

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SYMTUZA 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 800 mg di darunavir (come etanolato), 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e 10 mg di tenofovir alafenamide (come fumarato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compressa di colore da giallo a marrone-giallastro a forma di capsula da 22 mm x 11 mm, con impresso "8121" su un lato e "JG" sull'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

SYMTUZA è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg).

L'analisi del genotipo deve guidare l'utilizzo di SYMTUZA (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere avviato da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV-1.

#### Posologia

Il regime posologico raccomandato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, è una compressa al giorno assunta con il cibo.

#### *Pazienti naïve alla ART*

Il regime posologico raccomandato è una compressa rivestita con film di SYMTUZA una volta al giorno assunta con il cibo.

#### *Pazienti precedentemente trattati con ART*

Una compressa rivestita con film di SYMTUZA assunta una volta al giorno con il cibo può essere utilizzata in pazienti con precedente esposizione a medicinali antiretrovirali che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAMs)\* e che abbiano livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/mL e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cellule x 10<sup>6</sup>/L (vedere paragrafo 5.1).

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

### *Raccomandazioni per le dosi dimenticate*

Se una dose di SYMTUZA non viene assunta entro 12 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve essere istruito affinché assuma il prima possibile la dose prescritta di SYMTUZA insieme al cibo. Nel caso in cui siano trascorse più di 12 ore dall'orario abituale di assunzione, la dose dimenticata non deve essere più assunta ed il paziente deve tornare al consueto orario di assunzione della dose successiva.

In caso di vomito del paziente entro 1 ora dall'assunzione del farmaco, un'altra dose di Symtuza deve essere assunta il prima possibile insieme a del cibo. In caso di vomito del paziente oltre 1 ora dopo l'assunzione del farmaco, il paziente non deve assumere un'altra dose di Symtuza fino alla successiva regolare dose programmata.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Per questa popolazione di pazienti le informazioni sono limitate e pertanto SYMTUZA deve essere usato con cautela nei pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di SYMTUZA nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) o moderato (Classe B di Child-Pugh), tuttavia SYMTUZA deve essere usato con cautela in questi pazienti, poiché darunavir e cobicistat, contenuti in SYMTUZA, sono metabolizzate dal sistema epatico.

SYMTUZA non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh), pertanto SYMTUZA non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di SYMTUZA nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata in base alla formula di Cockcroft-Gault ( $eGFR_{CG} \geq 30$  ml/min).

Il trattamento con SYMTUZA non deve essere iniziato in pazienti con una  $eGFR_{CG} < 30$  ml/min poiché non sono disponibili dati relativi all'uso di SYMTUZA in questa popolazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Il trattamento con SYMTUZA deve essere interrotto nei pazienti con una  $eGFR_{CG}$  che scende al di sotto dei 30 ml/min durante il trattamento (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di SYMTUZA nei bambini di età compresa tra 3 e 11 anni o di peso  $< 40$  kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

SYMTUZA non deve essere usato nei pazienti pediatrici di età inferiore a 3 anni a causa di problematiche di sicurezza (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

#### *Gravidanza e postpartum*

Il trattamento con darunavir/cobicistat (due dei componenti di Symtuza) durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Pertanto, la terapia con Symtuza non deve essere iniziata durante la gravidanza, e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con Symtuza dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### Modo di somministrazione

SYMTUZA deve essere assunto per via orale, una volta al giorno con il cibo (vedere paragrafo 5.2). La compressa non deve essere frantumata.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh).

Co-somministrazione con i seguenti medicinali a causa del potenziale rischio di perdita dell'effetto terapeutico (vedere paragrafo 4.5):

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
- rifampicina
- lopinavir/ritonavir
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

Co-somministrazione con i seguenti medicinali a causa del potenziale rischio di reazioni avverse gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5):

- alfuzosina
- amiodarone, dronedarone, ivabradina, chinidina, ranolazina
- colchicina, quando utilizzata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.5)
- rifampicina
- derivati dell'ergot (come diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- dapoxetina
- domperidone
- naloxegol
- pimozide, quetiapina, sertindolo, lurasidone (vedere paragrafo 4.5)
- triazolam, midazolam somministrati per via orale (per le precauzioni sull'uso di midazolam somministrato per via parenterale vedere paragrafo 4.5)
- sildenafil (quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare), avanafil
- simvastatina, lovastatina e lomitapide (vedere paragrafo 4.5)
- dabigatran, ticagrelor

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sebbene un'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale (ART) abbia dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

#### Pazienti precedentemente trattati con ART

SYMTUZA non deve essere usato in pazienti precedentemente trattati, con una o più mutazioni DRV-RAMs (vedere paragrafo 5.1) o con HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  copie/mL o conta delle cellule CD4+  $< 100$  cellule  $\times 10^6/L$ .

#### Gravidanza

È stato dimostrato che il trattamento con darunavir/cobicistat 800/150 mg durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir, con una riduzione di circa il 90% nei livelli di  $C_{min}$  (vedere paragrafo 5.2). I livelli di cobicistat diminuiscono e possono non fornire un potenziamento sufficiente. La sostanziale riduzione dell'esposizione a darunavir può causare fallimento virologico e un aumentato rischio di trasmissione dell'infezione da HIV dalla madre al bambino. Pertanto, la terapia con Symtuza non deve essere iniziata durante la gravidanza, e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con Symtuza dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### Pazienti co-infetti con HIV e virus dell'epatite B o C

I pazienti con epatite B o C cronica sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

La sicurezza e l'efficacia di SYMTUZA in pazienti co-infetti con HIV-1 e virus dell'epatite C (HCV) non sono state stabilite. Tenofovir alafenamide è attivo contro il virus dell'epatite B (HBV).

In caso di concomitante terapia antivirale per l'epatite C, fare riferimento anche al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per questi medicinali.

Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con SYMTUZA può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti co-infetti con HIV e HBV che interrompono la somministrazione di SYMTUZA devono essere tenuti sotto stretta osservazione, con un follow-up sia clinico sia di laboratorio, per almeno diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Se appropriato, può essere raccomandato l'inizio della terapia per l'epatite B. Nei pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, non è raccomandata l'interruzione del trattamento dato che l'esacerbazione delle epatiti post-trattamento può portare a una decompensazione epatica.

SYMTUZA non deve essere co-somministrato con medicinali contenenti tenofovir disoproxil (come fumarato, fosfato o succinato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizzati per il trattamento dell'infezione da HBV.

#### Disfunzione mitocondriale

È stato dimostrato, sia *in vitro* sia *in vivo*, che gli analoghi nucleosidici e nucleotidici causano gradi variabili di danno mitocondriale. Sono stati segnalati casi di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici. Le principali reazioni avverse riportate sono alterazioni ematologiche (anemia, neutropenia) e alterazioni metaboliche (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono spesso transitori. Sono state riportate alcune alterazioni neurologiche ad esordio tardivo (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se le alterazioni neurologiche siano transitorie o permanenti. Per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici o nucleotidici, anche se HIV-negativo, deve essere eseguito un follow-up clinico e di laboratorio e, in caso di segni o sintomi rilevanti, un esame completo per rilevare eventuali disfunzioni mitocondriali. Questi risultati non incidono sulle attuali raccomandazioni nazionali all'uso di una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

#### Anziani

Dal momento che le informazioni disponibili sull'impiego di SYMTUZA nei pazienti di età superiore a 65 anni sono limitate, è necessario prestare cautela data la maggiore frequenza di disfunzioni epatiche e patologie concomitanti o altre terapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Epatotossicità

Con l'uso di darunavir/ritonavir è stata riferita epatite farmaco-indotta (ad es. epatite acuta, epatite citolitica). Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (N = 3.063), è stata riportata epatite nello 0,5% di pazienti che hanno ricevuto una terapia antiretrovirale di combinazione contenente darunavir/ritonavir. I pazienti con disfunzione epatica preesistente, inclusa l'epatite cronica attiva B o C, presentano un rischio aumentato di manifestare anomalie della funzionalità epatica, incluse reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali.

Prima di iniziare la terapia con SYMTUZA devono essere eseguiti appropriati esami di laboratorio e i pazienti devono essere monitorati durante il trattamento. Il monitoraggio dell'aumento di AST e ALT deve essere tenuto in considerazione nei pazienti con concomitante epatite cronica, cirrosi o nei pazienti con transaminasi elevate prima del trattamento, specialmente durante i primi mesi di trattamento con SYMTUZA.

Qualora si evidenzino una nuova disfunzione epatica o un peggioramento della stessa (incluso l'aumento clinicamente significativo degli enzimi epatici e/o sintomi come affaticamento, anoressia, nausea, ittero, urine scure, dolorabilità epatica, epatomegalia) in pazienti che stanno utilizzando SYMTUZA,

deve essere prontamente considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 5.3).

#### Nefrotossicità

Un potenziale rischio di nefrotossicità dovuto all'esposizione cronica a bassi livelli di tenofovir in seguito alla somministrazione di tenofovir alafenamide non può essere escluso (vedere paragrafo 5.3).

#### Compromissione renale

È stato dimostrato che cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina. Questo effetto sulla creatinina sierica, che porta alla riduzione della clearance stimata della creatinina, deve essere tenuto in considerazione quando SYMTUZA è somministrato a pazienti per i quali la clearance stimata della creatinina è usata per guidare aspetti della loro gestione clinica, inclusa la regolazione delle dosi di medicinali co-somministrati. Per maggiori informazioni consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di cobicistat.

#### Pazienti con patologie concomitanti

##### *Compromissione epatica*

La sicurezza e l'efficacia di SYMTUZA o dei suoi componenti non sono state stabilite in pazienti affetti da disturbi epatici concomitanti severi. SYMTUZA è quindi controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa. A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di darunavir libero, SYMTUZA deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

##### *Pazienti emofilici*

Sono stati segnalati casi di aumento di sanguinamento, compresi ematomi cutanei spontanei ed emartrosi nei pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con gli inibitori delle proteasi (PI) dell'HIV. Ad alcuni pazienti è stata somministrata una dose addizionale di fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con i PI dell'HIV è stato continuato oppure reintrodotta nel caso in cui fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, benché il meccanismo d'azione non sia stato chiarito. I pazienti emofilici devono pertanto essere consapevoli della possibilità di un aumento degli episodi emorragici.

#### Reazioni cutanee gravi

Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (N = 3.063) sono state riportate, nello 0,4% dei pazienti, reazioni cutanee severe che possono essere accompagnate da febbre e/o aumento delle transaminasi. DRESS (reazione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici) e sindrome di Stevens-Johnson sono state riportate raramente (< 0,1%), la necrolisi epidermica-tossica e la pustolosi esantematica acuta generalizzata sono state segnalate dopo la commercializzazione. SYMTUZA deve essere sospeso immediatamente se si sviluppano segni o sintomi di reazioni cutanee severe. Queste possono includere, ma non essere limitate, a: eruzione cutanea severa o eruzione cutanea accompagnata da febbre, malessere generale, affaticamento, dolori articolari o muscolari, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, epatite e/o eosinofilia.

#### Allergia ai sulfamidici

Darunavir contiene una porzione sulfonamidica. SYMTUZA deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da allergia nota ai sulfamidici.

#### Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compresi l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

### Sindrome da riattivazione immunitaria

Casi di sindrome da riattivazione immunitaria sono stati segnalati in pazienti infetti da HIV trattati con la CART. Nei pazienti HIV-positivi con immunodeficienza grave al momento dell'inizio della CART è possibile che insorga una reazione infiammatoria contro infezioni opportunistiche asintomatiche o residue e che causi patologie cliniche serie o un peggioramento dei sintomi. Di solito queste reazioni sono state osservate entro le prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Alcuni esempi rilevanti sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (precedentemente noto come *Pneumocystis carinii*). Occorre valutare eventuali sintomi infiammatori e stabilire un trattamento laddove necessario. Inoltre, nelle sperimentazioni cliniche in cui sono stati co-somministrati darunavir e basse dosi di ritonavir, è stata osservata la riattivazione dell'herpes simplex e dell'herpes zoster.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di patologie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

### Infezioni opportunistiche

I pazienti che ricevono SYMTUZA o qualsiasi altra terapia antiretrovirale possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicazioni dell'infezione da HIV, pertanto devono essere tenuti sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di pazienti con malattie associate all'HIV.

### Interazioni con altri medicinali

Co-somministrazione con altri medicinali.

SYMTUZA è indicato come regime terapeutico completo per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e non deve essere somministrato con altri antiretrovirali (vedere paragrafo 4.5). SYMTUZA non deve essere co-somministrato con medicinali che richiedono il potenziamento farmacocinetico con ritonavir o cobicistat. SYMTUZA non deve essere co-somministrato con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil (come fumarato, fosfato o succinato), lamivudina o adefovir dipivoxil, utilizzati nel trattamento dell'infezione da HBV.

### Popolazione pediatrica

SYMTUZA non deve essere usato nei pazienti pediatrici di età inferiore a 3 anni (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

SYMTUZA contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con SYMTUZA. Le interazioni che sono state identificate negli studi sui singoli componenti di SYMTUZA, ossia darunavir (in associazione con ritonavir a basso dosaggio), cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamide, determinano le interazioni che possono verificarsi con SYMTUZA.

### Darunavir e cobicistat

Darunavir è un inibitore di CYP3A, un debole inibitore di CYP2D6 e un inibitore di P-gp. Cobicistat è un inibitore basato sul meccanismo del CYP3A e un debole inibitore di CYP2D6. Cobicistat inibisce i

trasportatori glicoproteina-P (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3. La co-somministrazione di cobicistat con medicinali che sono substrati di questi trasportatori può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati. Da parte di cobicistat non ci si attende un'inibizione di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19, né un'induzione di CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 o P-gp (MDR1).

La co-somministrazione di SYMTUZA con medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può determinare un aumento dell'esposizione sistemica a questi medicinali, che può aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse. Pertanto SYMTUZA non deve essere associato a medicinali che siano altamente dipendenti da CYP3A per la clearance e per i quali l'aumento di esposizione sistemica sia associato a eventi avversi gravi e/o potenzialmente fatali (indice terapeutico ristretto) (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di Symtuza con medicinali che hanno metaboliti attivi formati dal CYP3A può provocare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali metaboliti attivi, con conseguente potenziale perdita del loro effetto terapeutico. Queste interazioni sono di seguito descritte nella tabella delle interazioni.

