RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 800 mg de darunavir (sous forme d'éthanolate), 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide (sous forme de fumarate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé ovale de couleur jaune à brun-jaunâtre, de 22 mm x 11 mm, portant les inscriptions « 8121 » sur une face et « JG » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Symtuza est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg).
L'utilisation de Symtuza doit être guidée par un test de résistance génotypique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH-1.

Posologie
La posologie recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, est d'un comprimé une fois par jour avec de la nourriture.

Patients naïfs de traitement antirétroviral (ARV)
La posologie recommandée est d'un comprimé pelliculé de Symtuza une fois par jour avec de la nourriture.

Patients pré-traités par des ARV
La posologie d'un comprimé pelliculé de Symtuza une fois par jour avec de la nourriture peut être utilisée chez les patients déjà exposés à des médicaments antirétroviraux mais sans mutations associées à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) et avec un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/mL et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10^6 cellules/L (voir rubrique 5.1).

Conseils en cas d'oubli d'une ou de plusieurs doses
En cas d'oubli d'une dose de Symtuza dans les 12 heures qui suivent l'horaire habituel de la prise, les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre dès que possible la dose prescrite de Symtuza avec de la nourriture. Si l'oubli a été constaté plus de 12 heures après l'horaire habituel de la prise, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit poursuivre le schéma posologique habituel.
Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise du médicament, une autre dose de Symtuza doit être prise avec de la nourriture dès que possible. Si le patient vomit plus d'1 heure après la prise du médicament, le patient n'a pas besoin de prendre une autre dose de Symtuza avant l'horaire habituel de la prise suivante.

Populations particulières
Sujets âgés
L'information disponible est limitée dans cette population, par conséquent Symtuza doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement de la dose de Symtuza n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B) ; cependant, Symtuza doit être utilisé avec précaution chez ces patients car le darunavir et le cobicistat, composants de Symtuza, sont métabolisés par le système hépatique.

Symtuza n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) et ne doit donc pas être utilisé chez ces patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale
Aucun ajustement de la dose de Symtuza n'est nécessaire chez les patients présentant un débit de filtration glomérulaire (DFGe) estimé selon la formule de Cockcroft-Gault ($DFGe_{CG}$) ≥ 30 mL/min.

Le traitement par Symtuza ne doit pas être instauré chez les patients dont le $DFGe_{CG}$ est < 30 mL/min, car aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Symtuza dans cette population (voir rubriques 5.1 et 5.2).
La prise de Symtuza doit être interrompue chez les patients dont le $DFGe_{CG}$ chute en dessous de 30 mL/min en cours de traitement (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Symtuza chez les enfants âgés de 3 à 11 ans, ou pesant moins de 40 kg, n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Pour des raisons de sécurité, Symtuza ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Grossesse et période post-partum
Le traitement par darunavir/cobicistat (deux des composants du Symtuza) pendant la grossesse entraîne une faible exposition au darunavir (voir rubriques 4.4 et 5.2). Par conséquent, le traitement par Symtuza ne doit pas être instauré pendant la grossesse et les femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par Symtuza doivent changer de traitement (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Mode d'administration
Symtuza doit être pris par voie orale, une fois par jour, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Le comprimé ne doit pas être écrasé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C).

La co-administration avec des inducteurs puissants de CYP3A tels que les médicaments indiqués ci-dessous en raison du risque de perte de l'effet thérapeutique (voir rubrique 4.5) :

- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- rifampicine
- lopinavir/ritonavir
- millepertuis (*Hypericum perforatum)*

La co-administration avec les médicaments tels que les produits indiqués ci-dessous en raison du risque d'effets indésirables graves et/ou engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.5) :

- alfusozine
- amiodarone, dronédarone, ivabradine, quinidine, ranolazine
- colchicine utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique (voir rubrique 4.5)
- rifampicine
- dérivés de l'ergot de seigle (par exemple, dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergonovine)
- dapoxétine
- dompéridone
- naloxegol
- pimozide, quétiapine, sertindole, lurasidone (voir rubrique 4.5)
- elbasvir/grazoprévir
- triazolam, midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5)
- sildénafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, avanafil,
- simvastatine, lovastatine et lomitapide (voir rubrique 4.5)
- ticagrelor

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients pré-traités par des ARV
Symtuza ne doit pas être utilisé chez les patients pré-traités présentant une ou plus d'une mutation associée à une résistance au darunavir (voir rubrique 5.1) ou ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique ≥ 100 000 copies/mL ou un taux de CD4+ < 100 x 10^6 cellules/L.

Grossesse
Il a été montré qu'un traitement par darunavir/cobicistat 800/150 mg au cours des deuxième et troisième trimestres, entraîne une faible exposition au darunavir, avec une réduction d'environ 90 % des concentrations C_{min} (voir rubrique 5.2). Les concentrations en cobicistat diminuent et peuvent ne pas produire un effet booster suffisant. La réduction importante de l'exposition au darunavir peut entraîner un échec virologique et un risque accru de transmission de l'infection VIH de la mère à l'enfant. Par conséquent, le traitement par Symtuza ne doit pas être instauré pendant la grossesse et les femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par Symtuza doivent changer de traitement (voir rubriques 4.2 et 4.6).

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C
Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par une association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.

La sécurité et l'efficacité de Symtuza chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le virus de l'hépatite C (VHC) n'ont pas été établies. Le ténofovir alafénamide est actif contre le virus de l'hépatite B (VHB).

En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite C, veuillez également consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

L'arrêt du traitement par Symtuza chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par Symtuza doivent être étroitement surveillés sur les plans clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement. S'il y a lieu, l'initiation d'un traitement de l'hépatite B peut être nécessaire. Chez les patients souffrant d'une maladie du foie à un stade avancé ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé, car une réactivation de l'hépatite après arrêt du traitement pourrait engendrer une décompensation hépatique.

Symtuza ne doit pas être administré en même temps que des médicaments contenant du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate, phosphate ou succinate, par exemple), de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil, utilisés pour le traitement de l'infection par le VHB.

Dysfonctionnement mitochondrial
Il a été démontré *in vitro* et *in vivo* que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques provoquent un degré variable de dégradation mitochondriale. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH ayant été exposés à des analogues nucléosidiques *in utero* et/ou en période postnatale. Les principaux effets indésirables qui ont été rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets sont souvent transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques et nucléotidiques, y compris les enfants non infectés par le VIH, doit faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'une recherche complète d'un possible dysfonctionnement mitochondrial en cas de signes ou de symptômes significatifs. Ces constatations ne modifient pas les recommandations nationales en vigueur préconisant l'utilisation du traitement antirétroviral chez les femmes enceintes afin de prévenir la transmission verticale du VIH.

Sujets âgés
L'information disponible sur l'utilisation de Symtuza chez les patients âgés de 65 ans et plus étant limitée, Symtuza doit être utilisé avec précaution, étant donné que la diminution de la fonction hépatique, les maladies concomitantes ou les traitements associés sont plus fréquents (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Hépatotoxicité
Une hépatite médicamenteuse (de type hépatite aigüe, hépatite cytolytique) a été rapportée avec darunavir/ritonavir. Au cours du programme de développement clinique de darunavir/ritonavir (N = 3 063), une hépatite a été rapportée chez 0,5% des patients recevant un traitement par une association d'antirétroviraux incluant darunavir/ritonavir. Les patients ayant des troubles pré-existants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique B ou C, présentent un risque plus élevé d'anomalies de la fonction hépatique incluant des effets indésirables hépatiques sévères et pouvant être fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Des examens de laboratoire adaptés doivent être réalisés avant l'initiation du traitement par Symtuza et les patients doivent être surveillés pendant le traitement. Une surveillance accrue des ASAT/ALAT doit être prévue, particulièrement au cours des premiers mois de traitement par Symtuza, chez les patients présentant une hépatite chronique sous-jacente, une cirrhose, ou chez les patients ayant une élévation des transaminases pré-existante avant le traitement.

En cas d'apparition ou d'aggravation des troubles de la fonction hépatique (incluant une élévation cliniquement significative des enzymes hépatiques et/ou des symptômes tels que fatigue, anorexie, nausées, ictère, urines foncées, sensibilité hépatique, hépatomégalie) chez les patients recevant Symtuza, l'interruption ou l'arrêt du traitement devront être rapidement envisagés (voir rubrique 5.3).

Néphrotoxicité
Des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë et de tubulopathie rénale proximale, ont été rapportés après commercialisation avec des produits contenant du ténofovir alafénamide. Un risque potentiel de néphrotoxicité résultant de l'exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu (voir rubrique 5.3). Une évaluation de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients avant, ou à l'instauration du traitement par Symtuza. Pendant le traitement, une surveillance de la fonction rénale est également recommandée chez tous les patients, selon l'appréciation clinique. L'arrêt de Symtuza doit être envisagé chez les patients présentant une diminution cliniquement significative de la fonction rénale ou des signes de tubulopathie rénale proximale.

Insuffisance rénale
Il a été montré que le cobicistat diminue la clairance estimée de la créatinine en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine. Cet effet sur la créatinine sérique, qui entraîne une diminution de la clairance estimée de la créatinine, doit être pris en compte lorsque Symtuza est administré à des patients chez lesquels la clairance estimée de la créatinine est utilisée pour guider certaines conditions de leur prise en charge clinique, y compris l'adaptation des doses de médicaments co- administrés. Pour plus d'informations consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit du cobicistat.

Patients présentant des pathologies associées
Insuffisance hépatique
La sécurité et l'efficacité de Symtuza ou de ses composants n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents sévères. Symtuza est donc contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. En raison de l'augmentation des concentrations plasmatiques du darunavir non lié, Symtuza devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Patients hémophiles
Des cas d'augmentation des saignements, comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, ont été rapportés chez des patients hémophiles de type A et B traités par des inhibiteurs de protéase du VIH. Chez certains patients, une administration supplémentaire de facteur VIII a été nécessaire. Dans plus de la moitié des cas rapportés, le traitement par des inhibiteurs de protéase du VIH a été poursuivi ou réintroduit dans le cas où il avait été interrompu. Un lien de causalité a été évoqué, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Par conséquent, les patients hémophiles doivent être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.

Réactions cutanées sévères
Au cours du programme de développement clinique du darunavir/ritonavir (N = 3 063), des réactions cutanées sévères, pouvant s'accompagner de fièvre et/ou d'augmentations des transaminases, ont été signalées chez 0,4% des patients. Des syndromes DRESS (éruption cutanée médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) et des syndromes de Stevens-Johnson ont été signalés dans de rares cas (< 0,1%) et, dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation, des cas de syndrome de Lyell et de pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été signalés. La prise de Symtuza doit être interrompue immédiatement si des signes ou symptômes d'une réaction cutanée sévère apparaissent. Il peut s'agir notamment, mais pas exclusivement, d'une éruption cutanée sévère ou d'une éruption cutanée accompagnée de fièvre, d'un malaise général, de fatigue, de douleurs musculaires ou articulaires, de lésions cutanées bulleuses, de lésions buccales, d'une conjonctivite, d'une hépatite et/ou d'une éosinophilie.

