτη συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν θεωρείται πιθανή η απομάκρυνσή τους σε σημαντικό βαθμό με αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή διύλιση. Η εμτρισιταβίνη μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση, η οποία απομακρύνει περίπου το 30% της δόσης της εμτρισιταβίνης κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας αιμοδιύλισης διάρκειας 3 ωρών εάν αυτή ξεκινήσει εντός 1,5 ώρας από τη χορήγηση εμτρισιταβίνης. Η τενοφοβίρη απομακρύνεται αποτελεσματικά με αιμοδιύλιση με συντελεστή εκχύλισης περίπου 54%. Δεν είναι γνωστό εάν η εμτρισιταβίνη ή η τενοφοβίρη μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή διύλιση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικά για συστηματική χρήση, αντι-ικά για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV, συνδυασμοί κωδικός ATC: J05AR22

#### Μηχανισμός δράσης

Η δαρουναβίρη είναι ένας αναστολέας του διμερισμού και της καταλυτικής δράσης της πρωτεάσης HIV-1 ( $K_D$  4,5 x 10<sup>-12</sup>M). Αναστέλλει εκλεκτικά τη διάσπαση των κωδικοποιημένων από τον HIV Gag-Pol πολυπρωτεϊνών στα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα, αποτρέποντας έτσι το σχηματισμό ώριμων μολυσματικών σωματίων του ιού.

Η κομπισιστάτη είναι ένας βασιζόμενος σε μηχανισμό αναστολέας του κυτοχρώματος P450 της υποοικογένειας CYP3A. Η αναστολή του διαμεσολαβούμενου από το CYP3A μεταβολισμού από την κομπισιστάτη ενισχύει τη συστηματική έκθεση των υποστρωμάτων του CYP3A, όπως η δαρουναβίρη, εκεί όπου η βιοδιαθεσιμότητα είναι περιορισμένη και η ημίσεια ζωή μειώνεται λόγω του εξαρτώμενου από το CYP3A μεταβολισμού.

Η εμτρισιταβίνη είναι ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) και νουκλεοσιδικό ανάλογο της 2'-δεοξυκυτιδίνης. Η εμτρισιταβίνη φωσφορυλιώνεται από τα κυτταρικά ένζυμα προς σχηματισμό τριφωσφορικής εμτρισιταβίνης. Η τριφωσφορική εμτρισιταβίνη αναστέλλει την αντιγραφή του HIV μέσω ενσωμάτωσης στο ικό DNA από την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV, που οδηγεί στον τερματισμό της αλυσού του DNA.

Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη είναι ένας νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI) και φωσφονο-αμιδικό προφάρμακο της τενοφοβίρης (ανάλογο της 2'-μονοφωσφορικής δεοξυαδενοσίνης). Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη διαπερνά τα κύτταρα και λόγω της αυξημένης σταθερότητας στο πλάσμα και της ενδοκυτταρικής ενεργοποίησης μέσω υδρόλυσης από την καθεψίνη A, η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη είναι πιο αποτελεσματική από τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη όσον αφορά τη συγκέντρωση της τενοφοβίρης στα μονοπύρνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMC) (συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων-στόχων του HIV) και στα μακροφάγα. Η ενδοκυτταρική τενοφοβίρη στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται προς σχηματισμό του φαρμακολογικά ενεργού μεταβολίτη διφωσφορική τενοφοβίρη. Η διφωσφορική τενοφοβίρη αναστέλλει την αντιγραφή του HIV μέσω ενσωμάτωσης στο ιικό DNA από την RT του HIV, που οδηγεί στον τερματισμό της αλύσου του DNA.

### Αντι-ικκή δράση *in vitro*

Η δαρουναβίρη, η εμτρισιταβίνη και η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη επέδειξαν προσθετική έως συνεργιστική αντι-ικκή δράση σε κυτταρική καλλιέργεια σε μελέτες συνδυασμού δύο φαρμάκων.

Η δαρουναβίρη επιδεικνύει δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 και εργαστηριακών στελεχών του HIV-2 σε οξέως μολυσμένες σειρές T κυττάρων, σε ανθρώπινα PBMCs και σε ανθρώπινα μονοκύτταρα/μακροφάγα με διάμεσες τιμές  $EC_{50}$  που κυμαίνονται από 1,2 έως 8,5 nM (0,7 έως 5,0 ng/ml). Η δαρουναβίρη επιδεικνύει αντι-ικκή δράση *in vitro* έναντι ευρέως φάσματος πρωτογενών απομονωθέντων στελεχών της ομάδας M του HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) και της ομάδας O, με τιμές  $EC_{50}$  που κυμαίνονται από < 0,1 έως 4,3 nM. Αυτές οι τιμές  $EC_{50}$  είναι πολύ μικρότερες του 50% της συγκέντρωσης κυτταρικής τοξικότητας που κυμαίνεται από 87  $\mu$ M έως > 100  $\mu$ M.

Η κομπισιστάτη δεν εμφανίζει ανιχνεύσιμη αντι-ικκή δράση έναντι του HIV-1 και δεν ανταγωνίζεται την αντι-ικκή δράση της δαρουναβίρης, της εμτρισιταβίνης ή της τενοφοβίρης.

Η αντι-ικκή δράση της εμτρισιταβίνης έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, στη MAGI CCR5 κυτταρική σειρά και σε PBMCs. Οι τιμές  $EC_{50}$  για την εμτρισιταβίνη κυμαίνονταν από 0,0013 έως 0,64  $\mu$ M. Η εμτρισιταβίνη επέδειξε αντι-ικκή δράση σε κυτταρική καλλιέργεια έναντι των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές  $EC_{50}$  κυμαίνονταν από 0,007 έως 0,075  $\mu$ M), καθώς και ειδική ως προς το στέλεχος δραστηριότητα έναντι του HIV-2 (οι τιμές  $EC_{50}$  κυμαίνονταν από 0,007 έως 1,5  $\mu$ M).

Η αντι-ικκή δράση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 υποτύπου B αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, PBMCs, πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και CD4+-T λεμφοκύτταρα. Οι τιμές  $EC_{50}$  για την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη κυμαίνονταν από 2,0 έως 14,7 nM. Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη επέδειξε αντι-ικκή δράση σε κυτταρική καλλιέργεια έναντι του συνόλου των HIV-1 ομάδων (M, N και O), συμπεριλαμβανομένων των υποτύπων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές  $EC_{50}$  κυμαίνονταν από 0,10 έως 12,0 nM), και εμφάνισε ειδική ως προς το στέλεχος δραστηριότητα έναντι του HIV-2 (οι τιμές  $EC_{50}$  κυμαίνονταν από 0,91 έως 2,63 nM).

### Αντοχή

Η *in vitro* επιλογή ιών ανθεκτικών στη δαρουναβίρη από τον αρχέγονο τύπο HIV 1 ήταν παρατεταμένη (> 3 έτη). Οι επιλεγμένοι ιοί δεν ήταν σε θέση να αναπτυχθούν παρουσία συγκεντρώσεων δαρουναβίρης άνω των 400 nM. Οι ιοί που επιλέχθηκαν σε αυτές τις συνθήκες και επέδειξαν μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη (εύρος: 23-50 φορές) έφεραν 2 έως 4 υποκαταστάσεις αμινοξέων στο γονίδιο της πρωτεάσης. Η μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη των ιών που αναδείχθηκαν από το πείραμα επιλογής δεν μπορούσε να εξηγηθεί από την εμφάνιση αυτών των μεταλλάξεων της πρωτεάσης.

*In vivo*, οι σχετιζόμενες με την αντοχή στη δαρουναβίρη μεταλλάξεις (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ή M, T74P, L76V, I84V και L89V) στην πρωτεάση του HIV-1 προέκυψαν από δεδομένα κλινικών μελετών σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART), όλοι εκ των οποίων είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα της πρωτεάσης.

Η μειωμένη ευαισθησία στην εμτρισιταβίνη σχετίζεται με τις μεταλλάξεις M184V/I στην RT του HIV-1.

Τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στην τενοφοβίρη αλαφεναμίδη εκφράζουν μια K65R μετάλλαξη στην RT του HIV-1. Επιπλέον, μια K70E μετάλλαξη στην RT του HIV-1 παρατηρήθηκε παροδικά. Τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 με την K65R μετάλλαξη έχουν χαμηλού επιπέδου μειωμένη ευαισθησία στην αβακαβίρη, την εμτρισιταβίνη, την τενοφοβίρη και τη λαμβουδίνη.

#### *Εμφάνιση αντοχής σε πρωτοθεραπευόμενους και ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1*

Σε διάστημα θεραπείας 96 εβδομάδων στις μελέτες Φάσης 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και TMC114IFD3013 (EMERALD) σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, ο έλεγχος αντοχής πραγματοποιήθηκε σε δείγματα από ασθενείς που εμφάνισαν καθορισμένη από το πρωτόκολλο ιολογική αποτυχία (PDVF) και οι οποίοι είχαν HIV-1 RNA  $\geq 400$  αντίγραφα/ml κατά την αποτυχία ή σε μεταγενέστερα χρονικά σημεία. Η εμφάνιση αντοχής στις ομάδες του Symtuza παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Δεν παρατηρήθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή σε DRV, στις κύριες (μείζονες) μεταλλάξεις PI, ή στο συνδυασμό TDF/TAF.