Darunavir e cobicistat sono metabolizzati da CYP3A. Ci si aspetta che i medicinali che inducono l'attività di CYP3A aumentino la clearance di darunavir e cobicistat, determinando una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir e cobicistat (ad es. efavirenz, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina, rifapentina, rifabutina, erba di San Giovanni) (vedere paragrafo 4.3 e la tabella delle interazioni riportata di seguito).

La co-somministrazione di SYMTUZA con altri medicinali che inibiscono CYP3A può diminuire la clearance di darunavir e cobicistat e può determinarne un aumento delle concentrazioni plasmatiche (ad es. azoli antifungini come il clotrimazolo). Queste interazioni sono descritte nella tabella delle interazioni riportata di seguito.

Al contrario di ritonavir, cobicistat non è un induttore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. In caso di passaggio da ritonavir come potenziatore farmacocinetico a questo regime terapeutico con cobicistat, occorre cautela nelle prime due settimane di trattamento con SYMTUZA, in particolare se le dosi di eventuali medicinali co-somministrati sono state titolate o aggiustate durante l'uso di ritonavir.

#### Emtricitabina

Studi *in vitro* e studi farmacocinetici clinici di interazione farmacologica hanno evidenziato che il rischio potenziale di interazioni mediate da CYP tra emtricitabina e altri medicinali è basso.

Emtricitabina non ha inibito la reazione di glucuronidazione di un substrato UGT non specifico *in vitro*. La co-somministrazione di emtricitabina con medicinali eliminati tramite secrezione tubulare attiva può aumentare le concentrazioni di emtricitabina e/o del medicinale co-somministrato. I medicinali che riducono la funzione renale possono aumentare le concentrazioni di emtricitabina.

#### Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide è trasportato dalla glicoproteina-P (P-gp) e dalla proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP). I medicinali che alterano notevolmente l'attività della P-gp e della BCRP possono modificare l'assorbimento di tenofovir alafenamide. I medicinali che inducono l'attività della P-gp (ad es. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) ridurrebbero l'assorbimento di tenofovir alafenamide, con conseguente riduzione della concentrazione plasmatica di tenofovir alafenamide, il che può determinare la perdita dell'effetto terapeutico di tenofovir alafenamide e lo sviluppo di resistenza. La co-somministrazione di tenofovir alafenamide con altri medicinali che inibiscono la P-gp (ad es. cobicistat, ritonavir, ciclosporina) aumenterebbe l'assorbimento e la concentrazione plasmatica di tenofovir alafenamide. Non è noto se la co-somministrazione di tenofovir alafenamide con inibitori della xantina ossidasi (ad es. febuxostat) aumenti l'esposizione sistemica a tenofovir.



Tenofovir alafenamide non è un inibitore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. Non è un inibitore di CYP3A4 *in vivo*. Tenofovir alafenamide è un substrato di OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro*. La distribuzione di tenofovir alafenamide nell'organismo può essere influenzata dall'attività di OATP1B1 e OATP1B3.

### Tabella delle interazioni

Le interazioni attese tra SYMTUZA e i potenziali medicinali concomitanti sono elencate alla Tabella 1 qui di seguito e sono basate sugli studi condotti sui componenti di SYMTUZA, come agenti singoli o in combinazione, o si tratta di potenziali interazioni farmacologiche che possono verificarsi.

Studi d'interazione sui componenti di SYMTUZA sono stati effettuati solo negli adulti.

Il profilo di interazione di darunavir dipende dall'utilizzo di ritonavir o cobicistat come potenziatore farmacocinetico, pertanto ci possono essere differenti raccomandazioni per l'uso di darunavir con medicinali concomitanti. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alle informazioni di prescrizione.

La seguente lista di esempi di interazioni farmaco-farmaco non è esaustiva e quindi la scheda tecnica di ciascun farmaco che viene co-somministrato con SYMTUZA deve essere consultata per le informazioni relative alla via metabolica, ai meccanismi di interazione, ai rischi potenziali e alle azioni specifiche da intraprendere per quanto riguarda la co-somministrazione.

**Tabella 1: Interazioni tra i singoli componenti di SYMTUZA e altri medicinali**

<b>INTERAZIONI E RACCOMANDAZIONI SULLA DOSE IN CASO DI SOMMINISTRAZIONE CON ALTRI MEDICINALI</b>		
<b>Medicinali suddivisi per area terapeutica</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni per la co-somministrazione</b>
<b>ANTAGONISTI DEI RECETTORI ALFA ADRENERGICI</b>		
Alfuzosina	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni di alfuzosina (inibizione di CYP3A4)	L'uso concomitante di SYMTUZA e alfuzosina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANESTETICI</b>		
Alfentanil	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di alfentanil.	L'uso concomitante con SYMTUZA può richiedere una riduzione della dose di alfentanil e richiede il monitoraggio per i rischi di depressione respiratoria prolungata o ritardata.
<b>ANTIACIDI</b>		
Idrossido di alluminio/magnesio Carbonato di calcio	In base a considerazioni teoriche, non sono previste interazioni meccanicistiche.	SYMTUZA e gli antiacidi possono essere usati in concomitanza senza aggiustamento della dose.
<b>ANTIANGINOSI/ANTIARITMICI</b>		
Disopiramide Flecainide Mexiletina Propafenone Lidocaina (sistemica)	In base a considerazioni teoriche è previsto che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antiaritmici. (Inibizione di CYP3A)	Per questi antiaritmici, quando co-somministrati con SYMTUZA, è necessaria cautela ed è raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche, se possibile.
Amiodarone  Dronedarone Ivabradina Chinidina Ranolazina		La co-somministrazione di amiodarone, dronedarone, ivabradina, chinidina o ranolazina con SYMTUZA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Digossina	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di digossina. (Inibizione della glicoproteina-P)	Si raccomanda di prescrivere la dose iniziale più bassa possibile di digossina ai pazienti che assumono SYMTUZA. La dose di digossina deve essere titolata attentamente per ottenere l'effetto clinico desiderato verificando al contempo lo stato clinico generale del soggetto.
<b>ANTIBIOTICI</b>		
Claritromicina	In base a considerazioni teoriche si prevede che claritromicina aumenti le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Inibizione di CYP3A) Le concentrazioni di claritromicina possono essere aumentate dalla co-somministrazione con DRV/COBI. (Inibizione di CYP3A)	È necessaria cautela quando claritromicina è associata a SYMTUZA.  Per la dose raccomandata in pazienti con compromissione renale consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto della claritromicina.
<b>ANTICOAGULANTI/INIBITORI DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA</b>		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	In base a considerazioni teoriche la co-somministrazione di DRV/COBI con questi anticoagulanti può aumentare le concentrazioni dell'anticoagulante, che può portare ad un aumento del rischio di sanguinamento. (Inibizione di CYP3A e/o glicoproteina-P).	L'uso di SYMTUZA con questi anticoagulanti non è raccomandato.
Dabigatran Ticagrelor	In base a considerazioni teoriche la co-somministrazione di DRV/COBI con dabigatran o ticagrelor può aumentare le concentrazioni dell'anticoagulante. (Inibizione di CYP3A e/o glicoproteina-P).	La co-somministrazione di SYMTUZA con dabigatran o ticagrelor è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Clopidogrel	Sulla base delle considerazioni teoriche si prevede che la co-somministrazione di DRV / COBI con clopidogrel riduca la concentrazione plasmatica del metabolita attivo di clopidogrel, che può ridurre l'attività antiplastrinica di clopidogrel.	La co-somministrazione di SYMTUZA con clopidogrel non è raccomandata.  È raccomandato l'uso di altri anticoagulanti che non siano soggetti ad inibizione o induzione di CYP (ad es. prasugrel).
Warfarin	In base a considerazioni teoriche DRV/COBI può alterare le concentrazioni plasmatiche di warfarin.	Si raccomanda di monitorare il rapporto internazionale normalizzato (INR) quando warfarin è co-somministrato con SYMTUZA.

<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoina	In base a considerazioni teoriche si prevede che questi anticonvulsivanti riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat e/o tenofovir alafenamide. (Induzione di CYP3A e/o P-gp).	La co-somministrazione di SYMTUZA con questi anticonvulsivanti è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Oxcarbazepina		La co-somministrazione di SYMTUZA con oxcarbazepina non è raccomandata. Devono essere considerati anticonvulsivanti alternativi.
Clonazepam	In base a considerazioni teoriche si prevede che SYMTUZA aumenti le concentrazioni di clonazepam (inibizione di CYP3A)	Quando SYMTUZA è co-somministrato con clonazepam si raccomanda il monitoraggio clinico.
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
Integratori erboristici Erba di San Giovanni	In base a considerazioni teoriche si prevede che l'erba di San Giovanni riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat e/o tenofovir alafenamide. (Induzione di CYP3A e/o P-gp)	La co-somministrazione di erba di San Giovanni con SYMTUZA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Paroxetina Sertralina	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A) Tuttavia, dati precedenti con darunavir potenziato con ritonavir hanno mostrato una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi (meccanismo non noto); questo può riguardare specificamente ritonavir.	Se questi antidepressivi devono essere somministrati con SYMTUZA, si raccomanda il monitoraggio clinico e, se necessario, un aggiustamento della dose degli stessi.
Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodone	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A)	
<b>ANTIDIABETICI</b>		
Metformina	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di metformina. (Inibizione di MATE1)	Si raccomandano un attento monitoraggio del paziente e un aggiustamento della dose di metformina nei pazienti che assumono SYMTUZA.
<b>ANTIEMETICI</b>		
Domperidone	Non studiata.	La co-somministrazione di domperidone con Symtuza è controindicata.

<b>ANTIFUNGINI</b>		
<p>Clotrimazolo Fluconazolo Itraconazolo</p> <p>Isavuconazolo Posaconazolo</p> <p>Voriconazolo</p>	<p>In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antifungini e le concentrazioni plasmatiche di darunavir, cobicistat e/o tenofovir alafenamide possono essere aumentate dagli antifungini. (Inibizione di CYP3A e/o P-gp).</p> <p>Le concentrazioni di voriconazolo possono aumentare o diminuire in caso di co-somministrazione con DRV/COBI.</p>	<p>È necessaria cautela ed è raccomandato il monitoraggio clinico.</p> <p>Si raccomanda il monitoraggio terapeutico di voriconazolo, posaconazolo o itraconazolo.</p> <p>Se è necessaria una co-somministrazione, la dose giornaliera di itraconazolo non deve superare 200 mg.</p> <p>Voriconazolo non deve essere co-somministrato con SYMTUZA a meno che una valutazione del rapporto beneficio/rischio non giustifichi l'uso di voriconazolo.</p>
<b>ANTIGOTTA</b>		
<p>Colchicina</p>	<p>In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di colchicina. (Inibizione di CYP3A e/o glicoproteina-P).</p>	<p>Se è necessario il trattamento con SYMTUZA, si raccomanda una riduzione del dosaggio di colchicina o l'interruzione del trattamento con colchicina nei pazienti con normale funzione epatica o renale. La co-somministrazione di colchicina e SYMTUZA è controindicata nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 4.3).</p>
<b>ANTIMALARICI</b>		
<p>Artemetere/lumefantrina</p>	<p>In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di lumefantrina. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>SYMTUZA e artemetere/lumefantrina possono essere usati senza alcun aggiustamento della dose; tuttavia, a causa dell'aumento dell'esposizione a lumefantrina, l'associazione deve essere usata con cautela.</p>
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
<p>Rifampicina</p>	<p>In base a considerazioni teoriche si prevede che rifampicina riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat e/o tenofovir alafenamide. (Induzione di CYP3A e/o P-gp)</p>	<p>L'associazione di rifampicina e SYMTUZA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>

<p>Rifabutina Rifapentina</p>	<p>In base a considerazioni teoriche si prevede che questi antimicobatterici riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat e/o tenofovir alafenamide. (Induzione di CYP3A e/o P-gp)</p>	<p>La co-somministrazione di SYMTUZA con rifabutina e rifapentina non è raccomandata. Se l'associazione è necessaria, la dose raccomandata di rifabutina è 150 mg 3 volte alla settimana a giorni fissi (ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì). È raccomandato un monitoraggio più stretto delle reazioni avverse associate a rifabutina, che includono neutropenia e uveite, a causa dell'atteso aumento dell'esposizione a rifabutina. Un'ulteriore riduzione del dosaggio di rifabutina non è stata studiata. È necessario considerare che una dose da 150 mg due volte alla settimana può non fornire un'esposizione ottimale a rifabutina, con conseguente rischio di resistenza a rifamicina e fallimento della terapia. Devono essere considerate le linee guida ufficiali sul trattamento della tubercolosi appropriato nei pazienti affetti da HIV.</p> <p>Questa raccomandazione è differente rispetto a darunavir potenziato con ritonavir. Per ulteriori dettagli consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di darunavir.</p>
<p><b>ANTINEOPLASTICI</b></p>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolimus Irinotecano</p>	<p>In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antineoplastici. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con SYMTUZA, con possibile aumento degli eventi avversi abitualmente associati a questi medicinali.</p> <p>L'associazione di uno di questi antineoplastici con SYMTUZA deve essere effettuata con cautela.</p> <p>L'uso concomitante di everolimus o irinotecano con SYMTUZA non è raccomandato.</p>

<b>ANTIPSICOTICI/NEUROLETTICI</b>		
Perfenazina Risperidone Tioridazina	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi neurolettici. (Inibizione di CYP3A, CYP2D6 e/o P-gp)	Si raccomanda il monitoraggio clinico in caso di co-somministrazione di SYMTUZA con perfenazina, risperidone o tioridazina. Si consideri una riduzione della dose del neurolettico in caso di co-somministrazione con SYMTUZA.
Lurasidone Pimozide Quetiapina Sertindolo		L'associazione di lurasidone, pimozide, quetiapina o sertindolo con SYMTUZA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>BETA-BLOCCANTI</b>		
Carvedilolo Metoprololo Timololo	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi beta-bloccanti. (Inibizione di CYP2D6)	Si raccomanda il monitoraggio clinico se SYMTUZA è co-somministrato con questi beta-bloccanti e deve essere considerata una riduzione della dose del beta-bloccante.
<b>CALCIO ANTAGONISTI</b>		
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi calcio antagonisti. (Inibizione di CYP3A)	Quando questi medicinali sono co-somministrati con SYMTUZA si raccomanda il monitoraggio clinico dell'effetto terapeutico e degli eventi avversi.
<b>CORTICOSTEROIDI</b>		
Budesonide Fluticasone	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi corticosteroidi. (Inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione di SYMTUZA con budesonide o fluticasone non è raccomandata, a meno che i potenziali benefici del trattamento non superino i rischi rappresentati dagli effetti indesiderati dei corticosteroidi sistemici.
Prednisone		L'uso concomitante di SYMTUZA può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici da corticosteroidi, quali sindrome di Cushing e soppressione surrenalica. Quando SYMTUZA è co-somministrato con corticosteroidi si raccomanda il monitoraggio clinico.
Desametasone (sistemico)	In base a considerazioni teoriche si prevede che desametasone (sistemico) riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A)	Desametasone sistemico deve essere usato con cautela in associazione con SYMTUZA.

