

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Symtuza® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 800 mg Darunavir (als Ethanolat), 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin und 10 mg Tenofoviralfenamid (als Fumarat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelbe bis gelbbraune kapselförmige, 22 mm × 10 mm große Tablette mit Prägung „8121“ auf der einen Seite und „JG“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symtuza ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von Symtuza sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzt.

Dosierung

Das empfohlene Dosisregime bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg beträgt eine Tablette, die einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen wird.

Antiretrovirale nicht vorbehandelte (ART-naive) Patienten

Die empfohlene Dosierung ist eine Filmtablette Symtuza einmal täglich mit einer Mahlzeit.

ART-vorbehandelte Patienten

Eine Filmtablette Symtuza einmal täglich mit einer Mahlzeit darf bei Patienten eingesetzt werden, die bereits mit antiretroviralen Mitteln behandelt wurden, aber keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAMs)* und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen (siehe Abschnitt 5.1).

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

Hinweis bei ausgelassenen Dosen

Falls eine Dosis von Symtuza vergessen wird, dieses Versäumnis aber innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, sollten die Patienten angewiesen werden, die vorgeschriebene Dosis von Symtuza zusammen mit einer Mahlzeit so bald wie möglich einzunehmen. Wenn eine ausgelassene Dosis später als 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, darf sie nicht eingenommen werden und der Patient sollte sein gewohntes Behandlungsschema wiederaufnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzt Informationen in dieser Patientengruppe vor und daher sollte Symtuza bei Patienten über 65 Jahre mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch sollte Symtuza bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden, da Bestandteile von Symtuza, Darunavir und Cobicistat, hepatisch metabolisiert werden.

Symtuza wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht. Deswegen darf Symtuza bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR_{CG}) von ≥ 30 ml/min gemäß der Cockcroft-Gault-Formel ist keine Dosisanpassung von Symtuza erforderlich.

Eine Behandlung mit Symtuza sollte bei Patienten mit eGFR_{CG} < 30 ml/min nicht eingeleitet werden, da keine Daten über die Anwendung von Symtuza bei dieser Population vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Behandlung mit Symtuza sollte bei Patienten mit einer eGFR_{CG} abgesetzt werden, die während der Behandlung unter 30 ml/min absinkt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symtuza bei Kindern im Alter von 3 bis 11 Jahren oder mit einem Körpergewicht < 40 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Aufgrund der Sicherheitsbedenken darf Symtuza nicht bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Art der Anwendung

Symtuza sollte oral, einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tablette sollte nicht zerbrochen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

Gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln wegen eines möglichen Verlustes der therapeutischen Wirksamkeit (siehe Abschnitt 4.5):

- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Rifampicin
- Lopinavir/Ritonavir
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln wegen der Möglichkeit schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.5):

- Alfuzosin
- Amiodaron, Dronedaron, Chinidin, Ranolazin
- Colchicin bei Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.5)
- Rifampicin
- Ergotderivate (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)
- Pimozid, Quetiapin, Sertindol, Lurasidon (siehe Abschnitt 4.5)
- Triazolam, oral eingenommenes Midazolam (zur Vorsicht bei parenteral angewendetem Midazolam, siehe Abschnitt 4.5)
- Sildenafil – wenn zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet, Avanafil
- Simvastatin und Lovastatin (siehe Abschnitt 4.5)
- Ticagrelor

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie (ART) das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Leitlinien berücksichtigt werden.

ART-vorbehandelte Patienten

Bei vorbehandelten Patienten sollte Symtuza nicht angewendet werden, wenn eine oder mehrere DRV-RAMs oder ≥ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml oder eine CD4+-Zellzahl von < 100×10^6 Zellen/l vorhanden sind (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, potenziell letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symtuza bei Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist nicht erwiesen. Tenofoviralfenamid ist gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) aktiv.

Im Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis C, beachten Sie

bitte die entsprechenden Fachinformationen für diese Arzneimittel.

Das Absetzen der Therapie mit Symtuza bei Patienten mit einer HIV/HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die Symtuza absetzen, sollten für mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden. Gegebenenfalls kann die Einleitung einer Therapie der Hepatitis B gerechtfertigt sein. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung oder Zirrhose wird ein Therapieabbruch nicht empfohlen, weil eine darauf folgende Exazerbation der Hepatitis zu einer Leberdekompensation führen kann.