Allergie aux sulfamides
Le darunavir possède un radical sulfonamide. Symtuza doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une allergie connue à la classe des sulfamides.

Poids corporel et paramètres métaboliques
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur sur les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une immunodépression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie VIH et/ou après une exposition prolongée à un traitement par association d'antirétroviraux. Il est conseillé aux patients de demander un avis médical en cas de gênes ou de douleurs au niveau des articulations, de raideurs articulaires ou de difficultés à se mouvoir.

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (SIRI)
Chez les patients infectés par le VIH et traités par association d'antirétroviraux, des cas de SIRI ont été rapportés. Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire suite à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies dues à *Pneumocystis jirovecii* (autrefois connu sous le nom de *Pneumocystis carinii*) sont des exemples pertinents. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. De plus, une réactivation des virus herpes simplex et herpes zoster a été observée dans les études cliniques avec du darunavir co-administré avec une faible dose de ritonavir.
Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une SIRI ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8).

Infections opportunistes
Les patients traités par Symtuza ou tout autre traitement antirétroviral peuvent développer des infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH. Par conséquent, ils doivent rester sous la surveillance clinique étroite d'un médecin expérimenté dans le traitement des pathologies associées à l'infection par le VIH.

Interactions médicamenteuses
Administration concomitante d'autres médicaments
Symtuza est un traitement complet de l'infection par le VIH-1 et ne doit pas être administré avec d'autres antirétroviraux (voir rubrique 4.5). Symtuza ne doit pas être administré en même temps que des médicaments nécessitant l'utilisation d'un potentialisateur pharmacocinétique comme le ritonavir ou le cobicistat. Symtuza ne doit pas être administré en même temps que des médicaments contenant du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate, de phosphate ou de succinate), de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil, utilisés pour le traitement de l'infection par le VHB.

Population pédiatrique
Symtuza ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans (voir rubriques 4.2 et 5.3).

Excipients
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interactions n'a été réalisée avec Symtuza. Les interactions qui ont été identifiées au cours des études menées avec chacun des composants de Symtuza, c'est-à-dire avec le darunavir (en association avec une faible dose de ritonavir), le cobicistat, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide, définissent les interactions pouvant survenir avec Symtuza.

Darunavir et cobicistat
Le darunavir est un inhibiteur du CYP3A, un faible inhibiteur du CYP2D6 et un inhibiteur de la P-gp. Le cobicistat est un inhibiteur du CYP3A par son mécanisme d'action, et un faible inhibiteur du CYP2D6. Le cobicistat inhibe les transporteurs glycoprotéine-P (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 et OATP1B3.
Aucune inhibition du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9 ou du CYP2C19 par le cobicistat n'est attendue. Aucune induction du CYP1A2, du CYP3A4, du CYP2C9, du CYP2C19, de l'UGT1A1 ou de la P-gp (MDR1) par le cobicistat n'est attendue.

L'administration concomitante de Symtuza et de médicaments métabolisés principalement par le CYP3A ou transporté par P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 et OATP1B3 peut conduire à une augmentation de l'exposition systémique à ces médicaments, ce qui pourrait amplifier ou prolonger leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables (voir rubrique 4.3 ou le tableau ci-dessous).

Symtuza ne doit pas être associé à des médicaments dont l'élimination dépend fortement du CYP3A et qui, en cas d'augmentation de l'exposition systémique, sont susceptibles de provoquer des effets graves et/ou engageant le pronostic vital (marge thérapeutique étroite).

La co-administration de Symtuza et de médicaments ayant des métabolites actifs formés par le CYP3A peut résulter en une concentration plasmatique réduite de ces métabolites actifs, entraînant potentiellement une perte de leur effet thérapeutique. Ces interactions sont décrites dans le tableau d'interactions ci-dessous.

Le darunavir et le cobicistat sont métabolisés par le CYP3A. Les médicaments inducteurs du CYP3A sont susceptibles d'augmenter la clairance du darunavir et du cobicistat, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et du cobicistat (par exemple, éfavirenz, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, rifampicine, rifapentine, rifabutine, millepertuis) (voir rubrique 4.3 et tableau d'interactions ci-dessous).

L'administration concomitante de Symtuza avec d'autres médicaments inhibiteurs du CYP3A peut diminuer la clairance du darunavir et du cobicistat et entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du darunavir et du cobicistat (par exemple, antifongiques azolés tels que clotrimazole). Ces interactions sont décrites dans le tableau d'interactions ci-dessous.

Contrairement au ritonavir, le cobicistat n'est pas un inducteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou de l'UGT1A1. En cas de passage du ritonavir, utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique, à ce traitement comportant du cobicistat, la prudence est nécessaire pendant les deux premières semaines de traitement par Symtuza, en particulier si les doses des médicaments co-administrés ont fait l'objet d'une titration ou d'un ajustement pendant l'utilisation du ritonavir.

Emtricitabine
Les études d'interactions *in vitro* et de pharmacocinétique clinique ont montré que le risque d'interactions liées au CYP, impliquant l'emtricitabine, avec d'autres médicaments est faible.

L'emtricitabine n'a pas inhibé la réaction de glucuroconjugaison d'un substrat non spécifique de l'UGT *in vitro*. L'administration concomitante d'emtricitabine et de médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut entraîner une augmentation des concentrations de l'emtricitabine et/ou du médicament co-administré. Les médicaments réduisant la fonction rénale peuvent conduire à une augmentation des concentrations de l'emtricitabine.

Ténofovir alafénamide
Le ténofovir alafénamide est transporté par la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Les médicaments altérant fortement l'activité de la P-gp et la BCRP peuvent provoquer des modifications de l'absorption du ténofovir alafénamide. Avec les médicaments ayant un effet inducteur sur l'activité de la P-gp (par exemple, rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénobarbital), une réduction de l'absorption du ténofovir alafénamide et donc une diminution de la concentration plasmatique en ténofovir alafénamide peut être attendue, ce qui peut aboutir à une perte de l'effet thérapeutique du ténofovir alafénamide et à l'apparition de résistance. En cas de co-administration de ténofovir alafénamide avec d'autres médicaments qui inhibent la P-gp (par exemple, cobicistat, ritonavir, ciclosporine), une augmentation de l'absorption et de la concentration plasmatique en ténofovir alafénamide peut être attendue. On ne sait pas si la co-administration de ténofovir alafénamide et d'inhibiteurs de la xanthine oxydase (fébuxostat par exemple) est susceptible d'augmenter l'exposition systémique au ténofovir.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. *In vivo*, ce n'est pas un inhibiteur du CYP3A4. *In vitro,* le ténofovir alafénamide est un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. La distribution du ténofovir alafénamide dans l'organisme peut être affectée par l'activité de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3.

Tableau des interactions
Le tableau 1 ci-dessous présente les interactions attendues entre Symtuza et les éventuels médicaments co-administrés qui s'appuient sur les études menées avec les composants de Symtuza, utilisés individuellement ou en association, ou correspondent aux interactions potentielles susceptibles de se produire.

Les études d'interaction avec les composants de Symtuza n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Le profil d'interaction du darunavir dépend du potentialisateur pharmacocinétique utilisé, soit le ritonavir soit le cobicistat, par conséquent les recommandations concernant l'utilisation du darunavir en association avec d'autres médicaments peuvent être différentes. Se reporter à l'information produit du darunavir pour plus d'informations.

La liste ci-dessous d'exemples d'interactions n'est pas exhaustive et par conséquent il est nécessaire de consulter l'information produit de chaque médicament co-administré avec Symtuza pour obtenir des informations sur la voie métabolique, les modalités d'interaction, les risques potentiels, et les mesures spécifiques à prendre en cas de co-administration.

Tableau 1 :	**Interactions entre les composants individuels de Symtuza et d'autres médicaments**	
INTERACTIONS ET RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES AVEC LES AUTRES MÉDICAMENTS		
Exemples de médicaments par classe thérapeutique	**Interaction**	**Recommandations concernant la co-administration**
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS ALPHA ADRÉNERGIQUES		
Alfuzosine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine. (inhibition du CYP3A4)	La co-administration de Symtuza avec l'alfuzosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANESTHÉSIQUES		
Alfentanil	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfentanil.	L'utilisation concomitante de Symtuza peut nécessiter une diminution de la dose d'alfentanil et nécessite une surveillance des risques de dépression respiratoire prolongée ou retardée.
ANTIACIDES		
Hydroxyde d'aluminium/magnésium Carbonate de calcium	En théorie, aucune interaction n'est attendue.	Symtuza et les antiacides peuvent être utilisés en même temps sans adaptation posologique.
ANTIANGINEUX/ANTIARYTHMIQUES		

Disopyramide Flécaïnide Mexilétine Propafénone Lidocaïne (par voie systémique) Amiodarone Dronédarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments antiarythmiques. (inhibition du CYP3A)	Des précautions sont nécessaires et une surveillance des concentrations, si disponible, est recommandée lors de la co-administration de ces médicaments antiarythmiques avec Symtuza. La co-administration de l'amiodarone, de la dronédarone, de l'ivabradine, de la quinidine ou de la ranolazine avec Symtuza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Digoxine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine. (inhibition de la glycoprotéine P)	Il est recommandé d'initier le traitement par la dose de digoxine la plus faible possible chez les patients traités par Symtuza. La dose de digoxine doit être augmentée avec précaution jusqu'à obtention de l'effet clinique recherché tout en évaluant l'état clinique général du patient.
ANTIBIOTIQUES		
Clarithromycine	En théorie, il est attendu que la clarithromycine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (inhibition du CYP3A) Les concentrations de clarithromycine peuvent être augmentées lors de la co- administration avec DRV/COBI. (inhibition du CYP3A)	La prudence est nécessaire lorsque la clarithromycine est associée à Symtuza. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, il est nécessaire de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de la clarithromycine pour la posologie recommandée.
ANTICOAGULANTS/INHIBITEURS DE L'AGRÉGATION PLAQUETTAIRE		
Apixaban Rivaroxaban	En théorie, la co-administration de Symtuza avec ces médicaments anticoagulants peut augmenter les concentrations de l'anticoagulant (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P).	La co-administration de Symtuza avec un anticoagulant oral direct (AOD) qui est métabolisé par le CYP3A4 et transporté par P-gp n'est pas recommandée car elle peut entrainer une augmentation du risque de saignements.
Dabigatran étexilate Edoxaban Ticagrelor Clopidogrel	dabigatran étexilate (150 mg): <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg dose unique :</u> dabigatran ASC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour :</u> dabigatran ASC ↑ 88% dabigatran C_{max} ↑ 99% En théorie, la co-administration de DRV/COBI avec le ticagrelor peut augmenter les concentrations du ticagrelor. (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P) En théorie, il est attendu que la co-administration de Symtuza avec le clopidogrel diminue la concentration plasmatique en métabolites actifs du clopidogrel, ce qui peut réduire l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.	Une surveillance clinique et une réduction de la dose sont nécessaires lorsqu'un AOD transporté par P-gp mais non métabolisé par le CYP3A4, notamment le dabigatran étexilate et l'edoxaban, est administré conjointement avec Symtuza. La co-administration de Symtuza avec le ticagrelor est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La co-administration de Symtuza avec le clopidogrel n'est pas recommandée. Il est recommandé d'utiliser les autres antiagrégants plaquettaires non affectés par l'inhibition ou l'induction du CYP (par exemple, prasugrel) (voir rubrique 4.3).
Warfarine	En théorie, DRV/COBI peut modifier les concentrations plasmatiques de la warfarine.	Il est recommandé de surveiller l'INR (international normalised ratio) lorsque la warfarine est co-administrée avec Symtuza.