<b>ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ENDOTELINA</b>		
Bosentan	In base a considerazioni teoriche si prevede che bosentan riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A) Si prevede che SYMTUZA aumenti le concentrazioni plasmatiche di bosentan. (Inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione di SYMTUZA con bosentan non è raccomandata.
<b>DERIVATI DELL'ERGOT</b>		
ad es. Diidroergotamina Ergometrina Ergotamina Metilergonovina	In base a considerazioni teoriche DRV/COBI può aumentare l'esposizione ai derivati dell'ergot.	La co-somministrazione di SYMTUZA con i derivati dell'ergot è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA CONTRO IL VIRUS DELL'EPATITE C (HCV)</b>		
<b>Inibitori della proteasi NS3-4A</b>		
Glecaprevir/pibrentasvir	Sulla base di considerazioni teoriche, DRV/COBI potenziato può aumentare l'esposizione a glecaprevir e pibrentasvir. (Inibizione di P-gp, BCRP and/or OATP1B1/3)	Non è raccomandata la co-somministrazione di SYMTUZA potenziato e glecaprevir/pibrentasvir.
Daclatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	In base a considerazioni teoriche, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti.	SYMTUZA e sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir o daclatasvir possono essere utilizzati in concomitanza senza aggiustamenti della dose
<b>Prodotti erboristici</b>		
Erba di S. Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> )	In base a considerazioni teoriche, l'erba di San Giovanni può ridurre sostanzialmente le esposizioni a DRV/COBI (induzione di CYP3A4) e TAF. (Induzione di P-gp)	L'uso concomitante di SYMTUZA con questi medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI</b>		
Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina  Lovastatina Simvastatina	Atorvastatina (10 mg una volta al giorno): atorvastatina AUC ↑ 290% atorvastatina C <sub>max</sub> ↑ 319% atorvastatina C <sub>min</sub> ND  Rosuvastatina (10 mg una volta al giorno): rosuvastatina AUC ↑ 93% rosuvastatina C <sub>max</sub> ↑ 277% rosuvastatina C <sub>min</sub> ND  In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche difluvastatina, pitavastatina, pravastatina, lovastatina e simvastatina. (Inibizione di CYP3A e/o trasporto)	L'uso concomitante di un inibitore dell'HMG Co-A reduttasi con SYMTUZA può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'agente ipolipemizzante, che può causare effetti avversi come la miopatia.  Quando la somministrazione di inibitori dell'HMG Co-A reduttasi e SYMTUZA è necessaria, si raccomanda di iniziare con la dose più bassa e titolare poi la dose fino all'effetto clinico desiderato monitorando contemporaneamente la sicurezza.  L'uso concomitante di SYMTUZA con lovastatina e simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

<b>ALTRI AGENTI CHE MODIFICANO I LIPIDI</b>		
Lomitapide	In base a considerazioni teoriche si prevede che SYMTUZA aumenti l'esposizione a lomitapide quando co-somministrato. (inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3)
<b>ANTAGONISTI DEL RECETTORE H<sub>2</sub></b>		
Cimetidina Famotidina Nizatidina Ranitidina	In base a considerazioni teoriche, non sono attese interazioni meccanicistiche.	SYMTUZA può essere co-somministrato con antagonisti del recettore H <sub>2</sub> senza aggiustamenti della dose.
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus          Everolimus	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi immunosoppressori. (Inibizione di CYP3A) Si prevede che la co-somministrazione di ciclosporina aumenti le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide. (Inibizione di P-gp)	È necessario il monitoraggio terapeutico dell'agente immunosoppressivo in caso di co-somministrazione con SYMTUZA.          L'uso concomitante di everolimus con SYMTUZA non è raccomandato.
<b>BETA-AGONISTI PER VIA INALATORIA</b>		
Salmeterolo	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di salmeterolo. (Inibizione di CYP3A)	L'uso concomitante di salmeterolo con SYMTUZA non è raccomandato. L'associazione può causare un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari da salmeterolo, fra cui allungamento del QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.
<b>ANALGESICI NARCOTICI/TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA OPIOIDI</b>		
Buprenorfina/naloxone	In base a considerazioni teoriche DRV/COBI può aumentare le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina e/o norbuprenorfina.	Possono non essere necessari aggiustamenti della dose per la buprenorfina quando co-somministrata con SYMTUZA, ma è raccomandato un attento monitoraggio clinico per segni di tossicità da narcotici.
Metadone	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di metadone.  Con darunavir potenziato con ritonavir, è stata osservata una lieve riduzione delle concentrazioni plasmatiche di metadone. Per ulteriori dettagli consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di darunavir.	Non è necessario un aggiustamento del dosaggio di metadone quando si inizia la co-somministrazione con SYMTUZA. È raccomandato il monitoraggio clinico dato che la terapia di mantenimento può necessitare di un aggiustamento in alcuni pazienti.
Fentanil Ossicodone Tramadolo	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi analgesici. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A)	Quando SYMTUZA è co-somministrato con questi analgesici si raccomanda il monitoraggio clinico.



<b>CONTRACCETTIVI A BASE DI ESTROGENI</b>		
Drospirenone Etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg una volta al giorno)	drospirenone AUC ↑ 58% drospirenone C <sub>max</sub> ↑ 15% drospirenone C <sub>min</sub> ND	Si raccomandano misure contraccettive alternative o aggiuntive quando i contraccettivi a base di estrogeni sono co-somministrati con SYMTUZA. Le pazienti che usano gli estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere monitorate clinicamente per i segni di carenza di estrogeni. Quando SYMTUZA viene co-somministrato con un prodotto contenente drospirenone, si raccomanda il monitoraggio clinico a causa di una possibile iperkaliemia.
Etinilestradiolo	etinilestradiolo AUC ↓ 30% etinilestradiolo C <sub>max</sub> ↓ 14% etinilestradiolo C <sub>min</sub> ND	
Noretindrone	In base a considerazioni teoriche DRV/COBI può alterare le concentrazioni plasmatiche di noretindrone.	
<b>ANTAGONISTI OPIOIDI</b>		
Naloxegol	Non studiata.	La co-somministrazione di Symtuza e naloxegol è controindicata.
<b>INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)</b>		
Per il trattamento della disfunzione erettile Sildenafil Tadalafil Vardenafil	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi inibitori della PDE-5. (Inibizione di CYP3A)	L'uso concomitante di inibitori di PDE-5 per il trattamento della disfunzione erettile con SYMTUZA deve essere gestito con cautela. Se l'uso concomitante di SYMTUZA con sildenafil, vardenafil o tadalafil è indicato, si raccomanda di utilizzare sildenafil in dose singola non eccedente i 25 mg in 48 ore, vardenafil in dose singola non eccedente i 2,5 mg in 72 ore o tadalafil in dose singola non eccedente i 10 mg in 72 ore.  L'associazione di avanafil e SYMTUZA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Avanafil		
Per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare Sildenafil Tadalafil	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi inibitori della PDE-5. (Inibizione di CYP3A)	Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace di sildenafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare co-somministrato con SYMTUZA. Esiste un aumento potenziale degli eventi avversi associati a sildenafil (inclusi disturbi visivi, ipotensione, erezione prolungata e sincope). Pertanto la co-somministrazione di SYMTUZA con sildenafil quando usato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare è controindicata (vedere paragrafo 4.3).  La co-somministrazione di tadalafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare con SYMTUZA non è raccomandata.

<b>INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA</b>		
Dexlansoprazolo Esomeprazolo Lansoprazolo Omeprazolo Pantoprazolo Rabeprazolo	In base a considerazioni teoriche, non sono attese interazioni meccanicistiche.	SYMTUZA può essere co-somministrato con inibitori della pompa protonica senza aggiustamenti della dose.
<b>SEDATIVI/IPNOTICI</b>		
Buspirone Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterale) Zolpidem	In base a considerazioni teoriche si prevede che DRV/COBI aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi sedativi/ipnotici. (Inibizione di CYP3A)	Si raccomanda il monitoraggio clinico se SYMTUZA è co-somministrato con questi sedativi/ipnotici e deve essere considerata una riduzione della dose dei sedativi/ipnotici.  La co-somministrazione di SYMTUZA con midazolam per via parenterale deve avvenire con cautela.  Se SYMTUZA è co-somministrato con midazolam per via parenterale, deve essere fatto in una Unità di Terapia Intensiva (UTI) o in un ambiente analogo che garantisca un monitoraggio clinico stretto e cure mediche appropriate in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Si deve prendere in considerazione l'aggiustamento della dose di midazolam, soprattutto se viene somministrata più di una singola dose di midazolam.  La co-somministrazione di midazolam orale o triazolam con SYMTUZA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Midazolam (orale) Triazolam		
<b>TRATTAMENTO PER L'EIACULAZIONE PRECOCE</b>		
Dapoxetina	Non studiata.	La co-somministrazione di Symtuza con dapoxetina è controindicata.
<b>FARMACI UROLOGICI</b>		
Fesoterodina Solifenacina	Non studiata.	Usare con cautela. Monitorare per fesoterodina o solifenacina le reazioni avverse, potrebbe essere necessaria la riduzione della dose di fesoterodina o solifenacina.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati sull'uso di darunavir, cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamide, da soli o in combinazione, in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento con darunavir/cobicistat (due dei componenti di Symtuza) durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir (vedere paragrafo 5.2), che può essere associata a un aumentato rischio di fallimento del trattamento e ad un aumentato rischio di trasmissione dell'infezione da HIV al bambino. Pertanto, la terapia con Symtuza non deve essere iniziata durante la gravidanza, e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con Symtuza dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Allattamento

Emtricitabina è escreta nel latte materno. Non è noto se darunavir, cobicistat o tenofovir alafenamide siano escreti nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno dimostrato che darunavir, cobicistat e tenofovir sono escreti nel latte.

A causa della potenziale trasmissione dell'HIV e di potenziali reazioni avverse nei lattanti, è necessario informare le madri di non allattare al seno se stanno assumendo SYMTUZA.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di darunavir, cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamide sulla fertilità nell'uomo. Negli animali non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Sulla base degli studi negli animali non ci si aspettano effetti sulla riproduzione o sulla fertilità con SYMTUZA.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

I pazienti devono essere informati che possono verificarsi capogiri durante il trattamento con SYMTUZA (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di SYMTUZA è basato sui dati di uno studio di fase 2 randomizzato, in doppio cieco, comparativo, GS-US-299-0102 (N= 103 con darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide [D/C/F/TAF]), i dati di 2 studi di fase 3 noti come TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N= 362 con D/C/F/TAF) e TMC114IFD3013 (EMERALD, N= 763 con D/C/F/TAF), e su tutti i dati degli studi clinici e post-marketing disponibili sui suoi componenti. Poiché SYMTUZA contiene darunavir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide, si prevedono le reazioni avverse associate a ciascuno dei singoli componenti.

Le reazioni avverse più frequenti (>5%) segnalate in pazienti naïve al trattamento nello studio di fase 2 (GS-US-299-0102) e di fase 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analisi della Settimana 96) sono state diarrea (22,6%), cefalea (13,1%), eruzione cutanea (12,7%), nausea (9,7%), affaticamento (8,0%) e dolore addominale (5,8%).