**Πίνακας 4: Εμφάνιση Αντοχής στις Μελέτες AMBER και EMERALD (Εβδομάδα 96)**

Μελέτη	Ομάδα θεραπείας	Ασθενείς, n	Ασθενείς με PDVF, n (%)	Ασθενείς με PDVF που αξιολογήθηκαν ως προς την αντοχή, n (%)	Ασθενείς με εμφάνιση $\geq 1$ RAM, n (%)		
					Ασθενείς με Πρωτεάση	Κύριες PI/DRV	TDF/ TAF
TMC114FD2HTX3001	Symtuza	362	15 (4,1)	9 (2,5)	0	0	1 (M184I/V) <sup>a</sup>
TMC114IFD3013	Symtuza	763	24 (3,1)	4 (0,5)	0	0	0
<b>Σύνολο για τη Φάση 3</b>	<b>Symtuza</b>	<b>1.125</b>	<b>39 (3,5)</b>	<b>13 (1,2)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,1)</b>

<sup>a</sup> Την Εβδομάδα 36 παρατηρήθηκε M184M/I/V, προσδίδοντας αντοχή στην FTC. Αυτός ο ασθενής είχε μετάλλαξη K103N κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση, ενδεικτική μεταδιδόμενης αντοχής σε NNRTI. DRV = δαρουναβίρη, FTC = εμτρισιταβίνη, PDVF = καθορισμένη από το πρωτόκολλο ιολογική αποτυχία, PI = αναστολέας πρωτεάσης, RAM = σχετιζόμενη με αντοχή μετάλλαξη, TDF = δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη, TAF = τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

#### *Διασταυρούμενη αντοχή σε πρωτοθεραπευόμενους και σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1*

Ο ανθεκτικός στην εμτρισιταβίνη ιός με τη μετάλλαξη M184M/I/V εμφάνισε διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, αλλά διατήρησε την ευαισθησία του στην αβακαβίρη, στη σταβουδίνη, στην τενοφοβίρη και στη ζιδοβουδίνη.

#### Κλινικά δεδομένα

Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με HIV-1

Στη διπλά τυφλή Φάση 3 μελέτη TMC114FD2HTX3001 (AMBER), πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν Symtuza (N = 362) ή συνδυασμό σταθερών δόσεων δαρουναβίρης και κομπισιστάτης και συνδυασμό σταθερών δόσεων εμτρισιταβίνης και φουμαρικής δισοπροξιλικής

τενοφοβίρης (F/TDF) (N = 363) άπαξ ημερησίως. Η ιολογική ανταπόκριση ορίστηκε ως < 50 αντίγραφα/ml χρησιμοποιώντας την προσέγγιση snapshot (βλ. Πίνακα 5).

Συνολικά, οι 725 ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 34 έτη (εύρος 18-71), το 88,3% ήταν άνδρες, το 83,2% ήταν Λευκοί, το 11,1% ήταν Μαύροι και το 1,5% ήταν Ασιάτες. Το μέσο αρχικό επίπεδο HIV-1 RNA στο πλάσμα και ο διάμεσος αρχικός αριθμός των CD4+ κυττάρων ήταν 4,48 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (SD = 0,61) και 453 x 10<sup>6</sup> κύτταρα/l (εύρος 38 – 1.456 x 10<sup>6</sup> κύτταρα/l), αντίστοιχα.

<b>Πίνακας 5: Ιολογικές Εκβάσεις στη μελέτη AMBER την Εβδομάδα 48 και 96 (FDA Snapshot)</b>			
	<b>Εβδομάδα 48</b>		<b>Εβδομάδα 96*</b>
	<b>Symtuza N = 362</b>	<b>DRV/COBI +F/TDF N = 363</b>	<b>Symtuza N = 362</b>
<b>Ιολογική Ανταπόκριση, %</b>			
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml</b>	91,4%	88,4%	85,1%
Θεραπευτική διαφορά <sup>α</sup>	2,7 (95% CI: -1,6; 7,1)		-
<b>Ιολογική Αποτυχία<sup>β</sup></b>	4,4%	3,3%	5,5%
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml	2,5%	2,5%	1,7%
Ιολογική Αποτυχία που Οδηγεί σε Διακοπή	0,3% <sup>δ</sup>	0	1,4% <sup>δ</sup>
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταίο διαθέσιμο επίπεδο HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml	1,7%	0,8%	2,5%
<b>Χωρίς ιολογικά δεδομένα<sup>γ</sup></b>	4,1%	8,3%	9,4%
Αιτίες			
Διέκοψαν τη συμμετοχή στη μελέτη λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου	2,2%	4,4%	2,2%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταίο διαθέσιμο επίπεδο HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml	1,1%	2,5%	5,8%
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού παραθύρου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	0,8%	1,4%	1,4%
<b>Ιολογική ανταπόκριση (HIV-1-RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml, Ανάλυση Snapshot) ανά υποομάδα, n/N (%)</b>			
<b>Ηλικία</b>			
< 50 ετών	299/326 (91,7%)	293/331 (88,5%)	276/326 (84,7%)
≥ 50 ετών	32/36 (88,9%)	28/32 (87,5%)	32/36 (88,9%)
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας	292/318 (91,8%)	289/322 (89,8%)	270/318 (84,9%)
Γυναίκα	39/44 (88,6%)	32/41 (78,0%)	38/44 (86,4%)
<b>Φυλή</b>			
Μαύροι	34/40 (85,0%)	34/40 (85,0%)	28/40 (70,0%)
Όχι μαύροι	281/305 (92,1%)	275/309 (89,0%)	266/305 (87,2%)
<b>Αρχικό ιικό φορτίο</b>			
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	278/303 (91,7%)	265/293 (90,4%)	260/303 (85,8%)
> 100.000 αντίγραφα/ml	53/59 (89,8%)	56/70 (80,0%)	48/59 (81,4%)
<b>Αρχικός αριθμός CD4+ κυττάρων</b>			
< 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	16/22 (72,7%)	25/29 (86,2%)	16/22 (72,7%)
≥ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	315/340 (92,6%)	296/334 (88,6%)	292/340 (85,9%)
<b>Μέση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη της μελέτης</b>	188,7	173,8	228,8

- <sup>α</sup> Βάσει προσαρμοσμένου κατά στρώματα ελέγχου MH όπου παράγοντες διαστρωμάτωσης είναι το επίπεδο HIV-1 RNA ( $\leq 100.000$  ή  $> 100.000$  αντίγραφα/ml) και ο αριθμός των CD4+ κυττάρων ( $< 200$  ή  $\geq 200$  κύτταρα/ml).
- <sup>β</sup> Περιλαμβάνει συμμετέχοντες που είχαν HIV-1 RNA  $\geq 50$  αντίγραφα/ml στο χρονικό παράθυρο των Εβδομάδων 48/96, συμμετέχοντες που διέκοψαν πρώιμα λόγω έλλειψης ή απώλειας της αποτελεσματικότητας σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή και συμμετέχοντες που διέκοψαν για λόγους που δεν σχετίζονται με ανεπιθύμητο συμβάν (ΑΕ), θάνατο, έλλειψη ή απώλεια της αποτελεσματικότητας και οι οποίοι τη στιγμή της διακοπής είχαν HIV-1 RNA  $\geq 50$  αντίγραφα/ml.
- <sup>γ</sup> Χρονικό παράθυρο της Εβδομάδας 48: Ημέρα 295 – Ημέρα 378, Χρονικό παράθυρο της Εβδομάδας 96: Ημέρα 631 – Ημέρα 714
- <sup>δ</sup> Πέντε συμμετέχοντες αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω σχετιζόμενων με την αποτελεσματικότητα αιτιών σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή (απόφαση ιατρού), εκ των οποίων οι 3 είχαν τελευταία υπό θεραπεία τιμή του HIV-1 RNA  $< 50$  αντίγραφα/ml.
- \* Δεν διατίθενται δεδομένα για τον συγκριτικό παράγοντα πέραν της Εβδομάδας 48

### Μεταβολές των δεικτών της οστικής πυκνότητας

Στη Φάση 3 μελέτη TMC114FD2HTX3001 σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, το Symtuza συσχετίστηκε με καθόλου ή μικρότερες μειώσεις της οστικής πυκνότητας (BMD) σε σύγκριση με DRV/COBI+F/TDF βάσει μετρήσεων με ανάλυση DXA του ισχίου (ποσοστιαία μεταβολή μέσου όρου LS: 0,17% έναντι -2,69%,  $p < 0,001$ ) και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ποσοστιαία μεταβολή μέσου όρου LS: -0,68% έναντι -2,38%,  $p = 0,004$ ) μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας. Μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας με Symtuza, οι (95% CI) ποσοστιαίες μεταβολές της BMD στην περιοχή των ισχίων και της σπονδυλικής στήλης από την έναρξη της μελέτης ήταν αντίστοιχα: -0,26 (-0,96, 0,45) % και -0,93 (-1,82, -0,05) %.