ANTIÉPILEPTIQUES		
Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne	En théorie, il est attendu que ces médicaments antiépileptiques entraînent une diminution des concentrations plasmatiques de darunavir et/ou cobicistat et/ou ténofovir alafénamide. (induction du CYP3A et/ou de la P-gp)	La co-administration de Symtuza avec ces médicaments antiépileptiques est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Oxcarbazépine		La co-administration de Symtuza avec l'oxcarbazépine n'est pas recommandée. Des alternatives avec d'autres antiépileptiques doivent être considérées.
Clonazépam	En théorie, Symtuza devrait augmenter les concentrations de clonazépam (inhibition du CYP3A)	Une surveillance clinique est recommandée lorsque Symtuza est co-administré avec le clonazépam.
ANTIDÉPRESSEURS		
Médicaments à base de plantes Millepertuis	En théorie, il est attendu que le millepertuis diminue les concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat et/ou du ténofovir alafénamide. (induction du CYP3A et/ou de la P-gp)	La co-administration du millepertuis avec Symtuza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Paroxétine Sertraline	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments antidépresseurs. (inhibition du CYP2D6 et/ou CYP3A) Des données précédentes avec le darunavir boosté par le ritonavir ont cependant montré une diminution des concentrations plasmatiques de ces antidépresseurs (mécanisme inconnu), ceci pouvant être spécifique au ritonavir.	Si ces antidépresseurs doivent être utilisés avec Symtuza, une surveillance clinique est recommandée et il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'antidépresseur.
Amitriptyline Désipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces antidépresseurs. (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A)	
ANTIDIABÉTIQUES		
Metformine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine. (inhibition de MATE1)	Une surveillance clinique attentive et une adaptation de la dose de metformine est recommandée chez les patients traités par Symtuza.
ANTIÉMÉTIQUES		
Dompéridone	Non étudié.	La co-administration de la dompéridone avec Symtuza est contre-indiquée.
ANTIFONGIQUES		

Clotrimazole Fluconazole Itraconazole Isavuconazole Posaconazole Voriconazole	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces antifongiques et les concentrations plasmatiques du darunavir, du cobicistat et/ou du ténofovir alafénamide peuvent être augmentées par ces antifongiques. (inhibition du CYP3A et/ou de la P-gp) Les concentrations du voriconazole peuvent augmenter ou diminuer en cas de co-administration avec DRV/COBI.	Des précautions sont nécessaires et une surveillance clinique est recommandée. Lorsqu'une administration concomitante est nécessaire, la dose journalière d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg. Le voriconazole ne doit pas être co-administré avec Symtuza sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole.
MÉDICAMENTS ANTIGOUTTEUX		
Colchicine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de colchicine. (inhibition du CYP3A et/ou de la glycoprotéine P)	Si un traitement par Symtuza est nécessaire, une réduction de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée chez les patients avec une fonction rénale ou hépatique normale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale la co-administration de la colchicine avec Symtuza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANTIPALUDIQUES		
Artéméther/Luméfantrine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de luméfantrine. (inhibition du CYP3A)	Symtuza et artéméther/luméfantrine peuvent être utilisés sans adaptation posologique; cependant, en raison de l'augmentation de l'exposition à la luméfantrine, l'association doit être utilisée avec prudence.
ANTIMYCOBACTERIENS		
Rifampicine	En théorie, il est attendu que la rifampicine entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat et/ou du ténofovir alafénamide. (induction du CYP3A et/ou de la P-gp)	La co-administration de la rifampicine avec Symtuza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Rifabutine Rifapentine	En théorie, il est attendu que ces médicaments antimycobactériens entraînent une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat et/ou du ténofovir alafénamide. (induction du CYP3A et/ou de la P-gp)	La co-administration de Symtuza avec la rifabutine et la rifapentine n'est pas recommandée. S'il est nécessaire de les associer, la dose recommandée de rifabutine est de 150 mg 3 fois par semaine, à administrer à jours fixes (par exemple, lundi-mercredi-vendredi). Une surveillance accrue des éventuels effets indésirables associés à la rifabutine, notamment neutropénie et uvéite, est recommandée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition à la rifabutine. Aucune étude portant sur des doses inférieures de rifabutine n'a été réalisée. Il faut prendre en compte qu'une dose de 150 mg deux fois par semaine peut ne pas conduire à une exposition optimale à la rifabutine, entraînant un risque de résistance aux rifamycines et à un échec thérapeutique. Les recommandations officielles sur le traitement de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH doivent être prises en compte. Cette recommandation est différente de celle du darunavir boosté par le ritonavir. Pour plus d'informations, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.
ANTICANCÉREUX		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces anticancéreux. (inhibition du CYP3A)	Les concentrations de ces médicaments peuvent augmenter en cas de co-administration avec Symtuza, provoquant un risque accru d'évènements indésirables habituellement associés à ces médicaments. Des précautions sont nécessaires en cas d'association de l'un de ces anticancéreux avec Symtuza.
Evérolimus Irinotécan		L'utilisation concomitante de l'évérolimus ou de l'irinotécan et de Symtuza n'est pas recommandée.
ANTIPSYCHOTIQUES/NEUROLEPTIQUES		
Perphénazine Rispéridone Thioridazine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces neuroleptiques. (inhibition du CYP3A, du CYP2D6 et/ou de la P-gp)	Une surveillance clinique est recommandée lorsque Symtuza est co-administré avec la perphénazine, la rispéridone ou la thioridazine. Une réduction de la dose de ces neuroleptiques doit être envisagée lors de la co- administration avec Symtuza.
Lurasidone Pimozide Quétiapine Sertindole		L'association de lurasidone, pimozide, quétiapine ou sertindole avec Symtuza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
β-BLOQUANTS		
Carvédilol Métoprolol Timolol	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces β-bloquants. (inhibition du CYP2D6)	Une surveillance clinique est recommandée lorsque Symtuza est co-administré avec des béta-bloquants et une réduction de la dose des béta-bloquants doit être envisagée.
INHIBITEURS DE CANAUX CALCIQUES		

Amlodipine Diltiazem Félodipine Nicardipine Nifédipine Vérapamil	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de canaux calciques. (inhibition du CYP3A)	Une surveillance clinique est recommandée lorsque ces médicaments sont co- administrés avec Symtuza.
CORTICOSTÉROIDES		
Corticostéroïdes principalement métabolisés par le CYP3A (notamment bétaméthasone, budésonide, fluticasone, mométasone, prednisone, triamcinolone).	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces corticostéroïdes. (inhibition du CYP3A)	L'utilisation concomitante de Symtuza et de corticostéroïdes (toutes voies d'administration) qui sont métabolisés par le CYP3A peut augmenter le risque de développement d'effets systémiques des corticostéroïdes, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne. La co-administration avec des corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A n'est pas recommandée, sauf si le bénéfice potentiel pour le patient est supérieur au risque, auquel cas les patients doivent être surveillés pour les effets systémiques des corticostéroïdes. Des corticostéroïdes alternatifs qui sont moins dépendants du métabolisme du CYP3A, par exemple la béclométhasone, doivent être envisagés, en particulier pour une utilisation à long terme.
Dexaméthasone (par voie systémique)	En théorie, il est attendu que la dexaméthasone (par voie systémique) entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A)	La dexaméthasone par voie systémique doit être utilisée avec précaution lorsqu'elle est associée à Symtuza.
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE		
Bosentan	En théorie, il est attendu que le bosentan entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du darunavir et/ou du cobicistat. (induction du CYP3A) Il est attendu que Symtuza entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du bosentan. (inhibition du CYP3A)	La co-administration de Symtuza avec le bosentan n'est pas recommandée.
DÉRIVÉS DE L'ERGOT DE SEIGLE		
Par exemple : Dihydroergotamine Ergométrine Ergotamine Méthylergonovine	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation de l'exposition aux dérivés de l'ergot de seigle.	La co-administration de Symtuza avec les dérivés de l'ergot de seigle est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE DU VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC)		
Inhibiteurs de protéase NS3-4A		
Elbasvir/grazoprévir	En théorie, Symtuza peut augmenter l'exposition au grazoprévir (inhibition de l'OATP1B et du CYP3A)	La co-administration de Symtuza avec elbasvir/grazoprévir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Glécaprévir/pibrentasvir	En théorie, DRV/COBI peut augmenter l'exposition au glécaprévir et au pibrentasvir (inhibition de la P-gp, de la BCRP et/ou de l'OATP1B1/3).	La co-administration de Symtuza avec glécaprévir/pibrentasvir n'est pas recommandée.
Daclatasvir Lédipasvir Sofosbuvir	En théorie, aucune interaction pertinente cliniquement n'est attendue.	Symtuza peut être utilisé de façon concomitante avec le sofosbuvir, sofosbuvir/lédipasvir ou le daclatasvir sans adaptation de la posologie.
Produits à base de plantes		

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	En théorie, il est attendu que le millepertuis entraîne une diminution significative des expositions au DRV/COBI (induction du CYP3A4) et au TAF. (induction de la P-gp)	La co-administration de Symtuza avec ces médicaments est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
INHIBITEURS DE L'HMG-CoA RÉDUCTASE		
Atorvastatine Fluvastatine Pitavastatine Pravastatine Rosuvastatine	Atorvastatine (10 mg une fois par jour) : atorvastatine ASC ↑ 290% atorvastatine C_{max} ↑ 319% atorvastatine C_{min} ND Rosuvastatine (10 mg une fois par jour) : rosuvastatine ASC ↑ 93% rosuvastatine C_{max} ↑ 277% rosuvastatine C_{min} ND En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la fluvastatine, la pitavastatine, la pravastatine, la lovastatine et la simvastatine. (inhibition du CYP3A et/ou des transporteurs).	La co-administration d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase avec Symtuza peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des agents hypolipidémiants, ce qui peut provoquer des effets indésirables, tels que des myopathies. Si la co-administration d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec Symtuza est souhaitée, il est recommandé de débuter avec la dose la plus faible et d'augmenter la posologie jusqu'à obtenir l'effet clinique souhaité, tout en surveillant la tolérance.
Lovastatine Simvastatine		La co-administration de Symtuza avec la lovastatine et la simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
AUTRES HYPOLIPIDÉMIANTS		
Lomitapide	En théorie, Symtuza devrait augmenter l'exposition au lomitapide en cas de co-administration. (inhibition du CYP3A)	La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H_2		
Cimétidine Famotidine Nizatidine Ranitidine	En théorie, aucune interaction n'est attendue.	Symtuza peut être co-administré avec les antagonistes des récepteurs H_2 sans adaptation posologique.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces immunosuppresseurs. (inhibition du CYP3A). Il est attendu que la co-administration de ciclosporine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide. (inhibition de la P-gp).	Un suivi des concentrations de l'agent immunosuppresseur doit être réalisé en cas de co- administration avec Symtuza.
Evérolimus		L'utilisation concomitante de l'évérolimus et de Symtuza n'est pas recommandée.
AGONISTES BÊTA INHALÉS		
Salmétérol	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du salmétérol. (inhibition du CYP3A).	La co-administration du salmétérol avec Symtuza n'est pas recommandée. Cette association peut entraîner une augmentation du risque d'évènement indésirable cardiovasculaire avec le salmétérol, notamment un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
ANALGÉSIQUES OPIOÏDES/TRAITEMENT DE SUBSTITUTION		