Le reazioni avverse più frequenti (>5%) segnalate in pazienti trattati e virologicamente soppressi (studio EMERALD TMC114IFD3013, analisi della Settimana 96) sono state diarrea (10,5%), cefalea (10,4%), artralgia (7,7%), dolore addominale (7,5%), affaticamento (5,9%) ed eruzione cutanea (5,1%).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e per categoria di frequenza nella Tabella 2. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 2**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
comune	anemia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
comune	ipersensibilità (a farmaci)
non comune	sindrome infiammatoria da immunoricostruzione
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
comune	diabete mellito, anoressia, ipercolesterolemia, aumento delle lipoproteine a bassa densità, ipertrigliceridemia, iperlipidemia dislipidemia
non comune	iperglicemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
comune	sogni anormali
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
molto comune	cefalea
comune	capogiro
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
molto comune	diarrea
comune	vomito, nausea, dolore addominale, distensione dell'addome, dispepsia, flatulenza
non comune	pancreatite acuta, enzimi pancreatici aumentati
<i>Patologie epatobiliari</i>	
comune	enzimi epatici aumentati
non comune	epatite acuta <sup>a</sup> , epatite citolitica <sup>a</sup>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
molto comune	eruzione cutanea (di tipo maculare, maculo-papulare, papulare, eritematosa, generalizzata, esantema pruriginoso e dermatite allergica)
comune	prurito, orticaria
non comune	angioedema
raro	reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici <sup>a</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>a</sup>
non nota	necrolisi epidermica tossica <sup>a</sup> , pustolosi esantematica acuta generalizzata <sup>a</sup>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
comune	artralgia, mialgia
non comune	osteonecrosi
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
non comune	ginecomastia <sup>a</sup>
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
comune	astenia, stanchezza

<i>Esami diagnostici</i>	
comune	creatinina ematica aumentata

<sup>a</sup> Altre reazioni avverse al farmaco osservate esclusivamente con darunavir/ritonavir in altre sperimentazioni e nell'esperienza post-marketing

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Eruzione cutanea*

L'eruzione cutanea è una reazione avversa al farmaco comune nei pazienti trattati con darunavir. L'eruzione cutanea è stata per lo più da lieve a moderata, spesso sviluppatasi durante le prime quattro settimane di trattamento e risoltasi pur continuando la terapia (vedere paragrafo 4.4). Nelle sperimentazioni di fase 2/3 in pazienti naïve al trattamento, il 12,7% (59/465) dei pazienti che riceveva Symtuza ha manifestato eruzione cutanea (la maggior parte di grado 1), l'1,5% (7/465) dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa dell'eruzione cutanea, uno dei quali per eruzione cutanea e ipersensibilità. Nella sperimentazione di fase 3 in pazienti trattati e virologicamente soppressi (studio EMERALD TMC114IFD3013), il 5,1% (39/763) dei pazienti che ricevevano Symtuza ha manifestato eruzione cutanea (la maggior parte di grado 1), nessuno ha interrotto il trattamento a causa dell'eruzione cutanea.

##### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio di Fase 3 di SYMTUZA in pazienti naïve al trattamento, sono stati osservati aumenti rispetto al basale dei parametri lipidici a digiuno colesterolo totale, colesterolo HDL, LDL diretto e trigliceridi alla Settimana 48 e 96 (vedere Tabella 3). Gli aumenti mediani rispetto al basale sono stati maggiori nel gruppo D/C/F/TAF rispetto al gruppo DRV/cobicistat (COBI)+F/tenofovir disoproxil fumarato (TDF) alla Settimana 48.

**Tabella 3**

Parametro lipidico	Mediana al basale	Aumento medianodal basale alla		
		Settimana 48 D/C/F/TAF	Settimana 48 D/C + F/TDF	Settimana 96* D/C/F/TAF
Colesterolo totale (mmol/L)	4,22	0,74	0,27	0,88
Colesterolo LDL (mmol/L)	2,49	0,45	0,13	0,56
Colesterolo HDL (mmol/L)	1,08	0,12	0,04	0,13
Trigliceridi (mmol/L)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 per tutti e 4 i parametri lipidici nel confronto di D/C/F/TAF versus D/C + F/TDF alla Settimana 48

\* Dati di comparazione non disponibili dopo la Settimana 48

##### *Anomalie muscoloscheletriche*

Aumento della creatinfosfochinasi (CPK), mialgia, miosite e raramente rabdomiolisi sono stati riportati con l'impiego degli inibitori della proteasi dell'HIV, in particolare in associazione agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI).

##### *Osteonecrosi*

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente riconosciuti, con malattia da HIV in stadio avanzato o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

##### *Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione*

Nei pazienti HIV-positivi con immunodeficienza severa al momento della CART è possibile che insorga una reazione infiammatoria contro infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono state segnalate anche patologie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### *Sanguinamento in pazienti emofilici*

Sono stati segnalati casi di aumento del sanguinamento spontaneo in pazienti emofilici trattati con gli inibitori della proteasi antiretrovirale (vedere paragrafo 4.4).

### *Riduzione della clearance stimata della creatinina*

Cobicistat aumenta la creatinina sierica a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina, senza compromettere la funzione glomerulare renale valutata, per esempio, utilizzando la Cistatina C (Cist C) come marcatore della filtrazione.

Nello studio di Fase 3 di SYMTUZA in pazienti naïve al trattamento, aumenti della creatinina sierica e riduzioni dell'eGFR<sub>CG</sub> si sono verificati alla prima valutazione durante il trattamento (Settimana 2), rimanendo stabili per 96 settimane. Alla Settimana 48, le variazioni rispetto al basale sono risultate minori per D/C/F/TAF rispetto a D/C+F/TDF. La mediana della variazione dell'eGFR<sub>CG</sub> è stata di -5,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per D/C/F/TAF e -12,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (p<0,001). Utilizzando Cist C come marcatore della filtrazione, la mediana delle variazioni nella velocità di filtrazione glomerulare stimata, calcolata con la formula CKD-EPI (eGFR<sub>CKD-EPI Cist C</sub>), è risultata pari rispettivamente a 4,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e 1,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (p<0,001). Alla Settimana 96, la mediana della variazione dell'eGFR<sub>CG</sub> è stata di -5,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per D/C/F/TAF. Utilizzando Cist C come marcatore della filtrazione, la mediana delle variazioni nella velocità di filtrazione glomerulare stimata, calcolata con la formula CKD-EPI (eGFR<sub>CKD-EPI Cist C</sub>) (N = 22), è risultata pari a +4,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> con D/C/F/TAF.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza di SYMTUZA nei pazienti pediatrici non è stata esaminata. Tuttavia, la sicurezza dei componenti di SYMTUZA è stata valutata nello studio clinico TMC114-C230 (N = 12) per darunavir con ritonavir e in GS-US-292-0106 (N = 50) per una combinazione a dose fissa contenente elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide. I dati provenienti da questi studi hanno evidenziato che il profilo di sicurezza complessivo dei componenti di SYMTUZA nei pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e < 18 anni e con peso di almeno 40 kg è simile a quello osservato nella popolazione adulta (vedere paragrafo 5.1).

### Altre popolazioni speciali

#### *Pazienti co-infetti da virus dell'epatite B e/o epatite C*

Le informazioni disponibili sull'uso dei componenti di SYMTUZA in pazienti co-infetti da virus dell'epatite B e/o C sono limitate.

Dei 1.968 pazienti precedentemente trattati che hanno ricevuto darunavir in associazione a ritonavir 600/100 mg due volte al giorno, 236 pazienti erano co-infetti da epatite B o C. I pazienti co-infetti avevano maggiori probabilità di presentare livelli aumentati di transaminasi epatiche al basale e derivanti dal trattamento rispetto ai pazienti senza epatite virale cronica. La sicurezza di emtricitabina e tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa, è stata valutata in uno studio clinico in aperto (GS-US-292-1249) su circa 70 pazienti con co-infezione da HIV/HBV, in trattamento contro l'HIV. In base a questa esperienza limitata, il profilo di sicurezza di emtricitabina/tenofovir alafenamide nei pazienti con co-infezione da HIV/HBV sembra essere simile a quello dei pazienti con monoinfezione da HIV-1 (vedere paragrafo 4.4).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

I casi di sovradosaggio acuto nell'uomo con SYMTUZA sono limitati.

In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il paziente per rilevare eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8).

Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio da SYMTUZA. Il trattamento di un sovradosaggio di SYMTUZA consiste in misure di supporto generali, comprendenti il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente.

Poiché darunavir e cobicistat sono fortemente legati alle proteine plasmatiche, è improbabile che l'emodialisi o la dialisi peritoneale siano utili per una loro significativa rimozione. L'emtricitabina può essere rimossa con l'emodialisi, che consente di eliminare approssimativamente il 30% della dose di emtricitabina in una seduta di dialisi di 3 ore che inizi entro 1,5 ore dopo la somministrazione di emtricitabina. Tenofovir è rimosso efficacemente con l'emodialisi, con un coefficiente di estrazione del 54% circa. Non è noto se emtricitabina o tenofovir possano essere eliminati per dialisi peritoneale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, combinazioni, codice ATC: J05AR22

#### Meccanismo d'azione

Darunavir è un inibitore della dimerizzazione e dell'attività catalitica della proteasi dell'HIV-1 ( $K_D$  di  $4,5 \times 10^{-12}M$ ). Inibisce selettivamente il clivaggio delle poliproteine Gag-Pol codificate dall'HIV nelle cellule infettate dal virus, prevenendo in questo modo la formazione di particelle virali mature infettive.

Cobicistat è un inibitore basato sul meccanismo del citocromo P450 della sottofamiglia CYP3A. L'inibizione del metabolismo mediato da CYP3A da parte di cobicistat aumenta l'esposizione sistemica dei substrati di CYP3A, come darunavir, la cui biodisponibilità è limitata e l'emivita è breve a causa del metabolismo CYP3A-dipendente.

L'emtricitabina è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI) e un analogo nucleosidico della 2'-deossicitidina. L'emtricitabina è fosforilata dagli enzimi cellulari per formare emtricitabina trifosfato. L'emtricitabina trifosfato inibisce la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nel DNA virale da parte della trascrittasi inversa (RT) dell'HIV e la conseguente interruzione della catena del DNA.

Tenofovir alafenamide è un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (NtRTI) e un profarmaco fosfonoamidato di tenofovir (analogo della 2'-deossiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamide è in grado di permeare nelle cellule e, grazie a una maggiore stabilità nel plasma e all'attivazione intracellulare dopo idrolisi da parte della catepsina A, tenofovir alafenamide è più efficace di tenofovir disoproxil nel concentrare tenofovir nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) (inclusi i linfociti e altre cellule target dell'HIV) e nei macrofagi. Tenofovir intracellulare è successivamente fosforilato al metabolita farmacologicamente attivo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inibisce la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nel DNA virale da parte della RT dell'HIV e la conseguente interruzione della catena del DNA.

#### Attività antivirale *in vitro*

Darunavir, emtricitabina e tenofovir alafenamide hanno evidenziato effetti antivirali da additivi a sinergici in studi di combinazione a due farmaci in colture cellulari.

Darunavir evidenzia un'attività contro i ceppi di laboratorio e gli isolati clinici di HIV-1 e i ceppi di laboratorio di HIV-2 nelle linee cellulari T con infezione acuta, nelle PBMC umane e nei monociti/macrofagi umani con valori mediani di  $EC_{50}$  che variano da 1,2 a 8,5 nM (da 0,7 a

5,0 ng/mL). Darunavir dimostra di possedere un'attività antivirale *in vitro* contro un ampio spettro di isolati primari di HIV-1 gruppo M (A, B, C, D, E, F, G) e gruppo O con valori di EC<sub>50</sub> che variano da < 0,1 a 4,3 nM. Questi valori di EC<sub>50</sub> sono ben al di sotto del 50% del range di concentrazione della tossicità cellulare che va da 87 µM a > 100 µM.

Cobicistat non ha attività antivirale rilevabile nei confronti di HIV-1 e non antagonizza l'effetto antivirale di darunavir, emtricitabina o tenofovir.

L'attività antivirale di emtricitabina nei confronti degli isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, nella linea cellulare MAGI-CCR5 e nelle PBMC. I valori di EC<sub>50</sub> per emtricitabina sono stati compresi nell'intervallo 0,0013-0,64 µM. Emtricitabina ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei cladi A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di EC<sub>50</sub> compresi tra 0,007 e 0,075 µM) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di EC<sub>50</sub> compresi tra 0,007 e 1,5 µM).

L'attività antivirale di tenofovir alafenamide nei confronti degli isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 di sottotipo B è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, nelle PBMC, in monociti/macrofagi primari e in linfociti T CD4+. I valori di EC<sub>50</sub> per tenofovir alafenamide sono stati compresi nell'intervallo 2,0-14,7 nM. Tenofovir alafenamide ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti di tutti i gruppi (M, N e O), compresi i sottotipi A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di EC<sub>50</sub> compresi tra 0,10 e 12,0 nM) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di EC<sub>50</sub> compresi tra 0,91 e 2,63 nM).

### Resistenza

La selezione *in vitro* dei virus resistenti a darunavir derivanti dal ceppo HIV-1 wild type è risultata lunga nel tempo (> 3 anni). I virus selezionati non sono stati in grado di crescere in presenza di concentrazioni di darunavir superiori a 400 nM. I virus selezionati in queste condizioni e che mostravano un calo della suscettibilità a darunavir (range: 23-50 volte), ospitavano da 2 a 4 sostituzioni di amminoacidi nel gene della proteasi. Il calo della suscettibilità a darunavir dei virus emergenti dall'esperimento di selezione non può essere spiegato dall'emergenza di queste mutazioni della proteasi.

*In vivo*, le mutazioni associate a resistenza a darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V e L89V) nella proteasi dell'HIV-1 sono state derivate dai dati delle sperimentazioni cliniche relative a pazienti trattati con ART che avevano già tutti ricevuto in precedenza inibitori della proteasi.

La ridotta suscettibilità a emtricitabina è associata alle mutazioni M184V/I nella RT dell'HIV-1.

Gli isolati HIV-1 con ridotta suscettibilità a tenofovir alafenamide presentano una mutazione K65R nella RT dell'HIV-1; inoltre, è stata transitoriamente osservata una mutazione K70E nella RT dell'HIV-1. Gli isolati HIV-1 con la mutazione K65R presentano una ridotta suscettibilità di basso livello ad abacavir, emtricitabina, tenofovir e lamivudina.

### *Resistenza emergente nei pazienti con infezione da HIV-1 naïve al trattamento e virologicamente soppressi*

Nell'arco delle 96 settimane di trattamento negli studi di Fase 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) in pazienti naïve al trattamento e TMC114IFD3013 (EMERALD) in pazienti virologicamente soppressi precedentemente trattati, è stata eseguita un'analisi di resistenza su campioni da pazienti che avevano manifestato un fallimento virologico definito dal protocollo (PDVF) e che avevano ≥400 copie/mL di HIV-1 RNA al momento del fallimento o in momenti temporali successivi. La resistenza emergente nei gruppi Symtuza è mostrata nella Tabella 4. Non sono state osservate mutazioni associate a resistenza a DRV, primarie ai PI o a TDF/TAF.