### Μεταβολές των δεικτών της νεφρικής λειτουργίας

Σε μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, το Symtuza συσχετίστηκε με μικρότερη επίδραση στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης με βάση τη μέθοδο Cockcroft-Gault, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (DRV/COBI+F/TDF).

### Ασθενείς με HIV-1 με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία

Στη Φάση 3 μελέτη TMC114IFD3013 (EMERALD) αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του Symtuza σε ιολογικά κατεσταλμένους (HIV-1 RNA  $< 50$  αντίγραφα/ml) ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη. Οι ασθενείς ήταν ιολογικά κατεσταλμένοι για τουλάχιστον 2 μήνες και δεν είχαν εμφανίσει αύξηση του ιικού φορτίου πάνω από τα 50 HIV-1 RNA αντιγράφων/ml περισσότερες από μία φορές κατά τη διάρκεια του έτους πριν από την ένταξη. Στους ασθενείς επιτράπη να ενταχθούν στη μελέτη εάν είχαν προηγούμενη αποτυχία με οποιοδήποτε σχήμα ARV χωρίς δαρουναβίρη. Οι ασθενείς δεν είχαν ιστορικό ιολογικής αποτυχίας με σχήματα με βάση τη δαρουναβίρη και, σε περίπτωση που διατίθεντο ιστορικά δεδομένα για τον γονότυπο, δεν είχαν RAMs στη δαρουναβίρη. Οι ασθενείς λάμβαναν σταθερό σχήμα ARV (για τουλάχιστον 6 μήνες), που αποτελείται από ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης [δαρουναβίρη άπαξ ημερησίως ή αταζαναβίρη (και οι δύο ενισχυμένες με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη) ή λοπιναβίρη με ριτοναβίρη] σε συνδυασμό με εμτρισιταβίνη και TDF. Οι ασθενείς είτε μετέβησαν σε Symtuza (N = 763) ή συνέχισαν το θεραπευτικό τους σχήμα (N = 378) (τυχαιοποίηση 2:1).

Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 46 έτη (εύρος 19-78), το 82% ήταν άνδρες, το 75,5% ήταν Λευκοί, το 20,9% ήταν Μαύροι και το 2,3% ήταν Ασιάτες. Ο διάμεσος αρχικός αριθμός των CD4+ κυττάρων ήταν  $628 \times 10^6$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  (εύρος  $111-1.921 \times 10^6$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$ ). Οι ιολογικές εκβάσεις τις Εβδομάδες 48 και 96 στη μελέτη EMERALD αποδίδονται στον Πίνακα 6.

<b>Πίνακας 6: Ιολογικές Εκβάσεις τις Εβδομάδες 48 και 96 στη μελέτη EMERALD</b>			
	<b>Εβδομάδα 48</b>		<b>Εβδομάδα 96*</b>
	<b>Symtuza N = 763</b>	<b>bPI+F/TDF N = 378</b>	<b>Symtuza N = 763</b>
<b>Αθροιστική Καθορισμένη από το Πρωτόκολλο Ιολογική Υποτροπή<sup>α</sup>, %</b>			
Καθορισμένο από το Πρωτόκολλο Ποσοστό Υποτροπής	2,5%	2,1%	3,1%
(95% CI) <sup>β</sup>	(1,5, 3,9)	(0,9, 4,1)	(2,0, 4,6)

Διαφορά στα Ποσοστά	0,4 (95% CI: -1,5, 2,2)		-
<b>Έκβαση FDA Snapshot</b>			
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml	94,9%	93,7%	90,7%
<b>Ιολογική Αποτυχία<sup>γ</sup></b>	<b>0,8%</b>	<b>0,5%</b>	<b>1,2%</b>
Θεραπευτική διαφορά <sup>δ</sup>	0,3 (95% CI: -0,7, 1,2)		-
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml	0,5%	0,5%	0,7% <sup>στ</sup>
Ιολογική αποτυχία που οδηγεί σε διακοπή	0	0	0
Ιολογική αποτυχία - διέκοψαν για άλλους λόγους και τελευταίο διαθέσιμο επίπεδο HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml	0,3%	0	0,5%
<b>Χωρίς ιολογικά δεδομένα<sup>ε</sup></b>	<b>4,3%</b>	<b>5,8%</b>	<b>8,1%</b>
Αιτίες			
Διέκοψαν τη συμμετοχή στη μελέτη λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου	1,4%	1,1%	2,4%
Διέκοψαν τη συμμετοχή στη μελέτη για άλλους λόγους	2,5%	4,2%	5,0%
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού παράθυρου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	0,4%	0,5%	0,8%
<b>Αθροιστική Καθορισμένη από το Πρωτόκολλο Ιολογική Υποτροπή ανά υποομάδα, %</b>			
<b>Ηλικία</b>			
< 50 ετών	13/507 (2,6%)	7/252 (2,8%)	18/507 (3,6%)
≥ 50 ετών	6/256 (2,3%)	1/126 (0,8%)	6/256 (2,3%)
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας	14/623 (2,2%)	7/313 (2,2%)	20/623 (3,2%)
Γυναίκα	5/140 (3,6%)	1/65 (1,5%)	4/140 (2,9%)
<b>Φυλή</b>			
Μαύροι	6/155 (3,9%)	1/82 (1,2%)	7/155 (4,5%)
Όχι μαύροι	13/597 (2,2%)	7/293 (2,4%)	17/597 (2,8%)
<b>Προηγούμενη αποτυχία με ARV</b>			
0	16/647 (2,5%)	8/325 (2,5%)	19/647 (2,9%)
≥ 1	3/116 (2,6%)	0/53 (0%)	5/116 (4,3%)

<sup>α</sup> 2 διαδοχικά επίπεδα HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml, ή σε περίπτωση διακοπής ή την Εβδομάδα 48/96 για οποιονδήποτε λόγο, (μία φορά) HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml από την έναρξη της μελέτης (περιλαμβάνεται)

<sup>β</sup> Αμφίπλευρο ακριβές Clopper-Pearson 95% CI

<sup>γ</sup> Περιλαμβάνει συμμετέχοντες που είχαν ≥ 50 αντίγραφα/ml κατά το χρονικό παράθυρο της Εβδομάδας 48/96, συμμετέχοντες που διέκοψαν πρώιμα λόγω έλλειψης ή απώλειας της αποτελεσματικότητας σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή και συμμετέχοντες που διέκοψαν για λόγους που δεν σχετίζονται με ανεπιθύμητο συμβάν (ΑΕ), θάνατο, έλλειψη ή απώλεια της αποτελεσματικότητας οι οποίοι κατά τη στιγμή της διακοπής είχαν ιικό φορτίο ≥ 50 αντίγραφα/ml.

<sup>δ</sup> Βάσει προσαρμοσμένου για bPI ελέγχου MH στην προκαταρκτική αξιολόγηση (ATV με rtv ή COBI, DRV με rtv ή COBI, LPV με rtv)

<sup>ε</sup> Χρονικό παράθυρο της Εβδομάδας 48: Ημέρα 295 – Ημέρα 378, Χρονικό παράθυρο της Εβδομάδας 96: Ημέρα 631 – Ημέρα 714

<sup>στ</sup> Παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες τιμές ιικού φορτίου για αυτούς τους συμμετέχοντες την Εβδομάδα 96: 54 αντίγραφα/ml, 78 αντίγραφα/ml, 111 αντίγραφα/ml, 152 αντίγραφα/ml και 210 αντίγραφα/ml.

\* Δεν διατίθενται δεδομένα για τον συγκριτικό παράγοντα πέραν της Εβδομάδας 48

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του Symtuza σε πρωτοθεραπευόμενους με ART εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών έως < 18 ετών και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg υποστηρίζεται από δύο μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1 (TMC114-C230 και GS-US-292-0106). Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης της δαρουναβίρης και του συνδυασμού εμπρισιταβίνης/ τενοφοβίρης αλαφεναμίδης.

Διεξήχθη μια ανοιχτής επισήμανσης, Φάσης 2 δοκιμή (TMC114-C230) για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας, της ανοχής και της αποτελεσματικότητας της δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σε 12 πρωτοθεραπευόμενους με ART παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1, ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg. Αυτοί οι

ασθενείς έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μια φορά την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Ως ιολογική ανταπόκριση ορίστηκε η μείωση του ιικού φορτίου HIV-1 RNA στο πλάσμα τουλάχιστον κατά 1,0 log<sub>10</sub> έναντι της έναρξης της θεραπείας (βλ. Πίνακα 7).

**Πίνακας 7: Ιολογική Έκβαση σε πρωτοθεραπευόμενους με ART Εφήβους την Εβδομάδα 48 (αλγόριθμος TLOVR)**

TMC114-C230	
Εκβάσεις την Εβδομάδα 48	Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (N = 12)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>α</sup>	83,3% (10)
Διάμεση ποσοστιαία μεταβολή CD4+ από την αρχική τιμή	14
Μέση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την αρχική τιμή <sup>β</sup>	221
Μείωση ≥ 1,0 log <sub>10</sub> του ιικού φορτίου στο πλάσμα από την έναρξη της μελέτης	100%

<sup>α</sup> Καταλογισμοί σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR.