Buprénorphine/naloxone	En théorie, DRV/COBI peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine et/ou de norbuprénorphine.	Une adaptation posologique de la buprénorphine lors de la co-administration avec Symtuza n'apparait pas nécessaire, mais une surveillance clinique attentive des signes de toxicité aux opioïdes est recommandée.
Méthadone	En théorie, DRV/COBI peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone. Avec le darunavir boosté par le ritonavir, une faible diminution des concentrations plasmatiques de la méthadone a été observée. Pour plus d'informations, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.	Aucune adaptation de la dose de méthadone n'est nécessaire lors de l'initiation de la co- administration avec Symtuza. Une surveillance clinique est recommandée car il peut être nécessaire d'adapter le traitement d'entretien chez certains patients.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	En théorie, DRV/COBI peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces analgésiques. (inhibition du CYP2D6 et/ou du CYP3A).	Une surveillance clinique est recommandée lorsque Symtuza est co-administré avec ces analgésiques.
CONTRACEPTIFS À BASE D'ŒSTROGÈNES		
Drospirénone Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg une fois par jour) Ethinylestradiol Noréthistérone	drospirénone ASC ↑ 58% drospirénone C_{max} ↑ 15% drospirénone C_{min} ND éthinylestradiol ASC ↓ 30% éthinylestradiol C_{max} ↓ 14% éthinylestradiol C_{min} ND En théorie, DRV/COBI peut altérer les concentrations plasmatiques de la noréthistérone.	Des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires sont recommandées lorsque des contraceptifs à base d'œstrogène sont co-administrés avec Symtuza. Les signes cliniques de déficit en œstrogènes doivent être surveillés chez les patientes recevant des œstrogènes en tant que traitement hormonal substitutif. Lorsque Symtuza est co-administré avec un produit contenant de la drospirénone, une surveillance clinique est recommandée en raison du risque d'hyperkaliémie.
ANTAGONISTES OPIOÏDES		
Naloxegol	Non étudié.	La co-administration de Symtuza et du naloxegol est contre-indiquée.
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE, TYPE 5 (PDE-5)		
Dans le traitement des troubles de l'érection Sildénafil Tadalafil Vardénafil Avanafil	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de PDE-5. (inhibition du CYP3A).	La co-administration des inhibiteurs de la PDE-5 utilisés dans le traitement des troubles de l'érection avec Symtuza doit être réalisée avec précaution. Si un traitement par sildénafil, vardénafil ou tadalafil est indiqué en association à Symtuza, les posologies recommandées sont les suivantes : sildénafil à dose unique ne dépassant pas 25 mg sur 48 heures, vardénafil à dose unique ne dépassant pas 2,5 mg sur 72 heures ou tadalafil à dose unique ne dépassant pas 10 mg sur 72 heures. L'association d'avanafil avec Symtuza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire Sildénafil Tadalafil	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de PDE-5. (inhibition du CYP3A).	Il n'a pas été établi de dose efficace et bien tolérée du sildénafil utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire en co-administration avec Symtuza. Le risque d'évènements indésirables associés au sildénafil (incluant troubles visuels, hypotension, érection prolongée et syncope) est plus élevé. Par conséquent, la co-administration de Symtuza et du sildénafil lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La co-administration du tadalafil utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec Symtuza n'est pas recommandée.
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS		
Dexlansoprazole Esoméprazole Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Rabéprazole	En théorie, aucune interaction n'est attendue.	Symtuza peut être co-administré avec les inhibiteurs de la pompe à protons sans adaptation posologique.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Buspirone Clorazépate Diazépam Estazolam Flurazépam Midazolam (par voie parentérale) Zolpidem Midazolam (par voie orale) Triazolam	En théorie, il est attendu que DRV/COBI entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces sédatifs/hypnotiques. (inhibition du CYP3A)	Une surveillance clinique est recommandée lorsque Symtuza est co-administré avec ces sédatifs/hypnotiques et une dose plus faible des sédatifs/hypnotiques doit être envisagée. Des précautions doivent être prises en cas de co-administration de Symtuza avec le midazolam par voie parentérale. Si Symtuza est co-administré avec le midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs ou dans une structure similaire, afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Une adaptation de la posologie du midazolam doit être envisagée, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée. La co-administration de midazolam par voie orale ou de triazolam avec Symtuza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
TRAITEMENT DE L'ÉJACULATION PRÉCOCE		
Dapoxétine	Non étudié.	La co-administration de Symtuza avec la dapoxétine est contre-indiquée.
MÉDICAMENTS UROLOGIQUES		
Fésotérodine Solifénacine	Non étudié.	Utiliser avec précaution. Surveiller les effets indésirables de la fésotérodine ou de la solifénacine, une réduction de la dose de la fésotérodine ou de la solifénacine peut être nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de Symtuza chez les femmes enceintes (moins de 300 évolutions de grossesse). Un nombre modéré de données chez les femmes enceintes (entre 300 et 1 000 évolutions de grossesse) n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé au darunavir, cobicistat ou ténofovir alafénamide. Un grand nombre de données n'a mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associée à l'emtricitabine chez les femmes enceintes (plus de 1 000 évolutions de grossesse).

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects de darunavir ou de l'emtricitabine sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3). Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs de cobicistat ou ténofovir alafenamide sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).

Le traitement par darunavir/cobicistat (deux des composants de Symtuza) pendant la grossesse entraîne une faible exposition au darunavir (voir rubrique 5.2), ce qui peut s'accompagner d'un risque accru d'échec thérapeutique et d'un risque accru de transmission du VIH à l'enfant. Par conséquent, le traitement par Symtuza ne doit pas être instauré pendant la grossesse et les femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par Symtuza doivent changer de traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement
L'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel. On ne sait pas si le darunavir, le cobicistat et le ténofovir alafénamide sont excrétés dans le lait maternel. Des études effectuées chez l'animal ont montré que le darunavir, le cobicistat et le ténofovir sont excrétés dans le lait. Des études menées chez le rat ont montré que le darunavir était excrété dans le lait et à doses élevées (1 000 mg/kg/jour) entraînait une toxicité chez la progéniture.

En raison des effets indésirables possibles chez les nourrissons allaités, les femmes recevant Symtuza ne doivent pas allaiter.

Pour éviter la transmission du VIH au nourrisson, il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter.

Fertilité
Il n'y a pas de données disponibles chez l'Homme sur l'effet du darunavir, du cobicistat, de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide concernant la fertilité. Aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité des animaux n'a été observé (voir rubrique 5.3). D'après les études effectuées chez l'animal, aucun effet sur la reproduction ou la fertilité n'est attendu avec Symtuza.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Symtuza a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser les machines. Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses peuvent survenir en cas de traitement par Symtuza (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Le profil de sécurité global de Symtuza s'appuie sur les données d'un essai de phase 2 GS-US-299-0102, randomisé, comparatif, en double aveugle, (N= 103 sous darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide [D/C/F/TAF]), les données de 2 essais de phase 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N= 362 sous D/C/F/TAF) et TMC114IFD3013 (EMERALD, N= 763 sous D/C/F/TAF), ainsi que sur l'ensemble des données des essais cliniques et post-commercialisation disponibles pour ses composants. Symtuza contenant du darunavir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide, les effets indésirables associés à chacun de ses composés pris individuellement sont susceptibles de survenir.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (> 5 %) chez les patients naïfs de traitement dans l'étude de phase 2 (GS-US-299-0102) et dans l'étude de phase 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analyse à la semaine 96) étaient la diarrhée (22,6 %), les céphalées (13,1 %), les éruptions cutanées (12,7 %), les nausées (9,7 %), la fatigue (8,0 %) et les douleurs abdominales (5,8 %).

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (> 5 %) chez les patients pré-traités contrôlés (étude EMERALD TMC114IFD3013, analyse à la semaine 96) étaient la diarrhée (10,5 %), les céphalées (10,4 %), l'arthralgie (7,7 %), les douleurs abdominales (7,5 %), la fatigue (5,9 %) et les éruptions cutanées (5,1 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau
Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par catégorie de fréquence dans le Tableau 2. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2

Classe de systèmes d'organes MedDRA Catégorie de fréquence	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	anémie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	hypersensibilité (médicamenteuse)
Peu fréquent	syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	diabète, anorexie, hypercholestérolémie, lipoprotéines de faible densité augmentées, hypertriglycéridémie, hyperlipidémie, dyslipidémie
Peu fréquent	hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	rêves anormaux
Affections du système nerveux	
Très fréquent	céphalées
Fréquent	sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée
Fréquent	vomissements, nausées, douleurs abdominales, distension abdominale, dyspepsie, flatulences
Peu fréquent	pancréatite aiguë, enzymes pancréatiques augmentées
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	enzymes hépatiques augmentées
Peu fréquent	hépatite aiguë[a], hépatite cytolytique[a]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	éruptions cutanées (comprenant le type maculaire, maculopapulaire, papulaire, érythémateux, prurigineux, l'éruption cutanée généralisée et la dermatite allergique)
Fréquent	prurit, urticaire
Peu fréquent	angiœdème
Rare	syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)[a], syndrome de Stevens-Johnson[a]

Fréquence indéterminée	nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)[a], pustulose exanthématique aiguë généralisée[a]
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent Peu fréquent	arthralgies, myalgies ostéonécrose
Affections du rein et des voies urinaires	
rare	néphropahie cristalline[a§]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	gynécomastie[a]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	asthénie, fatigue
Investigations	
Fréquent	augmentation de la créatininémie

[a] D'autres effets indésirables ont été observés uniquement avec darunavir/ritonavir dans d'autres essais cliniques ou après commercialisation.
§ effet indésirable identifié après commercialisation. Conformément aux instructions pour le Résumé des caractéristiques du produit (Révision 2, septembre 2009), la fréquence de cet effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation a été déterminée par la « règle de 3 ».