**Tabella 4: Resistenza emergente nelle sperimentazioni AMBER ed EMERALD (Settimana 96)**

Studio	Gruppo di trattamento	N. soggetti	Soggetti con PDVF, n (%)	Soggetti con PDVF valutati per la resistenza n (%)	Soggetti con $\geq 1$ RAM emergente, n (%)		
					Proteasi PI/DRV primarie	TDF/TAF	Trascrittasi inversa FTC
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>Totale Fase 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> Alla Settimana 36 è stata osservata M184M/I/V, che conferisce resistenza a FTC. Questo soggetto presentava una mutazione K103N allo screening, indicando una resistenza trasmessa agli NNRTI.

DRV = darunavir; FTC = emtricitabina; PDVF = fallimento virologico definito dal protocollo; PI = inibitore della proteasi; RAM = mutazione associata a resistenza; TDF = tenofovir disoproxil fumarato; TAF = tenofovir alafenamide

#### *Resistenza crociata in pazienti affetti da HIV-1 naïve al trattamento e virologicamente soppressi*

Il virus resistente a emtricitabina con la mutazione M184M/I/V ha presentato resistenza crociata a lamivudina, ma ha mantenuto la sensibilità ad abacavir, stavudina, tenofovir e zidovudina.

#### Dati clinici

##### Pazienti naïve al trattamento per HIV-1

Nello studio in doppio cieco di Fase 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER), i pazienti naïve al trattamento sono stati randomizzati a ricevere Symtuza (N=362) o una combinazione a dose fissa di darunavir e cobicistat e una combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato (F/TDF) (N=363) una volta al giorno. La risposta virologica è stata definita come HIV-RNA <50 copie/mL utilizzando l'analisi snapshot (vedere Tabella 5).

In totale 725 pazienti avevano un'età mediana di 34 anni (intervallo da 18 a 71 anni), l'88,3% era costituito da uomini, l'83,2% da bianchi, l'11,1% da neri, l'1,5% da asiatici. Il valore medio al basale di HIV-RNA plasmatico e la mediana della conta cellulare di CD4+ al basale erano pari, rispettivamente, a 4,48 log<sub>10</sub> copie/mL (DS = 0,61) e 453 x 10<sup>6</sup> cellule/L (intervallo 38 – 1.456 x 10<sup>6</sup> cellule/L).

**Tabella 5: Risposta virologica nello studio AMBER alla Settimana 48 e 96 (analisi FDA snapshot)**

	Settimana 48		Settimana 96*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
<b>Risposta virologica, %</b>			
<b>HIV-1 RNA &lt;50 copie/mL</b>	91,4%	88,4%	85,1%
Differenza tra i trattamenti <sup>a</sup>	2,7 (IC al 95%: -1,6; 7,1)		-
<b>Fallimento virologico<sup>b</sup></b>	4,4%	3,3%	5,5%
HIV-1 RNA $\geq 50$ copie/mL	2,5%	2,5%	1,7%
Fallimento virologico che ha portato a interruzione	0,3% <sup>d</sup>	0	1,4% <sup>d</sup>
Interruzione del farmaco sperimentale a causa di altri motivi e ultimo valore HIV-1 RNA disponibile $\geq 50$ copie/mL	1,7%	0,8%	2,5%
<b>Nessun dato virologico<sup>c</sup></b>	4,1%	8,3%	9,4%
Motivi		4,4%	
Sperimentazione interrotta a causa di evento avverso o decesso	2,2%	2,5%	2,2%

Interruzione del farmaco sperimentale a causa di altri motivi e ultimo HIV-1 RNA disponibile <50 copie/mL	1,1%	1.4%	5,8%
Dati mancanti durante la finestra temporale, ma presenti nella sperimentazione	0,8%		1,4%
<b>Risposta virologica (HIV-1-RNA &lt;50 copie/mL; analisi FDA snapshot) per sottogruppo, n/N (%)</b>			
<b>Età</b>			
<50 anni	299/326 (91,7%)	293/331 (88.5%)	276/326 (84,7%)
≥50 anni	32/36 (88,9%)	28/32 (87.5%)	32/36 (88,9%)
<b>Sesso</b>			
Maschi	292/318 (91,8%)	289/322 (89.8%)	270/318 (84,9%)
Femmine	39/44 (88,6%)	32/41 (78.0%)	38/44 (86,4%)
<b>Etnia</b>			
Nero	34/40 (85,0%)	34/40 (85.0%)	28/40 (70,0%)
Non nero	281/305 (92,1%)	275/309 (89.0%)	266/305 (87,2%)
<b>Carica virale al basale</b>			
≤100.000 copie/mL	278/303 (91,7%)	265/293 (90.4%)	260/303 (85,8%)
>100.000 copie/mL	53/59 (89,8%)	56/70 (80.0%)	48/59 (81,4%)
<b>Conta delle cellule CD4+</b>			
<200 cellule/mm <sup>3</sup>	16/22 (72,7%)	25/29 (86.2%)	16/22 (72,7%)
≥200 cellule/mm <sup>3</sup>	315/340 (92,6%)	296/334 (88.6%)	292/340 (85,9%)
<b>Variazione media della conta delle cellule CD4+ rispetto al basale</b>	188,7	173.8	228,8

<sup>a</sup> Sulla base dell'analisi MH aggiustata in base alla stratificazione, dove i fattori di stratificazione sono i livelli di HIV-1 RNA (≤100.000 o > 100.000 copie/mL) e la conta delle cellule CD4+ (<200 o ≥200 cellule/μL).

<sup>b</sup> Soggetti inclusi che avevano HIV-1 RNA ≥50 copie/mL nella finestra della Settimana 48/96; soggetti che hanno interrotto anticipatamente a causa di mancanza o perdita di efficacia secondo la valutazione dello sperimentatore; soggetti che hanno interrotto per motivi diversi da evento avverso (EA), decesso o mancanza o perdita di efficacia e che al momento dell'interruzione avevano un valore di HIV-1 RNA ≥50 copie/mL.

<sup>c</sup> Finestra della Settimana 48: Giorno 295 – Giorno 378; finestra della Settimana 96: Giorno 631 – Giorno 714

<sup>d</sup> Cinque soggetti hanno interrotto lo studio per motivi di efficacia secondo la valutazione dello sperimentatore (decisione del medico), di cui 3 avevano un ultimo valore di HIV-1 RNA durante il trattamento <50 copie/mL.

\* Dati di comparazione non disponibili dopo la Settimana 48

### *Modifiche nella misurazione della densità minerale ossea*

Nello studio di Fase 3 TMC114FD2HTX3001 su pazienti naïve al trattamento, Symtuza è stato associato con nessuna o con riduzioni della densità minerale ossea minori (*bone mineral density*, BMD) rispetto a DRV/COBI+F/TDF secondo le misurazioni effettuate con l'analisi DXA dell'anca (variazione percentuale della media dei minimi quadrati: 0,17% rispetto a -2,69%, p<0,001) e del rachide lombare (variazione percentuale della media dei minimi quadrati: -0,68% rispetto a -2,38%, p=0,004) dopo 48 settimane di trattamento. Dopo 96 settimane di trattamento con Symtuza, la variazione percentuale (IC al 95%) dal basale della BMD nella regione dell'anca e della colonna vertebrale era rispettivamente: -0,26 (-0,96; 0,45)% e -0,93 (-1,82; -0,05)%.

### *Variazioni nella misurazione della funzionalità renale*

Negli studi su pazienti naïve al trattamento, Symtuza è risultato associato ad un impatto minore sulla velocità di filtrazione glomerulare stimata secondo il metodo Cockcroft-Gault rispetto al gruppo di controllo (DRV/COBI+F/TDF).

### Pazienti con esperienza di trattamento per HIV-1

La sperimentazione di Fase 3 TMC114IFD3013 (EMERALD) ha valutato l'efficacia di Symtuza in pazienti con infezione di HIV-1 virologicamente soppressi (HIV-1-RNA inferiore a 50 copie/mL). I pazienti erano virologicamente soppressi da almeno 2 mesi e non avevano evidenziato più di una volta un aumento della carica virale al di sopra di 50 copie/mL di HIV-1-RNA nell'anno precedente all'arruolamento. I pazienti erano idonei a entrare nello studio se avevano avuto un precedente fallimento di un qualsiasi regime ARV privo di darunavir. I pazienti non avevano storia di fallimento

virologico con regimi a base di darunavir e, se erano disponibili i genotipi storici, evidenziavano assenza di RAM a darunavir. I pazienti seguivano un regime ARV stabile (da almeno 6 mesi) composto da un inibitore della proteasi potenziato [darunavir una volta al giorno o atazanavir (entrambi potenziati con ritonavir o cobicistat), oppure lopinavir con ritonavir] in combinazione con emtricitabina e TDF. I pazienti sono passati a Symtuza (N=763) oppure hanno continuato con il loro regime terapeutico (N=378) (randomizzati 2:1).

I pazienti avevano un'età mediana di 46 anni (intervallo 19-78 anni), l'82% erano maschi, il 75,5% bianchi, il 20,9% neri e il 2,3% asiatici. La conta mediana al basale delle cellule CD4+ era pari a  $628 \times 10^6$  cellule/mm<sup>3</sup> (intervallo da 111 a  $1921 \times 10^6$  cellule/mm<sup>3</sup>). La risposta virologica alla Settimana 48 e 96 nello studio EMERALD è riportata nella Tabella 6.

<b>Tabella 6: Risposta virologica alla Settimana 48 e 96 nello studio EMERALD</b>			
	<b>Settimana 48</b>		<b>Settimana 96*</b>
	<b>Symtuza N = 763</b>	<b>bPI+F/TDF N = 378</b>	<b>Symtuza N = 763</b>
<b>Rebound virologico cumulativo definito dal protocollo<sup>a</sup>, %</b>			
Tasso di rebound definito dal protocollo	2,5%	2,1%	3,1%
(IC al 95%) <sup>b</sup>	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Differenza nelle proporzioni	0,4 (IC al 95%: -1,5; 2,2)		-
<b>Efficacia misurata dall'analisi FDA snapshot</b>			
HIV-1 RNA <50 copie/mL	94,9%	93,7%	90,7%
<b>Fallimento virologico<sup>c</sup></b>	<b>0,8%</b>	<b>0,5%</b>	<b>1,2%</b>
Differenza tra i trattamenti <sup>d</sup>	0,3 (IC al 95%: -0,7; 1,2)		-
HIV-1 RNA ≥50 copie/mL	0,5%	0,5%	0,7% <sup>f</sup>
Fallimento virologico – che ha portato all'interruzione	0	0	0
Fallimento virologico – interruzione dovuta a un altro motivo e ultimo HIV-1 RNA disponibile ≥50 copie/mL	0,3%	0	0,5%
<b>Nessun dato virologico<sup>e</sup></b>	<b>4,3%</b>	<b>5,8%</b>	<b>8,1%</b>
<b>Motivi</b>			
Sperimentazione interrotta a causa di evento avverso o decesso	1,4%	1,1%	2,4%
Sperimentazione interrotta per altri motivi	2,5%	4,2%	5,0%
Dati mancanti durante la finestra temporale <sup>b</sup> ma all'interno della sperimentazione	0,4%	0,5%	0,8%
<b>Rebound virologico cumulativo definito dal protocollo per sottogruppo, %</b>			
<b>Età</b>			
<50 anni	13/507 (2,6%)	7/252 (2,8%)	18/507 (3,6%)
≥50 anni	6/256 (2,3%)	1/126 (0,8%)	6/256 (2,3%)
<b>Sesso</b>			
Maschi	14/623 (2,2%)	7/313 (2,2%)	20/623 (3,2%)
Femmine	5/140 (3,6%)	1/65 (1,5%)	4/140 (2,9%)
<b>Etnia</b>			
Nero	6/155 (3,9%)	1/82 (1,2%)	7/155 (4,5%)
Non nero	13/597 (2,2%)	7/293 (2,4%)	17/597 (2,8%)
<b>Fallimento ARV precedente</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>a</sup> 2 misurazioni di HIV-1 RNA consecutive ≥ 50 copie/mL, oppure, singola misurazione di HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL a partire da basale (incluso), in caso di interruzione precoce, o alla settimana 48/96 per qualsiasi motivo,

<sup>b</sup> IC al 95% di Clopper-Pearson esatto a due code

<sup>c</sup> Inclusi i soggetti che avevano HIV-RNA ≥50 copie/mL nella finestra della Settimana 48/96; soggetti che hanno interrotto precocemente a causa di mancanza o perdita di efficacia secondo la valutazione dello sperimentatore; soggetti che hanno interrotto per motivi diversi da un evento avverso (EA), dal decesso o dalla mancanza o perdita di efficacia e che al momento dell'interruzione avevano un valore di HIV-RNA ≥ 50 copie/mL.

<sup>d</sup> Sulla base dell'analisi MH aggiustata per bPI allo screening (ATV con rtv o COBI, DRV con rtv o COBI, LPV con rtv)

<sup>e</sup> Finestra della Settimana 48: Giorno 295 – Giorno 378; finestra della Settimana 96: Giorno 631 – Giorno 714

<sup>f</sup> Sono stati osservati i seguenti valori di carica virale per questi soggetti alla Settimana 96: 54 copie/mL, 78 copie/mL, 111 copie/mL, 152 copie/mL e 210 copie/mL.

\* Dati di comparazione non disponibili dopo la Settimana 48

### Popolazione pediatrica

L'uso di SYMTUZA in pazienti adolescenti naïve alla ART di età compresa tra 12 e < 18 anni e peso corporeo di almeno 40 kg è supportato da due studi su pazienti pediatriche con infezione da HIV-1 (TMC114-C230 e GS-US-292-0106). Per maggiori dettagli, fare riferimento alle informazioni di prescrizione di darunavir ed emtricitabina/tenofovir alafenamide.

Uno studio in aperto di Fase 2 (TMC114-C230) è stato condotto per valutare la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di darunavir associato a basse dosi di ritonavir in 12 pazienti pediatriche naïve al trattamento con ART, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni e peso corporeo di almeno 40 kg, affetti da HIV-1. Questi pazienti hanno ricevuto darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in associazione con altri farmaci antiretrovirali. La risposta virologica è stata definita come diminuzione dei livelli plasmatici della carica virale di HIV-1 RNA di almeno 1,0 log<sub>10</sub> rispetto al basale (vedere Tabella 7).