<sup>β</sup> Οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν καταλογίζονται ως αποτυχία: οι ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα καταλογίζονται ως ασθενείς με μεταβολή ίση με 0.

Στη μελέτη GS-US-292-0106, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική της εμπρισιταβίνης και της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης αξιολογήθηκαν σε μία ανοιχτής επισήμανσης μελέτη στην οποία 50 πρωτοθεραπευόμενοι έφηβοι με λοίμωξη από HIV-1, έλαβαν εμπρισιταβίνη και τενοφοβίρη αλαφεναμίδη (10 mg) μαζί με ελβιτεγκραβίρη και κομπισιστάτη ως δισκίο συνδυασμού σταθερών δόσεων. Οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 15 ετών (εύρος: 12-17), το 56% ήταν κορίτσια, το 12% ήταν Ασιάτες και το 88% Μαύροι. Κατά την έναρξη της μελέτης, η διάμεση τιμή HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 4,7 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml, ο διάμεσος αριθμός των CD4+ κυττάρων ήταν 456 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος: 95-1.110) και το διάμεσο CD4+ % ήταν 23% (εύρος: 7-45%). Συνολικά, το 22% είχε επίπεδο αναφοράς HIV-1 RNA στο πλάσμα > 100.000 αντίγραφα/ml. Στις 48 εβδομάδες, το 92% (46/50) πέτυχε επίπεδο HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, παρόμοιο με τα ποσοστά ανταπόκρισης σε μελέτες με πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες με λοίμωξη από τον HIV-1. Την Εβδομάδα 48, η μέση αύξηση του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη της μελέτης ήταν 224 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Δεν ανιχνεύτηκε οφειλόμενη στη θεραπεία ανοχή στο E/C/F/TAF (ελβιτεγκραβίρη/κομπισιστάτη/εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη) έως την Εβδομάδα 48.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Symtuza σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV-1 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βιοδιαθεσιμότητα όλων των συστατικών του Symtuza ήταν συγκρίσιμη με αυτήν της δαρουναβίρης 800 mg, κομπισιστάτης 150 mg και εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης 200/10 mg όταν συγχωρηγήθηκαν σαν ξεχωριστά σκευάσματα. Η βιοϊσοδυναμία τεκμηριώθηκε μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης υπό συνθήκες λήψης τροφής σε υγιή άτομα (N = 96).

### Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας εφάπαξ δόσης δαρουναβίρης 600 mg χορηγούμενης μεμονωμένα ήταν περίπου 37% και αυξήθηκε σε περίπου 82% παρουσία 100 mg ριτοναβίρης χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του καψακίου εμπρισιταβίνης 200 mg ήταν 93%.

Η απορρόφηση όλων των συστατικών ήταν ταχεία μετά την από στόματος χορήγηση του Symtuza σε υγιή άτομα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης, της κομπισιστάτης, της εμπρισιταβίνης και της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο πλάσμα επετεύχθησαν στις 4,00, 4,00, 2,00 και 1,50 ώρες μετά από τη χορήγηση της δόσης, αντίστοιχα. Η βιοδιαθεσιμότητα των συστατικών του Symtuza δεν

επιρεάστηκε όταν χορηγήθηκε από στόματος ως τεμαχισμένο δισκίο σε σύγκριση με την από στόματος χορήγηση ολόκληρου του δισκίου.

Η έκθεση στη δαρουναβίρη και στη κομπισιστάτη χορηγούμενες ως Symtuza ήταν 30-45% χαμηλότερη και 16-29% χαμηλότερη, αντίστοιχα, σε συνθήκες νηστείας έναντι συνθηκών σίτισης. Για την εμτρισιταβίνη, η  $C_{max}$  ήταν 1,26 φορές υψηλότερη σε συνθήκες νηστείας, ενώ η AUC ήταν συγκρίσιμη σε συνθήκες νηστείας και σίτισης. Για την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, η  $C_{max}$  ήταν 1,82 φορές υψηλότερη σε συνθήκες νηστείας, ενώ η AUC ήταν 20% χαμηλότερη έως συγκρίσιμη σε συνθήκες νηστείας σε σύγκριση με συνθήκες λήψης τροφής. Τα δισκία Symtuza θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή. Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στο Symtuza.

## Κατανομή

### *Δαρουναβίρη*

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται σε ποσοστό 95% περίπου στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην  $\alpha_1$ -όξινη γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της δαρουναβίρης, χορηγούμενης μεμονωμένα, ήταν  $88,1 \pm 59,0$  l (μέση τιμή  $\pm$  SD) και αυξήθηκε σε  $131 \pm 49,9$  l (μέση τιμή  $\pm$  SD) παρουσία ριτοναβίρης 100 mg δύο φορές την ημέρα.

### *Κομπισιστάτη*

Η κομπισιστάτη δεσμεύεται κατά 97% έως 98% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα προς τη συγκέντρωση στο αίμα ήταν περίπου 2.

### *Εμτρισιταβίνη*

Η *in vitro* σύνδεση της εμτρισιταβίνης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν  $< 4\%$  και ανεξάρτητη της συγκέντρωσης στο εύρος 0,02-200 mcg/ml. Στη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα προς τη συγκέντρωση στο αίμα ήταν περίπου 1,0 και ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο σπέρμα προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν περίπου 4,0.

### *Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη*

Η *in vitro* σύνδεση της τενοφοβίρης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι  $< 0,7\%$  και είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης στο εύρος 0,01-25 mcg/ml. Η *ex vivo* σύνδεση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε δείγματα που συλλέχτηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν περίπου 80%.

## Βιομετασχηματισμός

### *Δαρουναβίρη*

*In vitro* πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα (HLMs) δείχνουν ότι η δαρουναβίρη υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό. Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ηπατικό σύστημα του CYP και σχεδόν αποκλειστικά από το ισοένζυμο CYP3A4. Μία δοκιμή της [ $^{14}$ C]-δαρουναβίρης σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό της ραδιενέργειας στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση δαρουναβίρης με ριτοναβίρη 400/100 mg οφειλόταν στη μητρική δραστική ουσία. Έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 3 οξειδωτικοί μεταβολίτες της δαρουναβίρης στον άνθρωπο. Όλοι έδειξαν δράση, η οποία ήταν τουλάχιστον 10 φορές μικρότερη από τη δράση της δαρουναβίρης κατά του αρχέγονου τύπου HIV.

### *Κομπισιστάτη*

Η κομπισιστάτη μεταβολίζεται μέσω της διαμεσολαβούμενης από το CYP3A (μείζονα)- και το CYP2D6 (ελάσσονα)-οξείδωσης και δεν υφίσταται γλυκουρονίδωση. Μετά την από στόματος χορήγηση [ $^{14}$ C]-κομπισιστάτης, το 99% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας στο πλάσμα ήταν αμετάβλητη κομπισιστάτη. Χαμηλά επίπεδα μεταβολιτών παρατηρούνται στα ούρα και στα κόπρανα και δεν συμβάλλουν στην ανασταλτική δράση της κομπισιστάτης στο CYP3A.



### *Εμτρισιταβίνη*

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η εμτρισιταβίνη δεν είναι αναστολέας των ανθρώπινων ενζύμων CYP. Μετά τη χορήγηση [<sup>14</sup>C]-εμτρισιταβίνης, πλήρης ανάκτηση της δόσης της εμτρισιταβίνης επετεύχθη στα ούρα (περίπου 86%) και στα κόπρανα (περίπου 14%). Το 13% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως τρεις θεωρούμενοι μεταβολίτες. Ο βιομετασχηματισμός της εμτρισιταβίνης περιλαμβάνει την οξείδωση του δακτυλίου των θειολών προς σχηματισμό των 3'-sulfoxide διαστερομερών (περίπου 9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ προς σχηματισμό του 2'-O-γλυκουρονιδίου (περίπου 4% της δόσης). Δεν αναγνωρίστηκαν άλλοι μεταβολίτες.

### *Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη*

Ο μεταβολισμός αποτελεί μία κύρια οδό αποβολής για την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη στους ανθρώπους, αντιπροσωπεύοντας > 80% της από στόματος χορηγούμενης δόσης. Σε μελέτες *in vitro* έχει καταδειχθεί ότι η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μεταβολίζεται σε τενοφοβίρη (κύριος μεταβολίτης) από την καθεψίνη A στα PBMCs (συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων-στόχων του HIV) και στα μακροφάγα, καθώς και από την καρβοξυλεστεράση-1 στα ηπατοκύτταρα. *In vivo*, η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη υδρολύεται εντός των κυττάρων σχηματίζοντας τενοφοβίρη (κύριος μεταβολίτης), η οποία φωσφορυλιώνεται στον ενεργό μεταβολίτη διφωσφορική τενοφοβίρη.

*In vitro*, η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη δεν μεταβολίζεται από τα CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6. Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη μεταβολίζεται ελάχιστα από το CYP3A4. Κατά τη συγχρήγηση με τον μέτριο επαγωγέα του CYP3A εφαιβιρένζη, η έκθεση στην τενοφοβίρη αλαφεναμίδη δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Μετά τη χορήγηση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης, η [<sup>14</sup>C]-ραδιενέργεια πλάσματος επέδειξε χρονοεξαρτώμενο προφίλ με την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη να είναι το πιο άφθονο είδος κατά τις πρώτες λίγες ώρες και το ουρικό οξύ κατά την υπόλοιπη περίοδο.