Description des effets indésirables particuliers
Éruption cutanée
L'éruption cutanée est un effet indésirable fréquent chez les patients traités par le darunavir. Les éruptions cutanées, majoritairement légères à modérées, surviennent souvent dans les quatre premières semaines du traitement et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4). Dans les essais de phase 2/3 chez les patients naïfs de traitement, 12,7 % (59/465) des patients recevant Symtuza ont eu une éruption cutanée (le plus souvent de grade 1), 1,5 % (7/465) des patients ont arrêté le traitement à cause d'une éruption cutanée, dont un cas à cause d'une éruption cutanée et d'une hypersensibilité. Dans l'essai de phase 3 chez les patients pré-traités contrôlés (étude EMERALD TMC114IFD3013), 5,1 % (39/763) des patients recevant Symtuza ont eu une éruption cutanée (le plus souvent de grade 1) et aucun n'a arrêté le traitement à cause d'une éruption cutanée.

Paramètres métaboliques
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Au cours de l'essai de phase 3 mené avec Symtuza chez des patients naïfs de traitement, des augmentations des paramètres lipidiques à jeun (cholestérol total, lipoprotéine de faible densité (LDL) direct, lipoprotéine de haute densité (HDL), et triglycérides) ont été observées à la semaine 48 et à la semaine 96 (voir Tableau 3) par rapport à l'inclusion. Les augmentations médianes par rapport à l'inclusion ont été plus importantes dans le groupe sous D/C/F/TAF que dans le groupe sous DRV/cobicistat (COBI)+F/fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) à la semaine 48.

Tableau 3

Paramètre lipidique	Valeur médiane à l'inclusion	Augmentation médiane par rapport à l'inclusion à la		
		Semaine 48 D/C/F/TAF	Semaine 48 D/C + F/TDF	Semaine 96* D/C/F/TAF
Cholestérol total (mmol/L)	4,22	0,74	0,27	0,88
Cholestérol LDL (mmol/L)	2,49	0,45	0,13	0,56
Cholestérol HDL (mmol/L)	1,08	0,12	0,04	0,13
Triglycérides (mmol/L)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 pour les 4 paramètres lipidiques lors de la comparaison de D/C/F/TAF versus D/C + F/TDF à la semaine 48
* Aucune donnée de comparaison disponible au-delà de la semaine 48

Troubles musculo-squelettiques
Une augmentation des taux de créatine phosphokinase (CPK), des myalgies, des myosites et, rarement, une rhabdomyolyse ont été rapportés avec l'utilisation des inhibiteurs de protéase du VIH, en particulier lors de l'association avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Ostéonécrose
Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Saignement chez les patients hémophiles
Des cas d'augmentation des saignements spontanés ont été rapportés chez des patients hémophiles recevant des antirétroviraux inhibiteurs de protéase (voir rubrique 4.4).

Réduction de la clairance estimée de la créatinine
Le cobicistat augmente la créatinine sérique en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans affecter la fonction glomérulaire rénale telle qu'évaluée, par exemple, en utilisant la cystatine C (Cyst C) comme marqueur de filtration.

Lors de l'essai de phase 3 mené avec Symtuza chez des patients naïfs de traitement, des augmentations de la créatinine sérique et des diminutions du $DFGe_{CG}$ ont été notées lors de la première évaluation sous traitement (semaine 2), puis ces paramètres sont restés stables tout au long des 96 semaines. Les modifications observées à la semaine 48 par rapport à l'inclusion ont été plus faibles sous D/C/F/TAF que sous D/C+F/TDF. La variation médiane du $DFGe_{CG}$ a été de - 5,5 mL/min sous D/C/F/TAF et de - 12,0 mL/min sous D/C+F/TDF (p < 0,001). Les variations médianes du débit de filtration glomérulaire estimé, mesuré en utilisant la Cyst C comme marqueur de filtration et calculé à l'aide de la formule CKD-EPI ($DFGe_{CKD\text{-}EPI\ CystC}$), ont été respectivement de 4,0 mL/min/1,73 m² et de 1,6 mL/min/1,73 m² (p < 0,001). À la semaine 96, la variation médiane du $DFGe_{CG}$ était de -5,2 mL/min sous D/C/F/TAF. La variation médiane du débit de filtration glomérulaire estimé, mesuré en utilisant la Cyst C comme marqueur de filtration et calculé à l'aide de la formule CKD-EPI ($DFGe_{CKD\text{-}EPI\ CystC}$) (N = 22) était de +4,4 mL/min/1,73 m² sous D/C/F/TAF.

Population pédiatrique
La sécurité de Symtuza chez les patients pédiatriques n'a pas été étudiée. Cependant, la sécurité des composants de Symtuza a été évaluée dans le cadre de l'essai clinique TMC114-C230 (N = 12) pour le darunavir associé au ritonavir et dans le cadre de l'étude GS-US-292-0106 (N = 50) pour l'association à doses fixes d'elvitégravir, de cobicistat, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Les données issues de ces études ont montré que le profil de sécurité global des composants de Symtuza chez les patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans et pesant au moins 40 kg était similaire à celui observé chez les patients adultes (voir rubrique 5.1).

Autres populations particulières
Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou le virus de l'hépatite C
L'information disponible sur l'utilisation des composants de Symtuza chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou le virus de l'hépatite C est limitée.

Parmi les 1 968 patients pré-traités recevant du darunavir en association avec du ritonavir 600/100 mg, deux fois par jour, 236 patients étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C. Les patients co-infectés présentaient plus fréquemment des augmentations des transaminases hépatiques à l'initiation et sous traitement que ceux ne présentant pas d'hépatite virale chronique. La sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide associés à l'elvitégravir et au cobicistat au sein d'un comprimé à doses fixes a été évaluée chez environ 70 patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant un traitement contre le VIH dans le cadre d'un essaiclinique en ouvert (GS-US-292-1249). D'après cette expérience limitée, le profil de sécurité de l'association emtricitabine/ténofovir alafénamide chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB semble être similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VIH-1 (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 BRUXELLES Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'expérience en matière de surdosage aigu de Symtuza chez l'Homme est limitée.
En cas de surdosage, les signes de toxicité doivent être surveillés chez le patient (voir rubrique 4.8).

Il n'y a pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage avec Symtuza. Le traitement du surdosage par Symtuza comporte des mesures générales de surveillance dont la surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient.

Dans la mesure où le darunavir et le cobicistat sont fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'ils soient éliminés de manière significative par hémodialyse ou par dialyse péritonéale. L'emtricitabine peut être éliminée par hémodialyse, cette dernière permettant d'éliminer environ 30% de la dose d'emtricitabine sur une période de dialyse de 3 heures débutée dans un délai de 1,5 heure après la prise de l'emtricitabine. Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 54%. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances,
Code ATC : J05AR22.

Mécanisme d'action
Le darunavir est un inhibiteur de la dimérisation et de l'activité catalytique de la protéase du VIH-1 (K_D de 4,5 x 10^{-12} M). Il inhibe de façon sélective le clivage des polyprotéines encodées Gag-Pol du VIH dans les cellules infectées par le virus, empêchant ainsi la formation de particules virales matures et infectieuses.

Le cobicistat est, par son mécanisme d'action, un inhibiteur des cytochromes P450 de la sous-famille du CYP3A. L'inhibition par le cobicistat du métabolisme médié par le CYP3A augmente l'exposition systémique aux substrats du CYP3A, comme le darunavir, dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie écourtée en raison de leur métabolisme dépendant du CYP3A.

L'emtricitabine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) et un analogue nucléosidique de la 2'-désoxycytidine. L'emtricitabine est phosphorylée par des enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine triphosphate. L'emtricitabine triphosphate inhibe la réplication du VIH en étant incorporée dans l'ADN viral via la transcriptase inverse (TI) du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

Le ténofovir alafénamide est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INtTI) et un précurseur phosphono-amidate du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate). Le ténofovir alafénamide est capable de pénétrer à l'intérieur des cellules et, en raison de sa stabilité plasmatique accrue et de son activation intracellulaire via hydrolyse par la cathepsine A, le ténofovir alafénamide est plus efficace que le ténofovir disoproxil pour concentrer le ténofovir dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP), y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH, et les macrophages. Le ténofovir intracellulaire est ensuite phosphorylé pour former le métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VIH en étant incorporé dans l'ADN viral via la TI du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

Activité antivirale *in vitro*
Le darunavir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ont montré des effets antiviraux cumulatifs à synergiques lors d'études effectuées sur des cultures cellulaires avec des associations de deux médicaments.

Le darunavir est actif sur les souches de laboratoire et des isolats cliniques de VIH-1, ainsi que des souches de laboratoire de VIH-2 dans des modèles d'infection aiguë de lignées lymphocytaires T, de cellules mononucléées sanguines périphériques humaines et de monocytes/macrophages humains, avec des concentrations efficaces à 50% (CE_{50}) médianes comprises entre 1,2 et 8,5 nM (0,7 à 5,0 ng/mL).Le darunavir a démontré une activité antivirale *in vitro* sur un large éventail d'isolats primaires du VIH-1 du groupe M (A, B, C, D, E, F, G) et du groupe O avec des valeurs de CE_{50} comprises entre < 0,1 et 4,3 nM. Ces valeurs de CE_{50} sont bien inférieures à la zone de concentration cellulaire toxique à 50% qui est de 87 µM à > 100 µM.

Le cobicistat n'a pas d'activité antivirale détectable contre le VIH-1 et n'a pas d'activité antagoniste sur l'effet antiviral du darunavir, de l'emtricitabine ou du ténofovir.

L'activité antivirale de l'emtricitabine contre des isolats de laboratoire et des isolats cliniques de VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, sur la lignée cellulaire MAGI CCR5 et sur des CMSP. Les valeurs de CE_{50} de l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 µM. L'emtricitabine a montré une activité antivirale en culture cellulaire contre les clades A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et a exercé une activité spécifique à la souche contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide contre des isolats de laboratoire et des isolats cliniques de VIH-1 de sous-type B a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des CMSP, des monocytes/macrophages primitifs et des lymphocytes T CD4+. Les valeurs de CE_{50} du ténofovir alafénamide étaient comprises entre 2,0 et 14,7 nM. Le ténofovir alafénamide a montré une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes du VIH-1 (M, N et O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,10 et 12,0 nM) et a exercé une activité spécifique à la souche contre le VIH-2 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,91 et 2,63 nM).

Résistance
La sélection *in vitro* de virus résistant au darunavir à partir du virus VIH-1 de type sauvage a été longue (> 3 ans). Les virus sélectionnés ne parvenaient pas à se développer en présence de concentrations en darunavir supérieures à 400 nM. Les virus sélectionnés dans ces conditions et montrant une diminution de la sensibilité au darunavir (intervalle : de 23 à 50 fois) avaient 2 à 4 substitutions d'acides aminés dans le gène de la protéase. La diminution de la sensibilité au darunavir des virus émergents de cette sélection n'a pas pu être expliquée par l'apparition de ces mutations de la protéase.

In vivo, des mutations de la protéase du VIH-1 associées à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, T74P, L76V, I84V et L89V) ont été mises en évidence par les données d'essais cliniques menés chez des patients ayant déjà reçu des antirétroviraux, tous pré-traités par inhibiteurs de protéase.

Une diminution de la sensibilité à l'emtricitabine est associée aux mutations M184V/I au niveau de la TI du VIH-1.