**Tabella 7: Risposta virologica in adolescenti naïve al trattamento con ART alla Settimana 48 (algoritmo TLOVR)**

TMC114-C230	
Risultati alla Settimana 48	Darunavir/ritonavir (N = 12)
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Variazione mediana della percentuale di CD4+ rispetto al basale	14
Variazione media della conta di cellule CD4+ rispetto al basale <sup>b</sup>	221
diminuzione ≥ 1,0 log <sub>10</sub> della carica virale plasmatica rispetto al basale	100%

<sup>a</sup> Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR.

<sup>b</sup> Imputazione non-completati uguale fallimento: i pazienti che hanno interrotto il trattamento prematuramente sono stati imputati come variazione uguale a 0.

Nello studio GS-US-292-0106, l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir alafenamide sono state valutate in uno studio in aperto nel quale 50 adolescenti infetti da HIV-1 naïve al trattamento hanno ricevuto emtricitabina e tenofovir alafenamide (10 mg) somministrati con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa in associazione a dose fissa. I pazienti avevano un'età mediana di 15 anni (range: 12-17) ed erano per il 56% di sesso femminile, per il 12% asiatici e per l'88% neri. Al basale, il livello mediano di HIV-1 RNA plasmatico era di 4,7 log<sub>10</sub> copie/mL, la mediana della conta di cellule CD4+ di 456 cellule/mm<sup>3</sup> (range: 95-1.110) e la mediana della % dei CD4+ era del 23% (range: 7-45%). Complessivamente, il 22% aveva un valore di HIV-1 RNA plasmatico al basale > 100.000 copie/mL. A 48 settimane, il 92% (46/50) ha raggiunto un HIV-1 RNA < 50 copie/mL, similmente alle percentuali di risposta riscontrate in studi condotti con adulti infetti da HIV-1 naïve al trattamento. L'aumento medio dal basale della conta delle cellule CD4+ alla Settimana 48 è stato di 224 cellule/mm<sup>3</sup>. Nessuna resistenza emergente a E/C/F/TAF (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide) è stata rilevata fino alla Settimana 48.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con SYMTUZA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La biodisponibilità di tutti i componenti di SYMTUZA è risultata paragonabile a quella di darunavir 800 mg, cobicistat 150 mg ed emtricitabina/tenofovir alafenamide 200/10 mg co-somministrati come

formulazioni separate; la bioequivalenza è stata determinata in seguito alla somministrazione di dosi singole a stomaco pieno in soggetti sani (N = 96).

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di una dose singola da 600 mg del solo darunavir è stata di circa il 37%, aumentando approssimativamente all'82% in presenza di una dose di ritonavir da 100 mg due volte al giorno. La biodisponibilità assoluta di emtricitabina da 200 mg in capsule era del 93%.

Tutti i componenti sono stati assorbiti rapidamente in seguito alla somministrazione orale di SYMTUZA in soggetti sani. Le concentrazioni plasmatiche massime di darunavir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide sono state raggiunte rispettivamente a 4,00, 4,00, 2,00 e 1,50 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità dei componenti di Symtuza non è stata influenzata quando somministrata per via orale come compressa divisa rispetto a quando la compressa viene deglutita intera.

L'esposizione a darunavir e cobicistat somministrati come SYMTUZA è stata del 30-45% inferiore e del 16-29% inferiore, rispettivamente, con la somministrazione a digiuno e a stomaco pieno. Per emtricitabina, la  $C_{max}$  è stata di 1,26 volte più alta a digiuno, mentre la AUC è stata paragonabile a stomaco pieno e a digiuno. Per tenofovir alafenamide, la  $C_{max}$  è stata di 1,82 volte più alta a digiuno, mentre la AUC è stata del 20% più bassa a digiuno rispetto che a stomaco pieno. Le compresse di SYMTUZA devono essere assunte con il cibo. Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a SYMTUZA.

### Distribuzione

#### *Darunavir*

Darunavir è legato per circa il 95% alle proteine plasmatiche. Darunavir si lega principalmente all' $\alpha_1$ -glicoproteina acida plasmatica.

Dopo somministrazione per via endovenosa, il volume di distribuzione del solo darunavir era di  $88,1 \pm 59,0$  L (media  $\pm$  SD), aumentato a  $131 \pm 49,9$  L (media  $\pm$  SD) in presenza di ritonavir 100 mg due volte al giorno.

#### *Cobicistat*

Cobicistat si lega per il 97-98% alle proteine plasmatiche umane ed il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del medicinale è stato di circa 2.

#### *Emtricitabina*

*In vitro*, il legame di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane è stato  $< 4\%$  e indipendente dalla concentrazione nell'intervallo 0,02-200  $\mu\text{g/mL}$ . Al picco di concentrazione plasmatica, il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del medicinale è stato di circa 1,0 e il rapporto medio tra concentrazione spermatica e plasmatica del medicinale è stato di circa 4,0.

#### *Tenofovir alafenamide*

*In vitro*, il legame di tenofovir alle proteine plasmatiche umane è  $< 0,7\%$  e indipendente dalla concentrazione nell'intervallo 0,01-25  $\mu\text{g/mL}$ . *Ex vivo*, il legame di tenofovir alafenamide alle proteine plasmatiche umane in campioni prelevati durante gli studi clinici è stato approssimativamente dell'80%.

### Biotrasformazione

#### *Darunavir*

Gli esperimenti *in vitro* condotti sui microsomi epatici umani (HLM) indicano che darunavir è principalmente sottoposto a un metabolismo ossidativo. Darunavir è ampiamente metabolizzato dal sistema epatico CYP e quasi esclusivamente dall'isoenzima CYP3A4. Una sperimentazione con [ $^{14}\text{C}$ ]-darunavir in volontari sani ha dimostrato che la maggior parte della radioattività nel plasma dopo una

singola dose di darunavir con ritonavir da 400/100 mg era dovuta al principio attivo originale. Sono stati identificati almeno 3 metaboliti ossidativi di darunavir nell'uomo; tutti hanno evidenziato un'attività di almeno 10 volte inferiore all'attività di darunavir contro l'HIV wild-type.

#### *Cobicistat*

Cobicistat è metabolizzato tramite ossidazione mediata da CYP3A (via principale) e CYP2D6 (via secondaria) e non è soggetto a glucuronidazione. Dopo somministrazione orale di [<sup>14</sup>C]-cobicistat, il 99% della radioattività circolante nel plasma è dovuta a cobicistat in forma immodificata. Nelle urine e nelle feci si osservano livelli bassi di metaboliti, che non contribuiscono all'attività inibitoria di cobicistat su CYP3A.

#### *Emtricitabina*

Gli studi *in vitro* indicano che emtricitabina non è un inibitore degli enzimi CYP umani. Dopo somministrazione di [<sup>14</sup>C]-emtricitabina, l'intera dose di emtricitabina è stata recuperata nelle urine (circa l'86%) e nelle feci (circa il 14%). Il tredici per cento della dose è stato recuperato nelle urine in forma di tre presunti metaboliti. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione della porzione tiolica per formare 3'-solfossido diastereomeri (circa il 9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (circa il 4% della dose). Non sono stati identificati altri metaboliti.

#### *Tenofovir alafenamide*

Nell'uomo, il metabolismo è la principale via di eliminazione di tenofovir alafenamide, ed è responsabile dell'eliminazione di > 80% di una dose orale. Gli studi *in vitro* hanno evidenziato che tenofovir alafenamide è metabolizzato a tenofovir (metabolita principale) dalla catepsina A nei PBMC (inclusi i linfociti e altre cellule target dell'HIV) e nei macrofagi e dalla carbossilesterasi-1 negli epatociti. *In vivo*, tenofovir alafenamide è idrolizzato nelle cellule a formare tenofovir (metabolita principale), che è fosforilato al metabolita attivo tenofovir difosfato.

*In vitro*, tenofovir alafenamide non è metabolizzato da CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamide è metabolizzato in misura minima da CYP3A4. In caso di co-somministrazione con l'induttore moderato di CYP3A efavirenz, l'esposizione a tenofovir alafenamide non è stata modificata in misura significativa. Dopo somministrazione di tenofovir alafenamide, la radioattività [<sup>14</sup>C] plasmatica ha presentato un profilo tempo-dipendente con tenofovir alafenamide come sostanza più abbondante nelle prime ore e acido urico nel periodo rimanente.

### Eliminazione

#### *Darunavir*

Dopo una dose di 400/100 mg di [<sup>14</sup>C]-darunavir con ritonavir, è stato possibile individuare circa il 79,5% e il 13,9% della dose somministrata di [<sup>14</sup>C]-darunavir rispettivamente nelle feci e nelle urine. Darunavir invariato ha inciso per circa il 41,2% e il 7,7% della dose somministrata, riscontrati rispettivamente nelle feci e nelle urine.

La clearance del solo darunavir (150 mg) dopo somministrazione per via endovenosa e in presenza di basse dosi (100 mg) di ritonavir, è stata rispettivamente di 32,8 L/h e di 5,9 L/h. La mediana dell'emivita terminale plasmatica di darunavir in seguito alla somministrazione di SYMTUZA è di 5,5 ore.

#### *Cobicistat*

In seguito a somministrazione orale di [<sup>14</sup>C]-cobicistat, l'86% e l'8,2% della dose è stato recuperato, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. La mediana dell'emivita terminale plasmatica di cobicistat in seguito alla somministrazione di SYMTUZA è di 3,6 ore.

#### *Emtricitabina*

Emtricitabina viene escreta principalmente dai reni, con recupero completo della dose ottenuto nelle urine (circa 86%) e nelle feci (circa 14%). Il tredici per cento della dose di emtricitabina viene recuperato nelle urine sotto forma di tre metaboliti. La clearance sistemica di emtricitabina è in media

di 307 mL/min. In seguito alla somministrazione orale di SYMTUZA, la mediana dell'emivita terminale di eliminazione di emtricitabina è di circa 17,2 ore.

#### *Tenofovir alafenamide*

Tenofovir alafenamide è eliminato principalmente dopo metabolismo a tenofovir. La mediana dell'emivita terminale di eliminazione di tenofovir alafenamide somministrato come SYMTUZA è stata di 0,3 ore. Tenofovir è eliminato dall'organismo tramite i reni, sia mediante filtrazione glomerulare sia mediante secrezione tubulare attiva. Tenofovir ha un'emivita plasmatica media di circa 32 ore. L'escrezione renale di tenofovir alafenamide immodificato è una via minore, che comporta l'eliminazione di < 1% della dose nelle urine. Il metabolita farmacologicamente attivo, tenofovir difosfato, ha un'emivita di 150-180 ore nelle PBMC.

#### Popolazioni speciali

##### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di SYMTUZA non è stata esaminata nei pazienti pediatrici. Vi sono tuttavia dati farmacocinetici per i diversi componenti di SYMTUZA, i quali indicano che dosi da 800 mg di darunavir, 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e 10 mg di tenofovir alafenamide determinano esposizioni analoghe negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di peso corporeo di almeno 40 kg.

##### *Anziani*

Le informazioni di PK disponibili negli anziani (età  $\geq 65$  anni) sono limitate per SYMTUZA così come per i suoi singoli componenti.

L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HIV ha evidenziato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è considerevolmente differente nel range di età (da 18 a 75 anni) valutato nei pazienti con infezione da HIV (N = 12, età  $\geq 65$  anni) (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti relative all'età per cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamide nel range di età  $\leq 65$  anni.

##### Sesso

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato un'esposizione lievemente maggiore a darunavir (16,8%) nelle donne con infezione da HIV-1 rispetto agli uomini. Questa differenza non è clinicamente rilevante.

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti relative al genere per cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamide.

##### Compromissione renale

SYMTUZA non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Sono disponibili dati farmacocinetici per i (singoli) componenti di SYMTUZA.

##### *Darunavir*

I risultati derivanti da uno studio clinico sul bilancio di massa condotto con [<sup>14</sup>C]-darunavir con ritonavir hanno evidenziato che circa il 7,7% della dose di darunavir somministrata è escreta immodificata nelle urine.

Benché darunavir non sia stato studiato in pazienti con compromissione renale, l'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è stato influenzato in modo significativo nei pazienti con infezione da HIV con una moderata compromissione renale (eGFR<sub>CG</sub> fra 30 e 60 mL/min, N = 20) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Cobicistat*

Uno studio di farmacocinetica con cobicistat è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con grave compromissione renale (eGFR<sub>CG</sub> inferiore a 30 ml/min). Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica di cobicistat tra soggetti con grave compromissione renale e soggetti sani, il che è in linea con la bassa clearance renale di cobicistat.

### *Emtricitabina*

L'esposizione sistemica media a emtricitabina è stata maggiore nei pazienti con compromissione renale severa (eGFR<sub>CG</sub> < 30 mL/min) (33,7 µg•h/mL) rispetto ai soggetti con funzione renale normale (11,8 µg•h/mL).

### *Tenofovir alafenamide*

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di tenofovir alafenamide o tenofovir tra soggetti sani e pazienti con compromissione renale severa (eGFR<sub>CG</sub> > 15 ma < 30 mL/min) negli studi di tenofovir alafenamide. Non sono disponibili dati farmacocinetici per tenofovir alafenamide in pazienti con una eGFR<sub>CG</sub> < 15 mL/min.

### Compromissione epatica

SYMTUZA non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Sono disponibili dati farmacocinetici per i (singoli) componenti di SYMTUZA.

### *Darunavir*

Darunavir è metabolizzato ed eliminato principalmente a livello epatico. In uno studio sulla somministrazione di dosi multiple di darunavir/ritonavir (600/100 mg) due volte al giorno è stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche totali di darunavir in soggetti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh, N = 8) e di grado moderato (Classe B di Child-Pugh, N = 8) erano paragonabili a quelle dei soggetti sani. Tuttavia, le concentrazioni di darunavir libero erano più alte circa del 55% (Classe A di Child-Pugh) e del 100% (Classe B di Child-Pugh), rispettivamente. La rilevanza clinica di questo incremento non è nota. Non è stato ancora studiato l'effetto della compromissione epatica severa sulla farmacocinetica di darunavir (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

### *Cobicistat*

Cobicistat è metabolizzato ed eliminato principalmente a livello epatico. Uno studio di farmacocinetica con cobicistat è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con compromissione epatica di grado moderato (Classe B di Child-Pugh). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cobicistat tra soggetti con compromissione di grado moderato e soggetti sani. L'effetto della compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh) sulla farmacocinetica di cobicistat non è stato studiato.