### Αποβολή

#### *Δαρουναβίρη*

Μετά από μία δόση 400/100 mg [<sup>14</sup>C]-δαρουναβίρης με ριτοναβίρη, περίπου το 79,5% και 13,9% της χορηγηθείσας δόσης της [<sup>14</sup>C]-δαρουναβίρης μπόρεσε να ανακτηθεί στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Η αμετάβλητη δαρουναβίρη αποτελούσε περίπου το 41,2% και το 7,7% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα.

Η ενδοφλέβια κάθαρση της δαρουναβίρης χορηγούμενης μεμονωμένα (150 mg) και παρουσία χαμηλής δόσης (100 mg) ριτοναβίρης ήταν 32,8 l/h και 5,9 l/h, αντίστοιχα. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωή της δαρουναβίρης στο πλάσμα μετά από χορήγηση του Symtuza είναι 5,5 ώρες.

#### *Κομπισιστάτη*

Μετά την από στόματος χορήγηση [<sup>14</sup>C]-κομπισιστάτης, το 86% και το 8,2% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωή της κομπισιστάτης στο πλάσμα μετά από χορήγηση του Symtuza είναι 3,6 ώρες.

### *Εμτρισιταβίνη*

Η εμτρισιταβίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών με πλήρη ανάκτηση της δόσης στα ούρα (περίπου 86%) και στα κόπρανα (περίπου 14%). Το 13% της δόσης της εμτρισιταβίνης ανακτήθηκε στα ούρα με τη μορφή τριών μεταβολιτών. Η συστηματική κάθαρση της εμτρισιταβίνης ήταν κατά μέσο όρο 307 mL/min. Μετά την από στόματος χορήγηση του Symtuza, η διάμεση τελική ημίσεια ζωή για την αποβολή της εμτρισιταβίνης ήταν 17,2 ώρες.

### *Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη*

Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη αποβάλλεται κυρίως μετά από μεταβολισμό σε τενοφοβίρη. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωή για την αποβολή της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης ήταν 0,3 ώρες όταν χορηγήθηκε ως Symtuza. Η τενοφοβίρη αποβάλλεται από τον οργανισμό από τους νεφρούς μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργής σωληναριακής απέκκρισης. Η διάμεση ημίσεια ζωή της τενοφοβίρης στο πλάσμα είναι περίπου 32 ώρες. Η νεφρική απέκκριση της αναλλοίωτης τενοφοβίρης αλαφεναμίδης αποτελεί δευτερεύουσα οδό με λιγότερο από το 1% της δόσης να αποβάλλεται στα ούρα. Η ημίσεια

ζωή του φαρμακολογικά ενεργού μεταβολίτη διφωσφορική τενοφοβίρη είναι 150-180 ώρες εντός των PBMCs.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική του Symtuza δεν έχει διερευνηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα φαρμακοκινητικής για τα διαφορετικά συστατικά του Symtuza, που υποδεικνύουν ότι δόσεις 800 mg δαρουναβίρης, 150 mg κομπισιστάτης, 200 mg εμτρισιταβίνης και 10 mg τενοφοβίρης αλαφεναμίδης οδηγούν σε παρόμοιες εκθέσεις σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg.

#### *Ηλικιωμένοι*

Στους ηλικιωμένους (ηλικίας  $\geq 65$  ετών) διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακοκινητική του Symtuza καθώς και των επιμέρους συστατικών του.

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν διαφέρει σημαντικά στο ηλικιακό εύρος (18 έως 75 ετών) που αξιολογήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV (N = 12, ηλικία  $\geq 65$  ετών) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν έχουν προσδιοριστεί κλινικά σχετιζόμενες φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω της ηλικίας για την κομπισιστάτη, την εμτρισιταβίνη ή την τενοφοβίρη αλαφεναμίδα στο ηλικιακό φάσμα  $\leq 65$  ετών.

#### *Φύλο*

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ελαφρώς υψηλότερη έκθεση στη δαρουναβίρη (16,8%) σε γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες με λοίμωξη από τον HIV-1. Η διαφορά αυτή δεν είναι κλινικά σχετιζόμενη.

Δεν έχουν προσδιοριστεί κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στη φαρμακοκινητική λόγω του φύλου για την κομπισιστάτη, την εμτρισιταβίνη ή την τενοφοβίρη αλαφεναμίδα.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Το Symtuza δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Υπάρχουν δεδομένα φαρμακοκινητικής για τα (επιμέρους) συστατικά του Symtuza.

#### *Δαρουναβίρη*

Τα αποτελέσματα από μία μελέτη ισοζυγίου μάζας με [<sup>14</sup>C]-δαρουναβίρη με ριτοναβίρη έδειξαν ότι το 7,7% περίπου της χορηγηθείσας δόσης της δαρουναβίρης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα.

Παρόλο που η δαρουναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR<sub>CG</sub> μεταξύ 30-60 ml/min, N = 20) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Κομπισιστάτη*

Διεξήχθη μια μελέτη φαρμακοκινητικής της κομπισιστάτης σε μη προσβεβλημένα από τον HIV-1 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR<sub>CG</sub> < 30 ml/min). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της κομπισιστάτης μεταξύ των ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και των υγιών ατόμων, γεγονός που συνάδει με τη χαμηλή νεφρική κάθαρση της κομπισιστάτης.

#### *Εμτρισιταβίνη*

Η μέση συστηματική έκθεση στην εμτρισιταβίνη ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR<sub>CG</sub> < 30 ml/min) (33,7 mcg•h/ml) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (11,8 mcg•h/ml).

#### *Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη*

Σε μελέτες της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης ή της τενοφοβίρης μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $eGFR_{CG} > 15$  αλλά  $< 30$  ml/min). Δεν διατίθενται δεδομένα φαρμακοκινητικής για την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη σε ασθενείς με  $eGFR_{CG} < 15$  ml/min.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το Symtuza δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν δεδομένα φαρμακοκινητικής για τα (επιμέρους) συστατικά του Symtuza.

#### *Δαρουναβίρη*

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται και απομακρύνεται κυρίως από το ήπαρ. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (600/100 mg) δύο φορές την ημέρα, καταδείχθηκε ότι οι συνολικές συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα σε άτομα με ήπια (Κατηγορία A κατά Child-Pugh, N = 8) και μέτρια (Κατηγορία B κατά Child-Pugh, N = 8) ηπατική δυσλειτουργία ήταν συγκρίσιμες με αυτές των υγιών ατόμων. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης ήταν περίπου κατά 55% (Κατηγορία A κατά Child-Pugh) και 100% (Κατηγορία B κατά Child-Pugh) υψηλότερες, αντίστοιχα. Η κλινική σημασία αυτής της αύξησης δεν είναι γνωστή. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν έχει μελετηθεί (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

#### *Κομπισιστάτη*

Η κομπισιστάτη μεταβολίζεται και απομακρύνεται κυρίως από το ήπαρ. Διεξήχθη μια μελέτη φαρμακοκινητικής της κομπισιστάτης σε μη προσβεβλημένα από τον HIV-1 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία B κατά Child-Pugh). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της κομπισιστάτης μεταξύ των ατόμων με μέτρια δυσλειτουργία και των υγιών ατόμων. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική της κομπισιστάτης δεν έχει μελετηθεί.

#### *Εμτρισιταβίνη*

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταβίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο, η εμτρισιταβίνη δεν μεταβολίζεται σημαντικά από τα ηπατικά ένζυμα, ως εκ τούτου, η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να είναι περιορισμένη.

#### *Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη*

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης δεν έχει μελετηθεί.

#### *Συλλοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή της ηπατίτιδας C*

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα στις κλινικές μελέτες ήταν ανεπαρκή για τον προσδιορισμό της επίδρασης της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή C στη φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης, της κομπισιστάτης, της εμτρισιταβίνης ή της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης (ανατρέξτε στις παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### *Κύηση και μετά τον τοκετό*

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. Πίνακα 8). Στις γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/κομπισιστάτη κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές της  $C_{max}$ , της  $AUC_{24h}$  και της  $C_{min}$  της ολικής δαρουναβίρης για το ίδιο άτομο ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με αυτές μετά τον τοκετό κατά 49%, 56% και 92%, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης οι τιμές της  $C_{max}$ , της  $AUC_{24h}$  και της  $C_{min}$  της ολικής δαρουναβίρης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 37%, 50% και 89%, αντίστοιχα. Το μη δεσμευμένο κλάσμα επίσης μειώθηκε σημαντικά, συμπεριλαμβανομένης μείωσης κατά 90% περίπου των επιπέδων της  $C_{min}$ . Η κύρια αιτία αυτών των χαμηλών τιμών έκθεσης είναι η σημαντική μείωση

της έκθεσης στην κομπισιστάτη λόγω της σχετιζόμενης με την κύηση επαγωγής ενζύμων (βλ. παρακάτω).