Symtuza sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofovirdisoproxil (z.B. Fumarat, Phosphat oder Succinat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten, die für die Behandlung von HBV-Infektionen angewendet werden.

Fehlfunktion der Mitochondrien

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, Hyperlipasämie). Diese Ereignisse sind häufig vorübergehend. Es wurden einige spät auftretende neurologische Störungen berichtet (Hypertonie, Konvulsionen, Verhaltensstörungen). Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, selbst HIV-negative Kinder, sollte klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und sollte im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung einer antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Ältere Patienten

Da zur Anwendung von Symtuza bei Patienten ab 65 Jahre nur wenige Informationen verfügbar sind, sollte diese mit Vorsicht erfolgen, zumal bei diesen Patienten die Häufigkeit von Einschränkungen der Leberfunktion sowie von Begleiterkrankungen oder anderen Therapien erhöht ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Hepatotoxizität

Es wurde über arzneimittelinduzierte Hepatitis (z. B. akute Hepatitis, zytolytische Hepatitis) unter Therapie mit Darunavir/Ritonavir berichtet. Während des klinischen Entwicklungsprogramms zu Darunavir/Ritonavir (N = 3.063) wurde Hepatitis bei

0,5% der Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit Darunavir/Ritonavir erhielten, berichtet. Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, inklusive chronischer Hepatitis B oder C, haben ein erhöhtes Risiko für Leberfunktionsstörungen einschließlich schwerer und potenziell tödlicher Nebenwirkungen auf die Leber. Im Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C, beachten Sie bitte die entsprechenden Fachinformationen für diese Arzneimittel.

Entsprechende Laboruntersuchungen sollen vor Beginn der Therapie mit Symtuza durchgeführt und die Patienten während der Behandlung überwacht werden. Eine besondere Überwachung der AST/ALT-Werte soll bei Patienten mit zugrundeliegender chronischer Hepatitis, Leberzirrhose oder bei Patienten, die vor Beginn der Behandlung erhöhte Transaminasen aufweisen, in Betracht gezogen werden, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung mit Symtuza.

Wenn es bei Patienten, die Symtuza einnehmen, Hinweise auf eine neu aufgetretene oder sich verschlechternde Leberfunktionsstörung gibt (einschließlich einer klinisch signifikanten Erhöhung der Leberenzyme und/oder Symptome wie Ermüdung, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gelbsucht, dunkler Urin, Druckempfindlichkeit der Leber, Hepatomegalie), soll umgehend eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Nephrotoxizität

Ein potentielles Risiko für Nephrotoxizität, die durch eine chronische Exposition gegenüber Tenofovir in niedrigen Konzentrationen durch die Tenofoviralafenamid-Dosis entsteht, kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Nierenfunktionsstörung

Es konnte gezeigt werden, dass Cobicistat die geschätzte Kreatinin-Clearance durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Dieser Effekt auf das Serumkreatinin, der zu einer Verringerung der geschätzten Kreatinin-Clearance führt, muss berücksichtigt werden, wenn man Symtuza bei Patienten anwendet, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance herangezogen wird, um über die weitere klinische Versorgung zu entscheiden, einschließlich einer Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel. Für weitergehende Informationen, siehe Fachinformation von Cobicistat.

Patienten mit Begleiterkrankungen

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symtuza oder seinen Bestandteilen wurde bei Patienten mit einer zugrundeliegenden schweren Lebererkrankung nicht nachgewiesen. Symtuza ist daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. Aufgrund eines Anstiegs der Plasmakonzentration von ungebundenem Darunavir, sollte Symtuza bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Hämophilie-Patienten

Bei Patienten mit Hämophilie A oder B, die mit HIV-PIs behandelt wurden, wurde eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontan aufgetretener Hämatomate der Haut und Einblutungen in die Gelenke (Hämarthrose), berichtet. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich der Faktor VIII angewendet. In mehr als der Hälfte der berichteten Fälle wurde die Behandlung mit HIV-PIs fortgesetzt oder wieder aufgenommen, falls diese abgebrochen worden war. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist jedoch nicht geklärt. Hämophilie-Patienten sollten daher auf eine mögliche Zunahme von Blutungen hingewiesen werden.