### *Emtricitabina*

La farmacocinetica di emtricitabina non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica; tuttavia, emtricitabina non è metabolizzata in misura significativa dagli enzimi epatici e quindi l'effetto di una compromissione epatica dovrebbe essere limitato.

### *Tenofovir alafenamide*

Non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti della farmacocinetica di tenofovir nei pazienti con compromissione epatica da grado lieve a moderato. L'effetto della compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh) sulla farmacocinetica di tenofovir alafenamide non è stato studiato.

### *Co-infezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C*

Le sperimentazioni cliniche non hanno fornito dati farmacocinetici sufficienti a determinare l'effetto dell'infezione da virus dell'epatite B e/o C sulla farmacocinetica di darunavir, cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).



### Gravidanza e postpartum

Il trattamento con darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir (vedere Tabella 8). Nelle donne che hanno ricevuto darunavir/cobicistat durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori della media intra-individuale per la  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  totali sono stati inferiori rispettivamente del 49%, 56% e 92%, rispetto al postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori totali di  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  di darunavir sono stati inferiori rispettivamente del 37%, 50% e 89%, rispetto al postpartum. Anche la frazione libera di darunavir è risultata sostanzialmente ridotta, inclusa una riduzione dei livelli di  $C_{min}$  del 90% circa. La causa principale di tali basse esposizioni è una riduzione marcata nell'esposizione di cobicistat come conseguenza dell'induzione enzimatica associata alla gravidanza (vedere sotto).

**Tabella 8**

<b>Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.</b>			
<b>Farmacocinetica di darunavir totale (media ± SD)</b>	<b>Secondo trimestre di gravidanza N=7</b>	<b>Terzo trimestre di gravidanza N=6</b>	<b>Postpartum (6-12 settimane) 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

L'esposizione a cobicistat è risultata inferiore durante la gravidanza, portando potenzialmente ad un potenziamento subottimale di darunavir. Durante il secondo trimestre di gravidanza,  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  di cobicistat erano inferiori rispettivamente del 50%, 63% e 83%, se comparati con il postpartum. Durante il terzo trimestre di gravidanza,  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  di cobicistat erano inferiori rispettivamente del 27%, 49% e 83%, se comparati con il postpartum.

Non sono disponibili dati di farmacocinetica per emtricitabina e tenofovir alafenamide durante la gravidanza.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Darunavir

I dati preclinici su darunavir non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Darunavir non ha effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrionale iniziale e DRV non evidenzia un potenziale teratogeno, a livelli di esposizione inferiori a quelli della dose clinica raccomandata nell'uomo.

Un aumento della mortalità è stato osservato nei giovani ratti trattati con darunavir fino ai giorni 23-26 (equivalente a meno di 2 anni di età nell'uomo), con convulsioni in alcuni animali. Questi risultati sono stati attribuiti all'imaturità degli enzimi epatici e della barriera ematoencefalica. A causa delle incertezze in merito alla velocità di sviluppo della barriera ematoencefalica e degli enzimi epatici nell'uomo, SYMTUZA non deve essere usato nei pazienti pediatrici di età inferiore a 3 anni.

#### Cobicistat

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi di tossicità dello sviluppo condotti nel ratto e nel coniglio. Nei ratti si sono verificate variazioni dell'ossificazione della colonna vertebrale e dello sterno dei feti a una dose responsabile di tossicità materna significativa.

Gli studi *ex vivo* nel coniglio e gli studi *in vivo* nel cane suggeriscono che cobicistat ha un basso potenziale di prolungamento del QT e che può prolungare leggermente l'intervallo PR e ridurre la funzione ventricolare sinistra a concentrazioni medie almeno 10 volte superiori all'esposizione umana alla dose raccomandata di 150 mg/die.

Uno studio di cancerogenesi a lungo termine condotto con cobicistat nei ratti ha evidenziato un potenziale tumorigenico specifico per questa specie e considerato irrilevante per l'uomo. Uno studio di cancerogenesi a lungo termine condotto nel topo non ha evidenziato alcun potenziale cancerogeno.

#### Emtricitabina

I dati preclinici su emtricitabina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Emtricitabina ha mostrato un basso potenziale cancerogeno nel topo e nel ratto.

#### Tenofovir alafenamide

Gli studi preclinici condotti con tenofovir alafenamide nei ratti e nei cani hanno mostrato che le ossa e i reni sono i principali organi target di tossicità. La tossicità ossea è stata osservata come riduzione della densità minerale ossea nei ratti e nei cani a esposizioni a tenofovir di almeno quattro volte superiori rispetto a quelle attese dopo la somministrazione di SYMTUZA. Un'infiltrazione minima di istiociti era presente nell'occhio dei cani a esposizioni a tenofovir alafenamide e tenofovir di circa 15 e 40 volte superiori, rispettivamente, rispetto a quelle attese dopo la somministrazione di SYMTUZA.

Tenofovir alafenamide non è risultato mutageno o clastogenico nei test convenzionali di genotossicità.

Poiché l'esposizione a tenofovir è minore nei ratti e nel topo dopo la somministrazione di tenofovir alafenamide rispetto a tenofovir disoproxil, gli studi di cancerogenesi e uno studio peri- e postnatale nel ratto sono stati condotti solo con tenofovir disoproxil. Non sono stati evidenziati rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Gli studi di tossicità riproduttiva condotti nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato effetti sui parametri di accoppiamento, fertilità, gravidanza o fetali. Tuttavia, in uno studio di tossicità peri- e postnatale, tenofovir disoproxil ha ridotto l'indice di vitalità e il peso dei cuccioli a dosi materne tossiche.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Sodio croscarmellosso  
Magnesio stearato  
Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra

#### Rivestimento della compressa

Macrogol 4000  
Polivinile alcol – parzialmente idrolizzato  
Talco  
Titanio diossido  
Ferro ossido giallo

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni  
Dopo la prima apertura: 6 settimane

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale con essiccante dentro al flacone per proteggere le compresse dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) di colore bianco con un gel di silice come essiccante (contenuto in una bustina o in un contenitore a parte), dotato di chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino e pellicola sigillata a induzione.

Ciascun flacone contiene 30 compresse.

Confezione da un flacone o da tre flaconi per scatola.

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1225/001 - 30 compresse rivestite con film  
EU/1/17/1225/002 - 90 compresse rivestite con film (3 x 30)

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 settembre 2017

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg compresse rivestite con film  
darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 800 mg di darunavir (come etanolato), 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e 10 mg di tenofovir alafenamide (come fumarato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film (3 flaconi contenenti 30 compresse ciascuno)  
I flaconi non possono essere distribuiti singolarmente.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad  
Non utilizzare dopo 6 settimane dalla prima apertura del flacone.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.



**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1225/001- 30 compresse rivestite con film  
EU/1/17/1225/002- 90 compresse rivestite con film (3 x 30)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

symtuza

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg compresse rivestite con film  
darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 800 mg di darunavir (come etanolato), 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e 10 mg di tenofovir alafenamide (come fumarato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film (3 flaconi contenenti 30 compresse ciascuno)  
I flaconi non possono essere distribuiti singolarmente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1225/001- 30 compresse rivestite con film  
EU/1/17/1225/002- 90 compresse rivestite con film (3 x 30)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### SYMTUZA 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg - compresse rivestite con film Darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è SYMTUZA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere SYMTUZA
3. Come prendere SYMTUZA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SYMTUZA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è SYMTUZA e a cosa serve**

SYMTUZA è un medicinale antiretrovirale usato per il trattamento dell'infezione da virus 1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1). Viene usato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 40 kg. Symtuza contiene quattro principi attivi:

- darunavir, un medicinale anti-HIV noto come un inibitore della proteasi
- cobicistat, un potenziatore di darunavir
- emtricitabina, un medicinale anti-HIV noto come un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa
- tenofovir alafenamide, un medicinale anti-HIV noto come un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa

SYMTUZA riduce HIV-1 nel suo corpo e ciò migliorerà il sistema immunitario (le naturali difese dell'organismo) e ridurrà il rischio di sviluppare malattie correlate all'infezione da HIV, ma SYMTUZA non è una cura per l'infezione da HIV.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere SYMTUZA**

##### **Non prenda SYMTUZA**

- se è **allergico** (ipersensibile) a darunavir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir alafenamide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di SYMTUZA (elencati al paragrafo 6);
- se ha gravi **problemi di fegato**. Chieda consiglio al medico se non è sicuro della gravità della sua malattia al fegato. È possibile che occorra effettuare ulteriori analisi.

##### **Non associ SYMTUZA a nessuno dei seguenti medicinali**

Se sta assumendo uno di questi medicinali, chieda al medico come passare ad un altro medicinale.

Medicinale	Scopo del medicinale
<i>Alfuzosina</i>	per trattare l'ingrossamento della prostata
<i>Amiodarone, dronedarone, ivabradina, chinidina o ranolazina</i>	per trattare alcuni problemi cardiaci ( <i>ad es.</i> anomalie del ritmo cardiaco)
<i>Carbamazepina, fenobarbital e fenitoina</i>	per prevenire le crisi convulsive
<i>Colchicina (se ha problemi di reni/fegato)</i>	per trattare la gotta
<i>Associazione di lopinavir/ritonavir</i>	medicinale anti-HIV
<i>Rifampicina</i>	per trattare alcune infezioni, come la tubercolosi
<i>Pimozide, lurasidone, quetiapina o sertindolo</i>	per trattare disturbi psichiatrici
<i>Alcaloidi della segale cornuta come ergotamina, diidroergotamina, ergometrina e metilergonovina</i>	per trattare le emicranie
<i>Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)</i>	prodotto erboristico usato per la depressione
<i>Lovastatina, simvastatina e lomitapide</i>	per abbassare i livelli di colesterolo
<i>Triazolam o midazolam (preso per bocca)</i>	per favorire il sonno e/o alleviare l'ansia
<i>Sildenafil</i>	per trattare una malattia del cuore e dei polmoni chiamata ipertensione arteriosa polmonare. Vi sono altri usi per sildenafil. Vedere il paragrafo "Altri medicinali e SYMTUZA".
<i>Avanafil</i>	per trattare la disfunzione erettile
<i>Dabigatran, ticagrelor</i>	per aiutare a fermare l'aggregazione delle piastrine nel trattamento di pazienti con una storia di attacco cardiaco
<i>Naloxegol</i>	per trattare la costipazione indotta dagli oppioidi
<i>Dapoxetina</i>	per trattare l'eiaculazione precoce
<i>Domperidone</i>	per trattare nausea e vomito

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere SYMTUZA.

Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Le persone che prendono SYMTUZA possono comunque sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV. Occorre tenersi regolarmente in contatto con il medico.

Le persone che prendono SYMTUZA possono sviluppare un'eruzione cutanea. A volte l'eruzione cutanea può diventare grave o potenzialmente pericolosa per la vita. Contattare il medico ogni volta che si sviluppa un'eruzione cutanea.

Si rivolga al medico prima di prendere SYMTUZA. Informi immediatamente il medico nei seguenti casi.

- Se ha avuto **problemi di fegato**, inclusa l'infezione da epatite B o C. Il medico può valutare la gravità della malattia epatica prima di decidere se lei prendere SYMTUZA.
- Se ha un'infezione da **epatite B**, i problemi di fegato possono peggiorare una volta interrotta l'assunzione di SYMTUZA. È importante che non smetta di assumere SYMTUZA senza prima parlarne con il medico.
- Se ha avuto **problemi ai reni**. Il medico valuterà se SYMTUZA è il medicinale giusto per lei.
- Se ha il **diabete**. SYMTUZA può aumentare i livelli di zucchero nel sangue.
- Se nota qualsiasi **sintomo di infezione** (ad es. linfonodi gonfiati e febbre). In alcuni pazienti con stadio avanzato dell'infezione da HIV e che hanno un'anamnesi di infezioni insolite causate dall'indebolimento del sistema immunitario (infezioni opportunistiche) possono insorgere segni e sintomi di infiammazione da precedenti infezioni subito dopo l'inizio del trattamento per l'HIV. Si pensa che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria del corpo, che permette a quest'ultimo di combattere le infezioni che possono essere presenti senza sintomi evidenti.

- Se nota sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico. Oltre alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche **patologie autoimmuni** (quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo aver iniziato ad assumere i medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV, a causa di un miglioramento della risposta immunitaria del corpo. Le patologie autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.
- Se ha l'**emofilia**. SYMTUZA può aumentare il rischio di sanguinamento.
- Se è **allergico ai sulfamidici** (utilizzati ad es. per trattare alcune infezioni).
- Se nota qualche **problema ai muscoli o alle ossa**. Alcuni pazienti che assumono medicinali anti-HIV possono sviluppare una malattia delle ossa chiamata osteonecrosi (danno osseo causato da una riduzione dell'apporto di sangue all'osso). Questo può avvenire con maggiore probabilità con un trattamento per l'HIV a lungo termine, se vi sono danni più gravi al sistema immunitario, se si è in sovrappeso o con l'uso di alcol o medicinali chiamati corticosteroidi. Segni di osteonecrosi sono gonfiore, dolori e fitte alle articolazioni (specialmente all'anca, al ginocchio e alle spalle) e difficoltà nei movimenti. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, informi il medico.

### Anziani

SYMTUZA è stato somministrato a un limitato numero di pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Se appartiene a questa fascia di età, consulti il medico per sapere se può usare SYMTUZA.