### Πίνακας 8

<b>Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά τη χορήγηση δαρουναβίρης/κομπισιστάτης 800/150 mg μία φορά την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό</b>			
<b>Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)</b>	<b>Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (N=7)</b>	<b>Τρίτο τρίμηνο της κύησης (N=6)</b>	<b>Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (N=6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

Η έκθεση στην κομπισιστάτη ήταν χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης, οδηγώντας ενδεχομένως σε υποβέλτιστη ενίσχυση της δαρουναβίρης. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης η  $C_{max}$ , η  $AUC_{24h}$  και η  $C_{min}$  της κομπισιστάτης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 50%, 63% και 83%, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης η  $C_{max}$ , η  $AUC_{24h}$  και η  $C_{min}$  της κομπισιστάτης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 27%, 49% και 83%, αντίστοιχα.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για την εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη κατά τη διάρκεια της κύησης.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Δαρουναβίρη

Τα μη κλινικά δεδομένα για τη δαρουναβίρη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Η δαρουναβίρη δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα ή την πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη και δεν έχει επιδείξει πιθανή τερατογόνο δράση σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από εκείνα που επιτυγχάνονται με τη συνιστώμενη κλινική δόση στον άνθρωπο.

Σε νεαρούς αρουραίους που ελάμβαναν δαρουναβίρη μέχρι τις ημέρες 23-26 (ισοδυναμεί σε ηλικία κάτω των 2 ετών στον άνθρωπο), παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα, με σπασμούς σε ορισμένα ζώα. Αυτά τα ευρήματα αποδόθηκαν στην ανωριμότητα των ηπατικών ενζύμων και του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Εξαιτίας της αβεβαιότητας σχετικά με το ρυθμό ανάπτυξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και των ηπατικών ενζύμων στον άνθρωπο, το Symtuza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών.

#### Κομπισιστάτη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια. Σε αρουραίους, μεταβολές στην οστεοποίηση της σπονδυλικής στήλης και των στερνιδίων των εμβρύων παρατηρήθηκαν σε μία δόση η οποία προκάλεσε σημαντική μητρική τοξικότητα.

*Ex vivo* μελέτες σε κουνέλια και *in vivo* μελέτες σε σκύλους υποδηλώνουν ότι η κομπισιστάτη διαθέτει χαμηλή δυνατότητα για παράταση του διαστήματος QT και ενδέχεται να παρατείνει ελαφρώς το διάστημα PR και να μειώσει τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε μέσες συγκεντρώσεις τουλάχιστον 10 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 150 mg.

Μία μακροχρόνια μελέτη καρκινογένεση της κομπισιστάτης σε αρουραίους απεκάλυψε ογκογόνο δυνατότητα ειδικά για το συγκεκριμένο είδος, η οποία θεωρείται ότι δεν σχετίζεται με τον άνθρωπο. Μία μακροχρόνια μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια δεν κατέδειξε δυνατότητα καρκινογένεσης.

### Εμτρισιταβίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα για την εμτρισιταβίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

Η εμτρισιταβίνη έχει επιδείξει χαμηλή ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση σε ποντίκια και αρουραίους.

### Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

Μη κλινικές μελέτες της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης σε αρουραίους και σκύλους αποκάλυψαν ότι τα οστά και οι νεφροί αποτελούν τα κύρια όργανα-στόχους της τοξικότητας. Οστική τοξικότητα παρατηρήθηκε με τη μορφή μειωμένης οστικής πυκνότητας σε αρουραίους και σκύλους σε εκθέσεις στην τενοφοβίρη τουλάχιστον τέσσερις φορές μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση του Symtuza. Μια ελάχιστη διήθηση ιστιοκυττάρων ήταν παρούσα στον οφθαλμό σε σκύλους σε εκθέσεις στην τενοφοβίρη αλαφεναμίδη και στην τενοφοβίρη περίπου 15 και 40 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση του Symtuza.

Η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο σε συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας.

Λόγω του ότι υπάρχει χαμηλότερη έκθεση στην τενοφοβίρη σε αρουραίους και ποντίκια μετά τη χορήγηση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης σε σύγκριση με την δισοπροξιλική τενοφοβίρη, διεξήχθησαν μελέτες καρκινογένεσης και μια περιγεννητική – μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους μόνο με δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Δεν αποκαλύφθηκε ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο σε συμβατικές μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν έδειξαν επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μείωσε τον δείκτη βιωσιμότητας και το σωματικό βάρος των κουταβιών σε μια περι- και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Στεατικό μαγνήσιο  
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική  
Διοξείδιο του πυριτίου, κolloειδές άνυδρο

#### Επικάλυψη του δισκίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000  
Πολυβινυλαλκοόλη-μερικώς υδρολυμένη  
Τάλκης  
Διοξείδιο του τιτανίου  
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 6 εβδομάδες

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία με αφυγραντικό στη φιάλη για να προστατεύονται τα δισκία από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη. Τα δισκία μπορούν να φυλαχθούν εκτός του αρχικού περιέκτη για έως και 7 ημέρες και θα πρέπει να απορριφθούν μετά από αυτό το χρονικό διάστημα εάν δεν ληφθούν. Τα δισκία που έχουν φυλαχθεί εκτός του αρχικού περιέκτη δεν θα πρέπει να τοποθετούνται πίσω στον περιέκτη.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Λευκή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αφυγραντικό γέλης πυριτίου (περιέχεται σε ξεχωριστό φακελίσκο ή κάνιστρο) με πόμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) και δακτύλιο ασφαλείας.

Κάθε φιάλη περιέχει 30 δισκία.

Συσκευασία μίας φιάλης ή τριών φιαλών ανά κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1225/001 - 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/17/1225/002 - 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 x 30)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Σεπτεμβρίου 2017

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**



## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη/κομπισιστάτη/εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφenaμίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα), 150 mg κομπισιστάτης, 200 mg εμτρισιταβίνης και 10 mg τενοφοβίρης αλαφenaμίδης (ως φουμαρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες που περιέχουν 30 δισκία η κάθε μία)  
Οι φιάλες δεν πρέπει να διανέμονται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Να μην χρησιμοποιείται μετά από 6 εβδομάδες από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη. Η φύλαξη εκτός του αρχικού περιέκτη επιτρέπεται για έως και 7 ημέρες.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1225/001 - 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1225/002 - 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 x 30)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

symtuza

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN

NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg δισκία  
δαρουναβίρη/κομπισιστάτη/εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφenaμίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα), 150 mg κομπισιστάτης, 200 mg εμτρισιταβίνης και 10 mg τενοφοβίρης αλαφenaμίδης (ως φουμαρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες που περιέχουν 30 δισκία η κάθε μία)  
Οι φιάλες δεν πρέπει να διανέμονται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη. Η φύλαξη εκτός του αρχικού περιέκτη επιτρέπεται για έως και 7 ημέρες.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1225/001 - 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1225/002 - 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 x 30)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

**Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
δαρουναβίρη/κομπισιστάτη/εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλέπε τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Symtuza και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Symtuza
3. Πώς να πάρετε το Symtuza
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Symtuza
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Symtuza και ποια είναι η χρήση του

Το Symtuza είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας-1 (HIV-1). Χρησιμοποιείται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg. Το Symtuza περιέχει τέσσερις δραστικές ουσίες:

- δαρουναβίρη, ένα φάρμακο κατά του HIV που είναι γνωστό ως ένας αναστολέας πρωτεάσης
- κομπισιστάτη, ένα ενισχυτικό (ενισχυτής) της δαρουναβίρης
- εμτρισιταβίνη, ένα φάρμακο κατά του HIV που είναι γνωστό ως ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης
- τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, ένα φάρμακο κατά του HIV που είναι γνωστό ως ένας νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης

Το Symtuza μειώνει τον HIV-1 στον οργανισμό σας και με αυτόν τον τρόπο θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (τη φυσική άμυνα του οργανισμού σας) και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε νόσους που συνδέονται με τη λοίμωξη από τον HIV, αλλά το Symtuza δεν αποτελεί ίαση της λοίμωξης από τον HIV.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Symtuza

**Μην πάρετε το Symtuza**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** (υπερευαισθησίας) στη δαρουναβίρη, την κομπισιστάτη, την εμτρισιταβίνη, την τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του Symtuza (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- εάν έχετε **σοβαρά ηπατικά προβλήματα**. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας εάν δεν είσαστε σίγουροι για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι ορισμένοι επιπρόσθετοι έλεγχοι.

### **Μην συνδυάζετε το Symtuza με οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα**

Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ρωτήστε τον γιατρό σας σχετικά με την αλλαγή σε άλλο φάρμακο.