Les isolats du VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité au ténofovir alafénamide expriment une mutation K65R au niveau de la TI du VIH-1 ; par ailleurs, une mutation K70E au niveau de la TI du VIH-1 a été observée de façon transitoire. Les isolats du VIH-1 avec la mutation K65R présentent une sensibilité réduite à l'abacavir, l'emtricitabine, le ténofovir et la lamivudine.

Emergence de résistance chez des patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement et virologiquement contrôlés
Sur les 96 semaines de traitement dans les études de phase 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) chez des patients naïfs de traitement et TMC114IFD3013 (EMERALD) chez des patients pré-traités et virologiquement contrôlés, le test de résistance a été réalisé sur des échantillons de patients en échec virologique, selon la définition du protocole, et qui avaient un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 400 copies/mL lors de l'échec ou des évaluations ultérieures. L'émergence de résistance dans les groupes Symtuza est présentée dans le Tableau 4. Aucune mutation associée à une résistance au darunavir (DRV), une résistance primaire aux IP ou une résistance au TDF/TAF n'a été observée.

Tableau 4 : Emergence de résistance dans les essais AMBER et EMERALD (semaine 96)

Étude	Groupe de traitement	Sujets, n	Sujets en EVDP, n (%)	Sujets en EVDP, dont la résistance est évaluée, n (%)	Sujets avec ≥ 1 mutation associée à une résistance, n (%)		
					Protéase	Transcriptase inverse	
					Primaire IP/DRV	TDF/TAF	FTC
TMC114FD2HTX3001	**Symtuza**	**362**	**15 (4,1)**	**9 (2,5)**	**0**	**0**	**1 (M184I/V)[a]**
TMC114IFD3013	**Symtuza**	**763**	**24 (3,1)**	**4 (0,5)**	**0**	**0**	**0**
Total phase 3	**Symtuza**	**1 125**	**39 (3,5)**	**13 (1,2)**	**0**	**0**	**1 (0,1)**

[a] À la semaine 36 M184M/I/V observé, conférant une résistance à FTC. Ce sujet présentait une mutation K103N à la sélection, indiquant une résistance transmise aux INNTI.
DRV = darunavir ; FTC = emtricitabine ; EVDP = échec virologique selon la définition du protocole ; IP = inhibiteur de protéase ; TDF = fumarate de ténofovir disoproxil ; TAF = ténofovir alafénamide

Résistance croisée chez les patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement et virologiquement contrôlés
Le virus résistant à l'emtricitabine porteur de la mutation M184M/I/V a présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais a conservé sa sensibilité à l'abacavir, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine.

Données cliniques
Patients VIH-1 naïfs de traitement

Dans l'étude de phase 3 en double aveugle TMC114FD2HTX3001 (AMBER), les patients naïfs de traitement ont été randomisés pour recevoir soit Symtuza (N = 362) soit une association à doses fixes de darunavir et de cobicistat et une association à doses fixes d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil fumarate (F/TDF) (N = 363) une fois par jour. La réponse virologique a été définie comme étant une charge virale < 50 copies/mL en analyse Snapshot (voir Tableau 5).

Au total, 725 patients avaient un âge médian de 34 ans (intervalle de 18 à 71 ans), 88,3 % étaient de sexe masculin, 83,2 % étaient caucasiens, 11,1 % étaient noirs, 1,5 % étaient asiatiques. À l'inclusion, la valeur moyenne du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 et la valeur médiane du taux de

CD4+ étaient respectivement de 4,48 log_{10} copies/mL (ET = 0.61) et de 453 x 10^6 cellules/L (intervalle de 38 à 1 456 x 10^6 cellules/L).

Tableau 5 : Résultats virologiques dans l'étude AMBER aux semaines 48 et 96 (Analyse FDA Snapshot)

	Semaine 48		**Semaine 96***
	Symtuza N = 362	**DRV/COBI +F/TDF** N = 363	**Symtuza** N = 362
Réponse virologique, %			
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	91,4 %	88,4 %	85,1 %
Différence entre les traitements[a]	2,7 (IC à 95 % : -1,6 ; 7,1)		-
Échec virologique[b]	4,4 %	3,3 %	5,5 %
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL	2,5 %	2,5 %	1,7 %
Échec virologique entraînant l'arrêt du traitement	0,3 %	0	1,4 %[d]
Arrêt du médicament de l'étude pour autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible ≥ 50 copies/mL	1,7 %	0,8 %	2,5 %
Aucune donnée virologique[c]	4,1 %	8,3 %	9,4 %
Motifs			
Sortie d'essai pour cause d'événement indésirable ou de décès	2,2 %	4,4 %	2,2 %
Arrêt du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL	1,1 %	2,5 %	5,8 %
Données manquantes pendant la fenêtre, mais poursuite de l'essai	0,8 %	1,4 %	1,4 %
Réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL ; analyse Snapshot) par sous-groupe, n/N (%)			
Âge < 50 ans ≥ 50 ans	 299/326 (91,7 %) 32/36 (88,9 %)	 293/331 (88,5 %) 28/32 (87,5 %)	 276/326 (84,7 %) 32/36 (88,9 %)
Sexe Hommes Femmes	 292/318 (91,8 %) 39/44 (88,6 %)	 289/322 (89,8 %) 32/41 (78,0 %)	 270/318 (84,9 %) 38/44 (86,4 %)
Ethnie Noirs Non-noirs	 34/40 (85,0 %) 281/305 (92,1 %)	 34/40 (85,0 %) 275/309 (89,0 %)	 28/40 (70,0 %) 266/305 (87,2 %)
Charge virale à l'inclusion ≤ 100 000 copies/mL > 100 000 copies/mL	 278/303 (91,7 %) 53/59 (89,8 %)	 265/293 (90,4 %) 56/70 (80,0 %)	 260/303 (85,8 %) 48/59 (81,4 %)
Numération des CD4+ à l'inclusion < 200 cellules/mm^3 ≥ 200 cellules/mm^3	 16/22 (72,7 %) 315/340 (92,6 %)	 25/29 (86,2 %) 296/334 (88,6 %)	 16/22 (72,7 %) 292/340 (85,9 %)
Variation moyenne de la numération de CD4+ par rapport à l'inclusion	188,7	173,8	228,8

[a] D'après un test MH ajusté par strates, où les facteurs de stratification sont le taux d'ARN du VIH-1 (≤ 100 000 ou > 100 000 copies/mL) et la numération de CD4+ (< 200 ou ≥ 200 cellules/µL).
[b] Sont inclus les patients qui avaient un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre semaine 48/96 ; les patients qui ont arrêté prématurément en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité, d'après l'évaluation de l'investigateur ; les patients qui ont arrêté pour des raisons autres qu'un événement indésirable, le décès ou le manque ou la perte d'efficacité et qui avaient un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL au moment de l'arrêt.
[c] Fenêtre de la semaine 48 : Jour 295 – Jour 378 ; Fenêtre de la semaine 96 : Jour 631 – Jour 714
[d] Cinq sujets ont arrêté l'étude pour des motifs liés à l'efficacité d'après l'évaluation de l'investigateur (décision du médecin), dont 3 avec un dernier résultat ARN du VIH-1 sous traitement < 50 copies/mL.
* Absence de données de comparaison disponible au-delà de la semaine 48

Variations des mesures de la densité minérale osseuse
Dans l'étude de phase 3 TMC114FD2HTX3001 menée chez des patients naïfs de traitement, les réductions de la densité minérale osseuse associées à Symtuza étaient nulles ou plus faibles comparativement au DRV/COBI+F/TDF, telles que mesurées par analyse DXA de la hanche (variation en pourcentage des moyennes des moindres carrés : 0,17 % vs -2,69 %, p < 0,001) et du rachis lombaire (variation en pourcentage des moyennes des moindres carrés : -0,68 % vs -2,38 %, p = 0,004) après 48 semaines de traitement. Après 96 semaines de traitement par Symtuza, les pourcentages de variation de la densité minérale osseuse des hanches et de la colonne vertébrale (IC à 95 %) par rapport à l'inclusion étaient respectivement de -0,26 % (-0,96 ; 0,45) et -0,93 % (-1,82 ; -0,05).

Variations des mesures de la fonction rénale
Dans des études menées chez des patients naïfs de traitement, l'impact sur le débit de filtration glomérulaire estimé par la méthode de Cockcroft-Gault associé à Symtuza était plus faible comparativement au groupe contrôle (DRV/COBI+F/TDF).

Patients VIH-1 pré-traités
L'essai de phase 3 TMC114IFD3013 (EMERALD) a évalué l'efficacité de Symtuza chez des patients infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL). Les patients étaient virologiquement contrôlés depuis au moins 2 mois et n'avaient pas eu plus d'une élévation de la charge virale au-dessus de 50 copies d'ARN du VIH-1/mL au cours de l'année précédant l'inclusion. Les patients avaient été inclus dans l'étude s'ils avaient eu un précédent échec virologique sous traitement ARV ne contenant pas de darunavir. Les patients n'avaient aucun antécédent d'échec virologique sous traitement à base de darunavir, et si les génotypes antérieurs étaient disponibles, aucune mutation associée à une résistance au darunavir. Les patients étaient sous traitement ARV stable (depuis au moins 6 mois), composé d'un inhibiteur de protéase boosté [soit darunavir une fois par jour soit atazanavir (tous deux boosté par ritonavir ou cobicistat), soit lopinavir boosté par ritonavir] associé à emtricitabine et TDF. Soit ils changeaient de traitement pour Symtuza (N = 763) soit ils continuaient leur traitement (N = 378) (randomisation 2:1).
Les patients avaient un âge médian de 46 ans (intervalle de 19 à 78 ans), 82 % étaient des hommes, 75,5 % étaient caucasiens, 20,9 % étaient noirs et 2,3 % étaient asiatiques. La numération médiane des CD4+ à l'inclusion était de 628 x 10^6 cellules/mm^3 (intervalle de 111 à 1 921 x 10^6 cellules/mm^3). Les résultats virologiques aux semaines 48 et 96 de l'essai EMERALD sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Résultats virologiques aux semaines 48 et 96 dans l'essai EMERALD			
	Semaine 48		**Semaine 96***
	Symtuza N = 763	**bPI+F/TDF** N = 378	**Symtuza** N = 763
Rebond virologique[a], défini par le protocole, cumulé %			
Taux de rebond virologique défini par le protocole	2,5 %	2,1 %	3,1 %
(IC à 95 %)[b]	(1,5 ; 3,9)	(0,9 ; 4,1)	(2,0 ; 4,6)
Différence de proportions	0,4 (IC à 95 % : -1,5 ; 2,2)		-
Résultats de l'analyse Snapshot FDA			
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	94,9 %	93,7 %	90,7 %
Échec virologique[c]	**0,8 %**	**0,5 %**	**1,2 %**
Différence entre les traitements[d]	0,3 (IC à 95 % : -0,7 ; 1,2)		-
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL	0,5 %	0,5 %	0,7 %[f]
Échec virologique - entraînant l'arrêt	0	0	0
Échec virologique - arrêt dû à d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL disponible	0,3 %	0	0,5 %
Aucune donnée virologique[e]	**4,3 %**	**5,8 %**	**8,1 %**
Motifs			
Arrêt de l'essai en raison d'un événement indésirable ou du décès	1,4 %	1,1 %	2,4 %
Arrêt de l'essai pour d'autres raisons	2,5 %	4,2 %	5,0 %
Données manquantes au cours de la fenêtre mais poursuite de l'essai	0,4 %	0,5 %	0,8 %
Rebond virologique, défini par le protocole, cumulé par sous-groupe, %			
Âge < 50 ans ≥ 50 ans	13/507 (2,6 %) 6/256 (2,3 %)	7/252 (2,8 %) 1/126 (0,8 %)	18/507 (3,6 %) 6/256 (2,3 %)
Sexe Hommes Femmes	14/623 (2,2 %) 5/140 (3,6 %)	7/313 (2,2 %) 1/65 (1,5 %)	20/623 (3,2 %) 4/140 (2,9 %)
Ethnie Noirs Non-noirs	6/155 (3,9 %) 13/597 (2,2 %)	1/82 (1,2 %) 7/293 (2,4 %)	7/155 (4,5 %) 17/597 (2,8 %)
Antécédents d'échec sous ARV 0 ≥ 1	16/647 (2,5 %) 3/116 (2,6 %)	8/325 (2,5 %) 0/53 (0 %)	19/647 (2,9 %) 5/116 (4,3 %)