### Bambini e adolescenti

**SYMTUZA non è destinato all'uso nei bambini di età inferiore a 12 anni o di peso inferiore a 40 kg**, poiché non è stato studiato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

### Altri medicinali e SYMTUZA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

Esistono dei medicinali che **non devono essere presi contemporaneamente** a SYMTUZA. Sono stati elencati in precedenza sotto il titolo "Non associ SYMTUZA a nessuno dei seguenti medicinali".

SYMTUZA non deve essere utilizzato con altri medicinali antivirali che contengono un potenziatore o con altri antivirali che richiedono un potenziatore. In alcuni casi può essere necessario modificare la dose degli altri medicinali. Quindi informi sempre il medico se sta assumendo altri medicinali anti-HIV e segua attentamente le istruzioni del medico su quali medicinali può assumere contemporaneamente.

SYMTUZA non deve essere assunto con medicinali che contengono tenofovir disoproxil (ad esempio fumarato, fosfato, o succinato) lamivudina o adefovir dipivoxil o medicinali che richiedono il potenziamento con ritonavir o cobicistat.

Gli effetti di SYMTUZA possono essere ridotti se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Informi il medico se assume:

- *Bosentan* (per trattare la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare)
- *Desametasone* (iniezione) (corticosteroide)
- *Boceprevir* (per trattare l'infezione da virus dell'epatite C)
- *Rifapentina, rifabutina* (per trattare le infezioni batteriche)
- *Oxcarbazepina* (per prevenire le convulsioni).

Gli effetti degli altri medicinali possono essere influenzati dall'assunzione di SYMTUZA. Informi il medico se assume:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramide, felodipina, flecainide, mexiletina, nicardipina, nifedipina, propafenone, lidocaina, verapamil* (per malattie del cuore) poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere aumentati.
- *Bosentan* (per trattare la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare)

- *Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, clopidogrel* (per ridurre la coagulazione del sangue) perché sia l'effetto terapeutico sia gli effetti indesiderati possono essere alterati;
- *Clonazepam* (per prevenire le convulsioni)
- *Contraccettivi ormonali a base di estrogeni* o terapia ormonale sostitutiva. SYMTUZA può ridurne l'efficacia. Quando la terapia ormonale è usata a scopo contraccettivo, si raccomanda l'uso di altri metodi anticoncezionali non ormonali.
- *Etinilestradiolo/drospirenone*. SYMTUZA può aumentare il rischio di incremento dei livelli di potassio dovuti al drospirenone
- *Budesonide, fluticasone* (per il controllo dell'asma). L'uso di questi medicinali deve avvenire solo dopo valutazione del medico e sotto attento monitoraggio del medico per gli effetti indesiderati dovuti ai corticosteroidi.
- *Buprenorfina/naloxone, metadone* (medicinali per trattare la dipendenza da oppioidi)
- *Salmeterolo* (per il trattamento dell'asma)
- *Artemetere/lumefantrina* (un'associazione di medicinali per il trattamento della malaria)
- *Dasatinib, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (medicinali per trattare i tumori)
- *Prednisone* (corticosteroide)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (per la disfunzione erettile o per trattare una malattia del cuore e dei polmoni chiamata ipertensione arteriosa polmonare)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (per trattare l'infezione da virus dell'epatite C).
- *Fentanyl, ossicodone, tramadolo* (per il trattamento del dolore).
- *Fesoterodina, solifenacina* (per trattare disturbi urologici).

È possibile che occorra modificare il dosaggio di altri medicinali perché l'effetto terapeutico e gli effetti indesiderati di questi medicinali o di SYMTUZA possono essere influenzati se usati in associazione.

Informi il medico se sta assumendo:

- *Alfentanil* (un antidolorifico iniettabile, forte e ad azione rapida che viene usato nelle procedure chirurgiche)
- *Carvedilolo, metoprololo, timololo* (per le malattie cardiache)
- *Warfarin* (per ridurre la coagulazione del sangue) perché sia l'effetto terapeutico sia gli effetti indesiderati possono essere alterati; è possibile che il medico debba effettuare un esame del sangue.
- *Digossina* (per il trattamento di alcuni disturbi del cuore)
- *Claritromicina* (antibiotico)
- *Clotrimazolo, fluconazolo, isavuconazolo, itraconazolo, posaconazolo* (per trattare le infezioni da funghi). *Voriconazolo* deve essere assunto solo dopo valutazione da parte del medico.
- *Atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina* (per abbassare i livelli di colesterolo). È possibile che aumenti il rischio di danno ai muscoli. Il medico valuterà quale medicinale per ridurre il livello di colesterolo è il più indicato per la sua situazione specifica.
- *Rifabutina* (contro le infezioni batteriche)
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (per la disfunzione erettile o per la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodone* (per il trattamento della depressione e dell'ansia)
- *Perfenazina, risperidone, tioridazina* (psicofarmaci)
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (per sopprimere il sistema immunitario) poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere aumentati. È possibile che il medico desideri effettuare ulteriori analisi.
- *Colchicina* (antigotta). Se soffre di problemi ai reni o al fegato consulti il paragrafo "Non associ SYMTUZA a nessuno dei seguenti medicinali".
- *Buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam* quando usati per via iniettabile (medicinali per trattare i disturbi del sonno o l'ansia)
- *Metformina* (per trattare il diabete di tipo 2)

Questa **non** è una lista completa di medicinali. Informi il medico di **tutti** i medicinali che sta prendendo.



### Gravidanza e allattamento

Informi immediatamente il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando al seno. Le donne in gravidanza o le madri che allattano al seno non dovrebbero assumere Symtuza.

Si raccomanda alle donne con HIV di non allattare al seno i neonati, per la possibilità di trasmettere ai bambini l'infezione da HIV attraverso il latte materno e perché il medicinale può avere effetto sul bambino.

### Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

SYMTUZA può causare capogiri. Non usi macchinari né guidi se avverte capogiri dopo l'assunzione di SYMTUZA.

### Symtuza contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## 3. Come prendere SYMTUZA

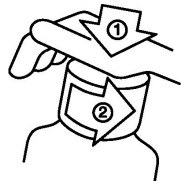
Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

**La dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età, con peso di almeno 40 kg, è di una compressa al giorno assunta con del cibo.**

Deve prendere SYMTUZA ogni giorno e sempre **con del cibo**. Deve fare un pasto o uno spuntino nei 30 minuti prima dell'assunzione di SYMTUZA. Il tipo di cibo non è importante.

La compressa non deve essere frantumata, ma deglutita intera. La compressa può essere presa con una bevanda come acqua, latte o con una bevanda nutriente. Prenda SYMTUZA intorno alla stessa ora ogni giorno.

### Rimozione del tappo a prova di bambino



Il flacone in plastica viene fornito con un tappo a prova di bambino e deve essere aperto come segue:

- Premere il tappo di plastica verso il basso e ruotarlo in senso antiorario.
- Rimuovere il tappo svitato.

### Se prende più SYMTUZA di quanto deve

Contatti subito il medico o il pronto soccorso più vicino. Porti con sé il flacone di compresse in modo da poter mostrare cosa ha assunto.

### Se dimentica di prendere SYMTUZA

È importante che non dimentichi alcuna dose di SYMTUZA.

Se dimentica una dose:

- **Se se ne accorge entro 12 ore** dall'orario abituale di assunzione di SYMTUZA, deve prendere la compressa immediatamente con del cibo e poi prendere la dose successiva prevista all'orario abituale.
- **Se se ne accorge dopo 12 ore o più** dall'orario abituale di assunzione di SYMTUZA, salti l'assunzione e prenda le dosi successive insieme al cibo all'orario abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

In caso di vomito entro 1 ora dall'assunzione del farmaco, un'altra dose di Symtuza deve assumere il prima possibile con del cibo. In caso di vomito oltre 1 ora dopo l'assunzione del farmaco, non deve assumere un'altra dose di Symtuza fino alla successiva regolare dose programmata.

Contatti il medico se ha qualsiasi dubbio su cosa fare se dimentica una dose o in caso di vomito.

**Non interrompa il trattamento con SYMTUZA senza prima parlarne con il medico.**

I medicinali anti-HIV possono farla sentire meglio. Non smetta di prendere SYMTUZA, anche se si sente meglio. Ne parli prima con il medico.

**Quando le sue scorte di SYMTUZA cominciano a scarseggiare**, se ne faccia dare altre dal medico o dal farmacista. È molto importante perché la quantità di virus può iniziare ad aumentare se il medicinale viene interrotto anche per un breve periodo. La malattia può diventare più difficile da trattare.

**Se ha sia un'infezione da HIV sia l'epatite B**, è molto importante non interrompere il trattamento con SYMTUZA senza averne prima parlato con il medico. Può essere necessario ripetere le analisi del sangue per diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento con SYMTUZA. In alcuni pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento può portare a un peggioramento dell'epatite, che può essere pericoloso per la vita.

**Comunichi immediatamente al medico** qualsiasi sintomo nuovo o insolito osservato dopo l'interruzione del trattamento, in particolare sintomi che sono normalmente associati all'infezione da epatite B.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Informi il medico se sviluppa uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati.**

Sono stati segnalati problemi al fegato che occasionalmente possono essere gravi. Il medico dovrà effettuare degli esami del sangue prima di iniziare SYMTUZA. Se ha l'epatite B o C cronica, il medico dovrà controllare più frequentemente i suoi esami del sangue perché ha una maggiore probabilità di sviluppare problemi al fegato. Parli con il medico circa i segni e sintomi di problemi al fegato. Questi possono includere ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, urine scure (colore del tè), feci chiare (movimenti intestinali), nausea, vomito, perdita di appetito, o dolore, indolenzimento, o dolore e disagio sul lato destro sotto le costole.

L'eruzione cutanea può interessare più di 1 paziente su 10 trattati con SYMTUZA. Sebbene si tratti perlopiù di eruzioni cutanee di lieve entità e che scompaiono col tempo con la prosecuzione del trattamento, alcune possono essere gravi e pericolose per la vita. È importante che consulti il medico in caso sviluppi un'eruzione cutanea. Il medico le consiglierà come gestire i sintomi o le dirà se SYMTUZA debba essere sospeso.

Altri effetti indesiderati gravi, osservati fino a 1 paziente su 10, sono stati diabete, aumento dei livelli di grassi nel sangue e sintomi di infezione. L'infiammazione del pancreas (pancreatite) è stata riportata fino a 1 paziente su 100.

Effetti indesiderati molto comuni (si possono manifestare in più di 1 paziente su 10)

- mal di testa
- diarrea
- eruzione cutanea

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)

- bassa conta dei globuli rossi (anemia)

- reazioni allergiche come orticaria, sensazione di prurito
- diminuzione dell'appetito (anoressia)
- sogni anormali
- vomito, dolore o gonfiore della pancia, indigestione, flatulenza (aria)
- risultati anormali dei test del sangue come ad esempio alcune analisi dei reni. Il medico le spiegherà in dettaglio i risultati
- capogiro
- dolori articolari
- dolore muscolare, crampi muscolari o debolezza
- debolezza
- stanchezza (affaticamento)
- sensazione di malessere (nausea)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- gonfiore grave della cute e di altri tessuti (specialmente labbra e occhi)
- sintomi di infezione o di disturbi autoimmuni (sindrome infiammatoria da immunoricostituzione)
- ingrossamento del seno
- osteonecrosi (danno osseo causato dalla perdita di afflusso di sangue all'osso)
- risultati anormali dei test del sangue come ad esempio alcune analisi del pancreas. Il medico le spiegherà in dettaglio i risultati.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000)

- una reazione chiamata DRESS [eruzione cutanea grave che può essere accompagnata da febbre, stanchezza, gonfiore del viso o dei linfonodi, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi), effetti sul fegato, sui reni o sui polmoni].

Alcuni effetti indesiderati sono tipici dei medicinali anti-HIV simili a SYMTUZA. Si tratta dei seguenti:

- Aumento della glicemia e peggioramento del diabete.
- Dolore muscolare, indolenzimento o debolezza. In casi rari questi disturbi muscolari sono stati gravi.
- Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione. In alcuni pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato (AIDS) e una storia di infezioni opportunistiche (infezioni insolite a causa del sistema immunitario indebolito), possono insorgere segni e sintomi di infiammazione da precedenti infezioni subito dopo l'inizio del trattamento per l'HIV, anche con SYMTUZA. Oltre alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche patologie autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo aver iniziato ad assumere i medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. Le patologie autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

### **Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, informi il medico.**

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi nel sangue e della glicemia. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e, nel caso dei lipidi del sangue, talvolta può essere legato agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare SYMTUZA

Conservi SYMTUZA fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Non utilizzare questo medicinale dopo 6 mesi dalla prima apertura del flacone.

Conservare nella confezione originale per proteggere dall’umidità. **Tenere il flacone ben chiuso.**

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene SYMTUZA

I principi attivi sono darunavir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide. Ogni compressa rivestita con film contiene 800 mg di darunavir (come etanolato), 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e 10 mg di tenofovir alafenamide (come fumarato).

### Gli altri componenti sono

#### *Nucleo della compressa:*

Il nucleo della compressa contiene sodio croscaramelloso, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e silice colloidale diossido.

#### *Film di rivestimento:*

Il film di rivestimento contiene glicole polietilenico (macrogol), polivinile alcool (parzialmente idrolizzato), talco, titanio diossido e ferro ossido giallo.

### Descrizione dell’aspetto di SYMTUZA e contenuto della confezione

Compressa rivestita con film da gialla a marrone-giallastra a forma di capsula, con scritto “8121” su un lato e “JG” sull’altro lato.

SYMTUZA è fornito in flaconi da 30 compresse (con un gel di silice come essiccante che deve rimanere nel flacone per proteggere le compresse). Il gel di silice essiccante è contenuto in una bustina o contenitore separato e non deve essere ingerito.

Le compresse di Syntuza sono disponibili in confezioni contenenti un flacone o tre flaconi per scatola. Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

### Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

### Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

### **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](mailto: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](mailto:lv@its.jnj.com)

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
[jacfi@its.jnj.com](mailto:jacfi@its.jnj.com)

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
[jacse@its.jnj.com](mailto:jacse@its.jnj.com)

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia Europea dei Medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.