<b>Φάρμακο</b>	<b>Σκοπός του φαρμάκου</b>
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για τη θεραπεία της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Αμιοδαρόνη, δρονεδρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη ή ρανολαζίνη</i>	για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών (π.χ., μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός)
<i>Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαιντοϊνη</i>	για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά/ηπατικά προβλήματα)</i>	για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας
<i>Το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	φάρμακο κατά του HIV
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων, όπως η φυματίωση
<i>Πιμοζίδη, λουρασιδόνη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή ερυσιβόδους όλυρας όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργονοβίνη</i>	για τη θεραπεία των πονοκεφάλων της ημικρανίας
<i>Υπερικό/βαλσαμόχορτο (Hypericum Perforatum)</i>	ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης
<i>Τριαζολάμη ή μιδαζολάμη (λαμβανόμενη από το στόμα)</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιλδεναφίλη</i>	για τη θεραπεία μιας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Υπάρχουν και άλλες χρήσεις της σιλδεναφίλης. Βλέπε παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Symtuza».
<i>Αβαναφίλη</i>	για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Δαβιγατράνη, τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσει τη διακοπή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής
<i>Ναλοξεγκόλη</i>	για τη θεραπεία της οφειλόμενης στα οπιοειδή δυσκοιλιότητας
<i>Δαποξετίνη</i>	για τη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης
<i>Δομπεριδόνη</i>	για τη θεραπεία της ναυτίας και του έμετου

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Symtuza.

Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλα άτομα.

Τα άτομα που λαμβάνουν Symtuza ενδέχεται να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη από τον HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Στα άτομα που λαμβάνουν το Symtuza ενδέχεται να παρουσιαστεί δερματικό εξάνθημα. Όχι συχνά το εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή δυνητικά απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας οποτεδήποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Παρόλο που δεν έχουν παρατηρηθεί νεφρικά προβλήματα με το Symtuza, υπάρχει η πιθανότητα να εμφανίσετε νεφρικά προβλήματα όταν παίρνετε το Symtuza για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Symtuza. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παρακάτω για εσάς.

- εάν είχατε **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε το Symtuza.
- εάν έχετε λοίμωξη από **ηπατίτιδα Β**, τα ηπατικά σας προβλήματα μπορεί να επιδεινωθούν μετά τη διακοπή της λήψης του Symtuza. Είναι σημαντικό να μην διακόψετε τη λήψη του Symtuza χωρίς πρώτα να ενημερώσετε τον γιατρό σας.
- εάν είχατε **νεφρική νόσο** ή αν οι εξετάσεις έχουν δείξει **προβλήματα με τους νεφρούς σας**, πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας, πριν την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Symtuza, είναι πιθανόν να σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί τον τρόπο λειτουργίας των νεφρών σας. Ο γιατρός θα εξετάσει εάν το Symtuza είναι το κατάλληλο φάρμακο για εσάς.
- εάν έχετε **διαβήτη**. Το Symtuza μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα.
- εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (π.χ., πρησμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη από τον HIV και οι οποίοι εμφάνισαν μη συνηθισμένες λοιμώξεις που οφείλονται στο εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (ευκαιριακή λοίμωξη), μπορεί να εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως αφότου ξεκινήσετε θεραπεία για την αντιμετώπιση του HIV. Θεωρείται ότι αυτά τα συμπτώματα οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, που βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά λοιμώξεις οι οποίες μπορεί να προϋπάρχουν χωρίς εμφανή συμπτώματα.
- εάν παρατηρήσετε συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και μεταφέρεται προς τα επάνω στον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, μπορεί επίσης να εμφανιστούν **αυτοάνοσες διαταραχές** (όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV λόγω της βελτίωσης της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.
- εάν έχετε **αιμοφιλία**. Το Symtuza μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- εάν είστε **αλλεργικοί σε σουλφοναμίδες** (π.χ., χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ορισμένων λοιμώξεων).
- εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε **πρόβλημα με τους μύες ή τα οστά**. Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα κατά του HIV μπορεί να αναπτύξουν μία πάθηση των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (οστική βλάβη που προκαλείται από απώλεια παροχής αίματος στο οστό). Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί σε περίπτωση μακροχρόνιας θεραπείας κατά του HIV, πιο σοβαρής βλάβης στο ανοσοποιητικό σύστημα, υπερβολικού σωματικού βάρους ή χρήσης οινοπνεύματος ή φαρμάκων που ονομάζονται κορτικοστεροειδή. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατος και του ώμου) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε τον γιατρό σας.

### Ηλικιωμένοι

Το Symtuza έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο μόνο αριθμό ασθενών ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης. Εάν ανήκετε σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα, παρακαλείστε να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Symtuza.

### Παιδιά και έφηβοι

Το Symtuza δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά μικρότερα των 12 ετών ή με σωματικό βάρος μικρότερο των 40 kg, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

## Άλλα φάρμακα και Symtuza

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα τα οποία **δεν πρέπει να τα συνδυάσετε** με το Symtuza. Αυτά αναφέρονται παραπάνω με τον τίτλο «Μην συνδυάζετε το Symtuza με οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:»

Το Symtuza δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλο αντι-ικό φάρμακο που περιέχει ενισχυτικό παράγοντα ή με άλλο αντι-ικό που απαιτεί ενίσχυση της δράσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία των άλλων φαρμάκων. Ως εκ τούτου, πρέπει πάντα να ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και να ακολουθείτε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας σχετικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Επίσης, δεν πρέπει να πάρετε το Symtuza με φάρμακα τα οποία περιέχουν δισοπροξιλική τενοφοβίρη (π.χ. ως φουμαρικό, φωσφορικό ή σουκινικό), λαμβιβουδίνη ή αδεφοβίρη διπιβοξίλη με φάρμακα τα οποία απαιτούν ενίσχυση της δράσης με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη.

Οι επιδράσεις του Symtuza μπορεί να μειωθούν εάν πάρετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα προϊόντα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Μπασεντάνη (για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης στην πνευμονική κυκλοφορία)
- Δεξαμεθαζόνη (ένεση) (κορτικοστεροειδές)
- Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη (για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων)
- Οξκαρβαζεπίνη (για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων)

Οι επιδράσεις άλλων φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν λάβετε Symtuza. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, μεξιλετίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, προπαφαιρόνη, λιδοκαΐνη, βεραπαμίλη (για καρδιοπάθεια) καθώς μπορεί να αυξηθεί η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων.
- Μπασεντάνη (για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης στην πνευμονική κυκλοφορία)
- Απιξαμπάνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, κλοπιδογρέλη (για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος) καθώς μπορεί να μεταβληθεί η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών.
- Κλοναζεπάμη (για την πρόληψη των σπασμών).
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Το Symtuza μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστώνται μέθοδοι μη ορμονικής αντισύλληψης.
- Αιθινυλοιστραδιόλη/δροσπιρενόνη. Το Symtuza μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων καλίου λόγω της δροσπιρενόνης.
- Βουδεσονίδη, φλουτικαζόνη (για τον έλεγχο του άσθματος). Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο κατόπιν ιατρικής αξιολόγησης και υπό στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από κορτικοστεροειδή.
- Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη, μεθαδόνη (φάρμακα για τη θεραπεία της εξάρτησης από τα οπιοειδή)
- Σαλμετερόλη (φάρμακο για τη θεραπεία του άσθματος)
- Αρτεμεθέρη/λουμφαντρίνη (ένας συνδυασμός φαρμάκων για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- Δασατινίμη, ιρινοτεκάνη, νιλοτινίμη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη (φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου)
- Πρεδνιζόνη (κορτικοστεροειδές)
- Σιλδεναφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για τη θεραπεία μιας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)
- Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη (για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C)
- Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη (για τη θεραπεία του άλγους)
- Φεσοτεροδίνη, σολιφενασίνη (για τη θεραπεία ουρολογικών διαταραχών).

Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να μεταβληθεί διότι κατά τον συνδυασμό μπορεί να επηρεαστεί η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων ή του Symtuza.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- *Αλφαιντανύλη* (ενέσιμη, ισχυρό και άμεσης δράσης αναλγητικό που χρησιμοποιείται για χειρουργικές πράξεις)
- *Καρβεδιλόλη, μετοπρολόλη, τιμολόλη* (για την καρδιοπάθεια)
- *Βαρφαρίνη* (για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος) καθώς μπορεί να μεταβληθεί η θεραπευτική της δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ελέγξει το αίμα σας.
- *Διγοζίνη* (για τη θεραπεία ορισμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Κλοτριμαζόλη, φλουκοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη*, (για την αντιμετώπιση των μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο κατόπιν ιατρικής αξιολόγησης.
- *Ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πιταβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη* (για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης). Μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο σχήμα μείωσης της χοληστερόλης είναι το καλύτερο για τη δική σας κατάσταση.
- *Ριφαμπουτίνη* (έναντι των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Ταδαλαφίλη, σιλденаφίλη, βαρδεναφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή αρτηριακή πίεση στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπυλίνη, δεσιπραμίνη, μιπραμίνη, νοτριπυλίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, τραζοδόνη* (για τη θεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Περφαιναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (ψυχιατρικά φάρμακα)
- *Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους* (για καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) καθώς μπορεί να αυξηθεί η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων. Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί να διενεργήσει ορισμένες επιπρόσθετες εξετάσεις.
- *Κολχικίνη* (κατά της ουρικής αρθρίτιδας). Εάν έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα, βλέπε παράγραφο «Μην συνδυάζετε το Symtuza με οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα».
- *Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, ζολπιδέμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως ένεση (φάρμακα για τη θεραπεία της δυσκολίας στον ύπνο ή του άγχους)
- *Μετρορμίνη* (για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2)

Αυτός δεν είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία της υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που λαμβάνετε.