[a] 2 taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL consécutifs, ou en cas d'arrêt ou à la semaine 48/96 quel que soit le motif, 1 seul taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à partir de l'inclusion (inclus)
[b] IC à 95 % bilatéral exact de Clopper-Pearson
[c] Sont inclus les patients qui avaient un taux ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre semaine 48/96, les patients qui ont arrêté prématurément en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité, d'après l'évaluation de l'investigateur, les patients qui ont arrêté pour d'autres raisons qu'un événement indésirable, décès ou manque ou perte d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'arrêt.
[d] D'après un test de MH ajusté en fonction de l'IPb à la sélection (ATV avec rtv ou COBI, DRV avec rtv ou COBI, LPV avec rtv)
[e] Fenêtre de la semaine 48 : Jour 295 – Jour 378 ; Fenêtre de la semaine 96 : Jour 631 – Jour 714
[f] Les valeurs de charge virale suivantes ont été observées pour ces sujets à la semaine 96 : 54 copies/mL, 78 copies/mL, 111 copies/mL, 152 copies/ml et 210 copies/mL.
[*] Aucune donnée de comparaison disponible au-delà de la semaine 48

Population pédiatrique
L'utilisation de Symtuza chez les patients adolescents naïfs d'ARV âgés de 12 ans à < 18 ans et pesant au moins 40 kg est étayée par deux essais menés chez des patients pédiatriques infectés par le VIH-1 (TMC114-C230 et GS-US-292-0106). Pour plus d'informations, voir l' information produit du darunavir et de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide.

Un essai de phase 2 en ouvert (TMC114-C230) a été réalisé afin d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité, la tolérance et l'efficacité du darunavir associé à une faible dose de ritonavir chez 12 patients pédiatriques infectés par le VIH-1, naïfs d'ARV, âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg. Ces patients ont reçu darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux. La réponse virologique était définie par une diminution de la charge virale (taux plasmatique d'ARN du VIH-1) d'au moins 1,0 $\log_{10}$ par rapport à l'inclusion (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Résultat virologique chez des adolescents *naïfs* d'ARV à la semaine 48 (algorithme TLOVR)

TMC114-C230	
Résultat à la Semaine 48	Darunavir/ritonavir (N = 12)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL[a]	83.3% (10)
Pourcentage de variation médiane des CD4+ par rapport à l'inclusion	14
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion[b]	221
Diminution de la charge virale plasmatique ≥ 1,0 $\log_{10}$ par rapport à l'inclusion	100%

[a] Imputations selon l'algorithme TLOVR.
[b] imputation selon laquelle les patients qui ne terminent pas l'essai sont considérés comme des échecs : les patients qui ont quitté l'essai prématurément sont imputés avec une variation égale à 0.

L'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide ont été évaluées dans l'étude GS-US-292-0106, en ouvert menée chez 50 adolescents infectés par le VIH-1, naïfs de traitement qui ont reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide (10 mg) en association avec l'elvitégravir et le cobicistat sous forme de comprimé à doses fixes. Les patients avaient un âge médian de 15 ans (intervalle : 12 à 17 ans) ; 56% étaient de sexe féminin ; 12% étaient asiatiques et 88% étaient noirs. A l'inclusion, le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 4,7 $\log_{10}$ copies/mL, le taux médian de CD4+ était de 456 cellules/mm^3 (intervalle : 95 à 1 110) et le % médian de CD4+ était de 23% (intervalle : 7 à 45%). Globalement, 22% des patients présentaient à l'inclusion un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 > 100 000 copies/mL. À la semaine 48, 92% (46/50) ont atteint un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, soit un taux de réponse similaire à ceux observés lors des études menées chez des adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. L'augmentation moyenne du taux de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 224 cellules/mm^3. Il n'a été détecté aucune émergence de résistance à l'association E/C/F/TAF (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide) jusqu'à la semaine 48.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Symtuza dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité de l'ensemble des composants de Symtuza a été comparable à celle du darunavir 800 mg, du cobicistat 150 mg et de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide 200/10 mg co-administrés sous formulations distinctes ; la bioéquivalence a été établie après administration

d'une dose unique avec de la nourriture chez des sujets sains (N = 96).

Absorption
La biodisponibilité absolue d'une dose unique de 600 mg de darunavir seul a été d'environ 37% et elle a augmenté jusqu'à environ 82% en présence de 100 mg de ritonavir deux fois par jour. La biodisponibilité absolue de l'emtricitabine en gélule à 200 mg a été de 93%.

Tous les composants ont été rapidement absorbés après administration orale de Symtuza chez des sujets sains. Les concentrations plasmatiques maximales du darunavir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide ont été atteintes respectivement 4,00 ; 4,00 ; 2,00 et 1,50 heures après administration. La biodisponibilité des composants de Symtuza n'a pas été modifiée après administration orale du comprimé fractionné en comparaison à une administration du comprimé avalé en entier.

L'exposition au darunavir et au cobicistat administrés avec Symtuza a été respectivement 30% à 45% plus faible et 16% à 29% plus faible en cas de prise à jeun par comparaison avec une prise avec de la nourriture. S'agissant de l'emtricitabine, la C_{max} a été 1,26 fois plus élevée lors d'une prise à jeun, tandis que l'aire sous la courbe (ASC) a été comparable à jeun et avec de la nourriture. S'agissant du ténofovir alafénamide, la C_{max} a été 1,82 fois plus élevée lors d'une prise à jeun, tandis que l'ASC a été 20% plus faible en cas de prise à jeun par comparaison avec une prise avec de la nourriture. Les comprimés de Symtuza doivent être pris avec de la nourriture. La nature des aliments ne modifie pas l'exposition à Symtuza.

Distribution
Darunavir
Le darunavir est lié à environ 95% aux protéines plasmatiques. Le darunavir se lie principalement à l'α_1-glycoprotéine acide plasmatique.

Après administration intraveineuse, le volume de distribution du darunavir seul a été de 88,1 ± 59,0 L (moyenne ± ET), et a augmenté à 131 ± 49,9 L (moyenne ± ET) en présence de 100 mg de ritonavir, deux fois par jour.

Cobicistat
Le cobicistat est lié à 97-98% aux protéines plasmatiques humaines et le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament a été d'environ 2.

Emtricitabine
La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été inférieure à 4% et indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02 - 200 µg/mL. À la concentration plasmatique maximale, le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament était d'environ 1,0 et le rapport moyen entre les concentrations séminale et plasmatique du médicament était d'environ 4,0.

Ténofovir alafénamide
La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7% et est indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,01 - 25 µg/mL. La liaison *ex vivo* du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons recueillis au cours des essais cliniques a été d'environ 80%.

Biotransformation
Darunavir
Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains indiquent que le darunavir subit principalement un métabolisme oxydatif. Le darunavir est métabolisé de façon importante par le système enzymatique du cytochrome au niveau hépatique et presque exclusivement par l'iso-enzyme CYP3A4. Un essai chez le volontaire sain avec du darunavir marqué au ^{14}C a montré que la majorité de la radioactivité plasmatique après une dose unique de 400/100 mg de darunavir associé au ritonavir était due à la substance active mère. Au moins trois métabolites oxydatifs du darunavir ont été identifiés chez les humains; tous ont montré une activité au moins 10 fois inférieure à celle du darunavir sur le virus VIH de type sauvage.

Cobicistat
Le cobicistat est métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A (voie majeure) et le CYP2D6 (voie mineure) et ne subit pas de glucuroconjugaison. Après administration orale de [^{14}C]-cobicistat, 99% de la radioactivité circulante dans le plasma correspondaient au cobicistat sous forme inchangée. De faibles taux de métabolites sont observés dans les urines et les fèces et ceux-ci ne contribuent pas à l'activité inhibitrice du cobicistat sur le CYP3A.

Emtricitabine
Des études *in vitro* indiquent que l'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes du CYP humain. Après administration de [^{14}C]-emtricitabine, la dose d'emtricitabine a été totalement retrouvée dans les urines (environ 86%) et les fèces (environ 14%). Treize pour cent de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites putatifs. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9% de la dose) et la conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4% de la dose). Aucun autre métabolite n'a pu être identifié.

Ténofovir alafénamide
Le métabolisme est une voie d'élimination majeure pour le ténofovir alafénamide chez l'Homme, représentant > 80% d'une dose orale. Les études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite majeur) par la cathepsine A dans les CMSP (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages, et par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes. *In vivo*, le ténofovir alafénamide est hydrolysé au sein des cellules pour former le ténofovir (métabolite majeur), lequel est phosphorylé pour former le métabolite actif, le ténofovir diphosphate.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas métabolisé par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP2D6. Le ténofovir alafénamide est métabolisé de façon minime par le CYP3A4. Lors de sa co-administration avec l'éfavirenz, un inducteur modéré du CYP3A, l'exposition au ténofovir alafénamide n'a pas été significativement modifiée. Après administration de ténofovir alafénamide, la radioactivité [^{14}C] dans le plasma a présenté un profil dépendant du temps, le ténofovir alafénamide ayant été l'espèce la plus abondante retrouvée au cours des premières heures et l'acide urique par la suite.

Élimination
Darunavir
Après une dose de 400/100 mg de [^{14}C]-darunavir associé au ritonavir, environ 79,5% et 13,9% de la dose de [^{14}C]-darunavir administrée ont été retrouvés respectivement dans les fèces et dans l'urine. Le darunavir inchangé n'a été retrouvé qu'à environ 41,2% et 7,7% de la dose administrée respectivement dans les fèces et dans l'urine.

La clairance intraveineuse du darunavir seul (150 mg) et en présence de ritonavir à faible dose (100 mg) a été respectivement de 32,8 L/h et 5,9 L/h. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique médiane du darunavir après l'administration de Symtuza est de 5,5 heures.