### **Κύηση και θηλασμός**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το Symtuza.

Συνιστάται οι γυναίκες με HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας της πιθανότητας να μολυνθεί το βρέφος από τον HIV μέσω του μητρικού γάλακτος και επειδή το φάρμακο ενδέχεται να επηρεάσει το βρέφος.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Symtuza μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Μην χειρίζεστε μηχανήματα ή οδηγείτε εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του Symtuza.

### **Το Symtuza περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### 3. Πώς να πάρετε το Symtuza

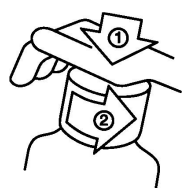
Πάντοτε να παίρνετε το Symtuza αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg είναι ένα δισκίο κάθε ημέρα με τροφή.**

Πρέπει να παίρνετε το Symtuza κάθε ημέρα **με τροφή**. Πρέπει να καταναλώνετε ένα γεύμα ή σνακ εντός 30 λεπτών πριν από τη λήψη του Symtuza. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.

- Το δισκίο δεν πρέπει να θρυμματίζεται αλλά να καταπίνεται ολόκληρο. Το δισκίο μπορεί να ληφθεί με ένα ρόφημα, όπως νερό, γάλα ή οποιοδήποτε θρεπτικό ρόφημα. Να παίρνετε το Symtuza περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

#### Αφαίρεση του πόματος ασφαλείας για τα παιδιά



Η πλαστική φιάλη παρέχεται με πόμα ασφαλείας για τα παιδιά και πρέπει να ανοιχτεί ως εξής:

- Πιέστε το πλαστικό βιδωτό πόμα προς τα κάτω περιστρέφοντάς το αριστερόστροφα.
- Αφαιρέστε το ξεβιδωμένο πόμα.

#### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Symtuza από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή απευθυνθείτε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου για συμβουλή. Να έχετε μαζί σας τη φιάλη των δισκίων ώστε να μπορείτε να δείξετε τι έχετε πάρει.

#### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Symtuza

Είναι σημαντικό να μην παραλείπετε τις δόσεις του Symtuza.

Εάν παραλείψετε μία δόση:

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 12 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Symtuza, πρέπει να πάρετε αμέσως το δισκίο μαζί με τροφή. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα.
- **Εάν το παρατηρήσετε μετά από 12 ώρες ή περισσότερο** από τη συνήθη ώρα λήψης του Symtuza, τότε μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε και πάρτε τις επόμενες δόσεις μαζί με τροφή τη συνήθη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί άλλη μία δόση Symtuza μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο της 1 ώρας μετά τη λήψη του φαρμάκου, τότε δεν χρειάζεται να λάβετε άλλη δόση Symtuza έως την επόμενη τακτική προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι για το τι πρέπει να κάνετε αν παραλείψετε μία δόση ή αν κάνετε εμετό.

#### Μην σταματήσετε να παίρνετε το Symtuza χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να νιώθετε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθάνεστε καλύτερα, μην σταματήσετε να παίρνετε το Symtuza. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

**Όταν το απόθεμα του Symtuza αρχίζει να μειώνεται**, προμηθευτείτε επιπλέον φάρμακο από τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι η ποσότητα του ιού μπορεί να αρχίσει να αυξάνεται εάν το φάρμακο διακοπεί ακόμα και για μικρό χρονικό διάστημα. Τότε μπορεί να καταστεί δυσκολότερο να αντιμετωπιστεί η νόσος.

**Εάν έχετε λοίμωξη από τον HIV μαζί με ηπατίτιδα Β,** είναι πολύ σημαντικό να μην σταματήσετε να παίρνετε Symtuza χωρίς πρώτα να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Symtuza. Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη ηπατοπάθεια ή κίρρωση, η διακοπή της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της ηπατίτιδας, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε** νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με τη λοίμωξη από ηπατίτιδα Β.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

##### **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος προτού αρχίσετε το Symtuza. Εάν έχετε χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Σε αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού τμήματος των οφθαλμών σας, σκουρόχρωμα ούρα (στο χρώμα του τσαγιού), ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετος, απώλεια της όρεξης, άλγος ή πόνος και ενόχληση δεξιά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς που λαμβάνουν Symtuza. Παρόλο που τα περισσότερα εξανθήματα είναι ήπια και εξαφανίζονται μετά από λίγο με τη συνέχιση της θεραπείας, ένα εξάνθημα μπορεί περιστασιακά να καταστεί σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Είναι σημαντικό να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν αναπτύξετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή εάν πρέπει να διακοπεί το Symtuza.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε έως 1 ασθενή στους 10, ήταν διαβήτης, αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα και συμπτώματα λοίμωξης. Φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) έχει αναφερθεί σε έως 1 ασθενή στους 100.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- διάρροια
- εξάνθημα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- αλλεργικές αντιδράσεις, όπως κνιδωτικό εξάνθημα (κνίδωση), κνησμός, μειωμένη όρεξη (ανορεξία)
- ανώμαλα όνειρα
- έμετος, άλγος ή διόγκωση της κοιλίας, δυσπεψία, μετεωρισμός (αέρια)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος, όπως σε ορισμένες εξετάσεις για τους νεφρούς σας. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει αυτές τις εξετάσεις.
- ζάλη
- πόνος στις αρθρώσεις
- πόνος στους μύες, μυϊκές κράμπες ή μυϊκή αδυναμία



- αδυναμία
- κούραση (κόπωση)
- τάση προς έμετο (ναυτία)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά των χειλιών ή των οφθαλμών)
- συμπτώματα λοίμωξης ή αυτοάνοσων διαταραχών (φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού)
- διόγκωση των μαστών
- οστεονέκρωση (οστική βλάβη που προκαλείται από απώλεια παροχής αίματος στο οστό)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος, όπως σε ορισμένες εξετάσεις για το πάγκρεάς σας. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει αυτές τις εξετάσεις.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, οίδημα στο πρόσωπο ή τους λεμφαδένες, αύξηση του αριθμού των ηωσινοφίλων (είδος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο ήπαρ, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες].

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που είναι παρόμοια με το Symtuza. Αυτές είναι:

- αυξημένο επίπεδο σακχάρου στο αίμα και επιδείνωση του διαβήτη
- μυαλγία, μυϊκή ευαισθησία ή μυϊκή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.
- φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού. Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη από τον HIV (AIDS) και ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων (ασυνήθιστες λοιμώξεις λόγω αποδυναμωμένου ανοσοποιητικού συστήματος), ενδέχεται να εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV, συμπεριλαμβανομένου του Symtuza. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, μπορεί επίσης να εμφανιστούν αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

**Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV μπορεί να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος συνδέεται μερικές φορές με τα φάρμακα για την αντιμετώπιση του HIV. Ο γιατρός σας θα διενεργήσει ελέγχους για αυτές τις μεταβολές.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Symtuza**

Το Symtuza πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να μην χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο μετά από 6 εβδομάδες από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία. **Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.** Τα δισκία μπορούν να φυλαχθούν εκτός του αρχικού περιέκτη για έως και 7 ημέρες και θα πρέπει να απορριφθούν μετά από αυτό το χρονικό διάστημα εάν δεν ληφθούν. Τα δισκία που έχουν φυλαχθεί εκτός του αρχικού περιέκτη δεν θα πρέπει να τοποθετούνται πίσω στον περιέκτη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Symtuza

Οι δραστικές ουσίες είναι η δαρουναβίρη, η κομπισιστάτη, η εμτρισιταβίνη και η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα), 150 mg κομπισιστάτης, 200 mg εμτρισιταβίνης και 10 mg τενοφοβίρης αλαφεναμίδης (ως φουμαρικό).

### Τα άλλα συστατικά είναι:

#### *Πυρήνας δισκίου:*

Ο πυρήνας του δισκίου περιέχει διασταυρούμενη νατριούχο καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου.

#### *Επικάλυψη με υμένιο:*

Η επικάλυψη με λεπτό υμένιο περιέχει πολυαιθυλενογλυκόλη (macrogol), πολυβινυλαλκοόλη (μερικώς υδρολυμένη), τάλκη, διοξείδιο του τιτανίου και κίτρινο οξείδιο τρισθενούς σιδήρου.

### Εμφάνιση του Symtuza και περιεχόμενα της συσκευασίας

Κίτρινο έως κιτρινωπό-καφέ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο σε μορφή καψακίου, που αναγράφει την ένδειξη «8121» στη μία πλευρά και την ένδειξη «JG» στην άλλη πλευρά.

Το Symtuza παρέχεται σε φιάλες των 30 δισκίων (με αφυγραντικό γέλης πυριτίου το οποίο θα πρέπει να διατηρείται μέσα στη φιάλη για να προστατεύονται τα δισκία σας). Το αφυγραντικό γέλης πυριτίου περιέχεται σε ξεχωριστό φακελάκι ή κόνιστρο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Τα δισκία Symtuza διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν μία φιάλη ή τρεις φιάλες ανά κουτί. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Βέλγιο

### Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Το παρόν φύλλο οδηγιών αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.