Cobicistat
Après administration orale de [^{14}C]-cobicistat, 86% de la dose ont été retrouvés dans les fèces et 8,2%, dans les urines. La demi-vie d'élimination

terminale plasmatique médiane du cobicistat après l'administration de Symtuza est de 3,6 heures.

Emtricitabine
L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86%) et les fèces (environ 14%). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 mL/min. Après administration orale de Symtuza, la demi-vie médiane d'élimination de l'emtricitabine est de 17,2 heures.

Ténofovir alafénamide
Le ténofovir alafénamide est principalement éliminé après métabolisation en ténofovir. La demi-vie d'élimination terminale médiane du ténofovir alafénamide après administration de Symtuza a été de 0,3 heure. Le ténofovir est éliminé de l'organisme par les reins à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie plasmatique médiane du ténofovir est d'environ 32 heures. L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide intact est une voie mineure, moins de 1% de la dose étant éliminée dans les urines. Le métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate, a une demi-vie de 150 à 180 heures dans les CMSP.

Populations particulières
Population pédiatrique
La pharmacocinétique de Symtuza n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques. Cependant, des données pharmacocinétiques sont disponibles pour les différents composants de Symtuza et elles indiquent que des doses de 800 mg de darunavir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide aboutissent à des expositions similaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg.

Sujets âgés
Les informations de pharmacocinétique disponibles chez les sujets âgés (âge ≥ 65 ans) pour Symtuza et chacun de ses composants sont limitées.

L'analyse des données de pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VIH (n = 12, âge ≥ 65 ans) a montré que le profil pharmacocinétique du darunavir ne varie pas de façon sensible dans la tranche d'âge de 18 à 75 ans (voir rubrique 4.4).

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente liée à l'âge n'a été identifiée pour le cobicistat, l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide dans la tranche d'âge ≤ 65 ans.

Sexe
L'analyse des données de pharmacocinétique de population a montré une exposition au darunavir légèrement supérieure (16,8%) chez les femmes infectées par le VIH-1 par rapport aux hommes. Cette différence n'est pas cliniquement significative.

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative liée au sexe n'a été identifiée pour le cobicistat, l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide.

Insuffisance rénale
Symtuza n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des données pharmacocinétiques sont disponibles pour les composants de Symtuza (pris individuellement).

Darunavir
Les résultats d'une étude du bilan massique avec le [^{14}C]-darunavir associé au ritonavir ont montré qu'environ 7,7% de la dose de darunavir administrée est éliminée dans les urines sous forme inchangée.

Bien que le darunavir n'ait pas été étudié chez les patients insuffisants rénaux, l'analyse des données de pharmacocinétique de population a montré que le profil pharmacocinétique du darunavir n'était pas modifié de façon significative chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance rénale modérée ($DFGe_{CG}$ entre 30 et 60 mL/min, n = 20) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Cobicistat
Une étude sur la pharmacocinétique du cobicistat a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale sévère ($DFGe_{CG}$ inférieur à 30 mL/min). Aucune différence significative concernant la pharmacocinétique du cobicistat n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance rénale sévère et les sujets sains, ce qui est cohérent avec la faible clairance rénale du cobicistat.

Emtricitabine
L'exposition systémique moyenne à l'emtricitabine a été plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($DFGe_{CG}$ < 30 mL/min) (33,7 µg•h/mL) que chez les sujets ayant une fonction rénale normale (11,8 µg•h/mL).

Ténofovir alafénamide
Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou du ténofovir entre les sujets sains et les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($DFGe_{CG}$ > 15 mais < 30 mL/min) lors des études sur le ténofovir alafénamide. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible concernant le ténofovir alafénamide chez les patients présentant un $DFGe_{CG}$ < 15 mL/min.

Insuffisance hépatique
Symtuza n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Des données pharmacocinétiques sont disponibles pour les composants de Symtuza (pris individuellement).

Darunavir
Le darunavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Dans une étude évaluant des doses multiples de darunavir/ritonavir (600/100 mg) deux fois par jour, il a été démontré que les concentrations plasmatiques totales du darunavir chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A, n = 8) et modérée (Child-Pugh classe B, n = 8) étaient comparables à celles observées chez des sujets sains. Cependant, les concentrations de darunavir libre étaient augmentées environ de 55% (Child-Pugh classe A) et de 100% (Child-Pugh classe B). La signification clinique de cette augmentation n'est pas connue. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du darunavir n'a pas été étudié (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Cobicistat
Le cobicistat est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Une étude sur la pharmacocinétique du cobicistat a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B). Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique du cobicistat n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) sur la pharmacocinétique du cobicistat n'a pas été étudié.

Emtricitabine

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ; cependant, comme l'emtricitabine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques de manière significative, l'impact de l'insuffisance hépatique devrait être limité.

Tenofovir alafénamide
Il n'a pas été observé de modifications cliniquement pertinentes de la pharmacocinétique du ténofovir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les effets de l'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) sur la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide n'ont pas été étudiés.

Co–infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C
Les données pharmacocinétiques des essais cliniques sont insuffisantes pour déterminer l'effet de l'infection par le virus de l'hépatite B et/ou C sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir, du cobicistat, de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Grossesse et période post-partum
Le traitement par darunavir/cobicistat 800/150 mg, une fois par jour, pendant la grossesse entraîne une faible exposition au darunavir (voir Tableau 8). Chez les femmes recevant darunavir/cobicistat pendant le deuxième trimestre de grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C_{max}, de l'ASC_{24h} et de la C_{min} en darunavir total étaient respectivement 49%, 56% et 92% plus basses par rapport à la période post-partum ; pendant le troisième trimestre de grossesse, les valeurs de la C_{max}, de l'ASC_{24h} et de la C_{min} en darunavir total étaient respectivement 37%, 50% et 89% plus basses par rapport à la période post-partum. La fraction libre était également considérablement réduite, avec notamment des réductions d'environ 90% de la C_{min}. La principale cause de ces faibles expositions est une réduction importante de l'exposition au cobicistat résultant de l'induction enzymatique associée à la grossesse (voir ci-dessous).

Tableau 8

Résultats pharmacocinétiques du darunavir total après une administration de darunavir/cobicistat 800/150 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant le deuxième trimestre de grossesse, le troisième trimestre de grossesse et la période post-partum			
Pharmacocinétique du darunavir total (moyenne ± ET)	**Deuxième trimestre de grossesse (n=7)**	**Troisième trimestre de grossesse (n=6)**	**Période post-partum (6-12 semaines) (n=6)**
C_{max}, ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
ASC_{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'exposition au cobicistat était plus faible pendant la grossesse, ce qui pourrait conduire à un effet booster du darunavir suboptimal. Au cours du deuxième trimestre de la grossesse, les valeurs de la C_{max}, de l'ASC_{24h} et de la C_{min} en cobicistat étaient respectivement 50%, 63% et 83% plus basses par rapport à la période post-partum. Au cours du troisième trimestre de la grossesse, les valeurs de la C_{max}, de l'ASC_{24h} et de la C_{min} en cobicistat étaient respectivement 27%, 49% et 83% plus basses par rapport à la période post-partum.

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide durant la grossesse.

5.3 Données de sécurité préclinique

Darunavir
Les données non cliniques sur le darunavir issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme. Le darunavir n'a aucun effet sur la fertilité ni sur le développement embryonnaire précoce et ne présente aucun potentiel tératogène, à des niveaux d'exposition inférieurs à ceux de la posologie recommandée chez l'Homme.

Chez les jeunes rats ayant reçu du darunavir jusqu'à l'âge de 23 à 26 jours (correspondant à un âge de moins de 2 ans chez l'être humain), une mortalité accrue a été observée, avec des convulsions chez certains animaux. Ces résultats ont été imputés à l'immaturité des enzymes hépatiques et de la barrière hémato-encéphalique. En raison des incertitudes concernant le rythme de développement de la barrière hémato-encéphalique et des enzymes hépatiques chez l'être humain, Symtuza ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans.

Cobicistat
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et le lapin lors des études de toxicité sur le développement. Chez le rat, des modifications de l'ossification au niveau de la colonne vertébrale et des sternèbres des fœtus se sont produites à une dose ayant engendré une toxicité maternelle significative.

Des études *ex vivo* menées chez le lapin et des études *in vivo* menées chez le chien suggèrent que le cobicistat présente un faible potentiel de prolongation de l'intervalle QT et qu'il peut prolonger légèrement l'intervalle PR et provoquer une réduction de la fonction ventriculaire gauche à des concentrations moyennes au moins 10 fois supérieures à l'exposition obtenue chez l'Homme pour la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

Une étude de cancérogénicité à long terme du cobicistat chez le rat a révélé un potentiel tumorigène spécifique à cette espèce qui est considéré sans pertinence pour l'Homme. Une étude de cancérogénicité à long terme chez la souris n'a révélé aucun potentiel cancérogène.

Emtricitabine
Les données non cliniques sur l'emtricitabine issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

L'emtricitabine a montré un faible potentiel cancérogène chez la souris et le rat.

Ténofovir alafénamide
Les études non cliniques effectuées avec le ténofovir alafénamide chez le rat et le chien ont révélé que les os et les reins étaient les principaux organes cibles de toxicité. La toxicité osseuse a été observée sous la forme d'une réduction de la densité minérale osseuse chez le rat et le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir au moins quatre fois supérieurs à ceux attendus après l'administration de Symtuza. Une infiltration minime des histiocytes a été observée au niveau des yeux chez le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir alafénamide et au ténofovir environ 15 et 40 fois supérieurs, respectivement, à ceux attendus après l'administration de Symtuza.

Le ténofovir alafénamide n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles.

Étant donné que l'exposition au ténofovir chez le rat et la souris est plus faible après l'administration de ténofovir alafénamide par comparaison avec le ténofovir disoproxil, les études de carcinogénicité et une étude péri- et post-natale chez le rat ont été réalisées uniquement avec le ténofovir disoproxil. Les études conventionnelles de cancérogenèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur les paramètres relatifs à la gestation ou au fœtus.
Toutefois, le ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans une étude de toxicité péri- et post-natale à des doses toxiques pour la mère.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre

Enrobage du comprimé
Macrogol 4 000
Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans
Après première ouverture : 6 semaines

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine avec le dessicant à l'intérieur du flacon afin de protéger les comprimés de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Les comprimés peuvent être conservés hors de l'emballage d'origine jusqu'à 7 jours et doivent être jetés après cette période s'ils n'ont pas été pris. Les comprimés conservés hors de l'emballage d'origine ne doivent pas être remis dans l'emballage.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) comprenant un dessicant de gel de silice (contenu dans un sachet ou dans une capsule), avec bouchon de sécurité enfant à vis en polypropylène.

Chaque flacon contient 30 comprimés.
Présentation par boîte d'un flacon ou de trois flacons.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1225/001 - 30 comprimés pelliculés
EU/1/17/1225/002 - 90 comprimés pelliculés (3 x 30)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 septembre 2017
Date du dernier renouvellement : 24 mai 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/03/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.