Schwere Hautreaktionen

Während des klinischen Entwicklungsprogramms von Darunavir/Ritonavir (N = 3.063) wurden schwere Hautreaktionen, die mit Fieber und/oder Erhöhung der Transaminasen einhergehen können, bei 0,4% der Patienten berichtet. DRESS (Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) und ein Stevens-Johnson-Syndrom wurde selten (< 0,1%) beschrieben; toxische epidermale Nekrolyse sowie akute generalisierte exanthematische Pustulose wurden nach Markteinführung berichtet. Symtuza soll sofort abgesetzt werden, wenn sich Zeichen oder Symptome einer schweren Hautreaktion entwickeln. Diese können mit schweren Hautausschlägen oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeinem Unwohlsein, Ermüdung, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasen, oralen Läsionen, Konjunktivitis, Hepatitis und/oder Eosinophilie verbunden sein, sind aber nicht darauf beschränkt.

Sulfonamidallergie

Darunavir enthält einen Sulfonamid-Anteil. Symtuza sollte bei Patienten mit bekannter Sulfonamidallergie mit Vorsicht angewendet werden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapie Richtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Osteonekrose

Obwohl die Ätiologie als multifaktoriell (einschließlich Corticosteroidtherapie, Alkoholkonsum, schwerer Immunsuppression, höherem Body-Mass-Index) angesehen wird, wurde über Fälle von Osteonekrose besonders bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitexposition gegenüber einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Patienten

ten sollten angewiesen werden medizinischen Rat zu suchen, wenn sie Gelenkschmerzen, Gelenksteifigkeit oder Beschwerden bei Bewegungen verspüren.

Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten, die mit einer ART behandelt wurden, wurde ein Immunrekonstitutionssyndrom berichtet. Bei HIV-infizierten Patienten, die zu Beginn der ART an einer schweren Immunschwäche leiden, kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Relevante Beispiele umfassen Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen sowie Pneumonie verursacht durch *Pneumocystis jirovecii* (früher bekannt als *Pneumocystis carinii*). Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien mit einer gleichzeitigen Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir eine Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster beobachtet. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immunrekonstitution auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Opportunistische Infektionen

Patienten, die Symtuza oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können weiterhin opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist weiterhin eine kontinuierliche engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind, erforderlich.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Symtuza ist für die Anwendung als vollständiges Regime für die Behandlung der HIV-1-Infektion indiziert und sollte nicht mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Symtuza sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die eine pharmakokinetische Verstärkung mit Ritonavir oder Cobicistat benötigen. Symtuza sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil (als Fumarat, Phosphat oder Succinat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten, die für die Behandlung von HBV-Infektionen angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Symtuza soll nicht bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden mit Symtuza keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Wechselwirkungen, die in Studien mit einzelnen Bestandteilen von Symtuza, d. h. mit Darunavir (in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir), Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofovirafenamid identifiziert wurden, bestimmen die Wechselwirkungen, die bei Symtuza auftreten können.

Darunavir und Cobicistat

Darunavir ist ein CYP3A-Inhibitor, ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und ein P-gp-Inhibitor. Cobicistat ist ein mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein schwacher CYP2D6-Inhibitor. Cobicistat hemmt die Transporter P-Glykoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 und OATP1B3. Eine gleichzeitige Anwendung von Cobicistat mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Es ist nicht zu erwarten, dass Cobicistat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 oder CYP2C19 hemmt. Es ist nicht zu erwarten, dass Cobicistat CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 oder P-gp (MDR1) induziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Arzneimitteln, die primär über CYP3A metabolisiert werden, kann zu einer erhöhten systemischen Exposition dieser Arzneimittel führen, wodurch sich deren therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärken oder verlängern können. Symtuza darf daher nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängig ist und bei denen eine erhöhte systemische Exposition mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen einhergeht (enge therapeutische Breite) (siehe Abschnitt 4.3 oder untenstehende Tabelle).

Darunavir und Cobicistat werden über CYP3A metabolisiert. Von Arzneimitteln, die die CYP3A-Aktivität induzieren, wäre zu erwarten, dass sie die Clearance von Darunavir und Cobicistat erhöhen, was zu niedrigeren Plasmakonzentrationen von Darunavir und Cobicistat führt (z. B. Efavirenz, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifapentin, Rifabutin, Johanniskraut) (siehe Abschnitt 4.3 und die nachfolgende Wechselwirkungstabelle).

Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und anderen Arzneimitteln, die CYP3A inhibieren, kann die Clearance von Darunavir und Cobicistat vermindern und zu höheren Plasmakonzentrationen von Darunavir und Cobicistat führen (z. B. systemische Azole wie Ketoconazol und Clotrimazol). Diese Interaktionen sind in der nachfolgenden Wechselwirkungstabelle beschrieben.

Im Gegensatz zu Ritonavir ist Cobicistat kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1. Wenn von Ritonavir auf dieses Regime mit Cobicistat als pharmakokinetischem Verstärker umgestellt wird, ist während der ersten zwei Wochen der Behand-

lung mit Symtuza Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Dosis eines der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel während der Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker titriert oder angepasst wurde.

Emtricitabin

In-vitro- und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben ergeben, dass das Potential für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und anderen Arzneimitteln gering ist.

Emtricitabin inhibiert *in vitro* nicht die Glucuronidierungsreaktion eines unspezifischen UGT-Substrats. Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin und Arzneimitteln, die mittels aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden werden, kann zu erhöhten Konzentrationen von Emtricitabin und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Arzneimittel, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können die Emtricitabin-Konzentration erhöhen.

Tenofovirafenamid

Tenofovirafenamid wird von P-Glykoprotein (P-gp) und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP; breast cancer resistance protein) transportiert. Arzneimittel, die einen starken Einfluss auf die P-gp-Aktivität und BCRP ausüben, können auch die Resorption von Tenofovirafenamid beeinflussen. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die die P-gp-Aktivität induzieren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital), die Resorption von Tenofovirafenamid vermindern und so die Plasmakonzentration von Tenofovirafenamid senken, was zu einem Wirkverlust von Tenofovirafenamid und zur Resistenzentwicklung führen kann. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tenofovirafenamid mit anderen Arzneimitteln, die P-gp hemmen (z. B. Cobicistat, Ritonavir, Ciclosporin), ist zu erwarten, dass Resorption und Plasmakonzentration von Tenofovirafenamid erhöht sind. Es ist nicht bekannt, ob die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirafenamid und Xanthinoxidasehemmern (z. B. Febuxostat) die systemische Exposition gegenüber Tenofovir erhöhen würde.

Tenofovirafenamid ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Es ist *in vivo* kein Inhibitor von CYP3A4. Tenofovirafenamid ist *in vitro* ein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3. Die Verteilung von Tenofovirafenamid im Körper kann durch die Aktivität von OATP1B1 und OATP1B3 beeinflusst werden.

Wechselwirkungstabelle

Erwartete Wechselwirkungen zwischen Symtuza und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in untenstehender Tabelle 1 aufgeführt und basieren auf den Studien, die mit Bestandteilen von Symtuza als Einzelwirkstoffe oder in Kombination durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potentielle Arzneimittelwechselwirkungen, die auftreten könnten.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Symtuza wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Das Wechselwirkungsprofil von Darunavir hängt davon ab, ob Ritonavir oder Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker angewendet wird; daraus können sich unterschiedliche Empfehlungen für die Anwendung von Darunavir mit Begleitmedikationen ergeben. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Darunavir.

Siehe Tabelle 1

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofovirafenamid als Mono- oder Kombinationstherapie bei Schwangeren liegen keine geeigneten, hinreichend kontrollierten Studien vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwicklung,

Entbindung oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Symtuza sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Stillzeit

Emtricitabin geht in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Darunavir, Cobicistat oder Tenofovirafenamid in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Darunavir, Cobicistat und Tenofovir in die Milch übergehen.

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Bestandteilen von Symtuza und anderen Arzneimitteln

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
ALPHA-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Alfuzosin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöht. (CYP3A4-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANÄSTHETIKUM		
Alfentanil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Alfentanil erhöht.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Symtuza kann eine Verringerung der Alfentanil-Dosis notwendig sein, und es ist eine Überwachung hinsichtlich der Risiken für eine verlängerte oder verzögerte Atemdepression notwendig.
ANTACIDA		
Aluminium-/Magnesiumhydroxid Calciumcarbonat	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist keine mechanismusbasierte Interaktion zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Antacida ist ohne Dosisanpassungen möglich.
ANTIANGINALE/ANTIARRHYTHMIKA		
Disopyramid Flecainid Mexiletin Propafenon Lidocain (systemisch)	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit Symtuza ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen, falls möglich, wird empfohlen.
Amiodaron Dronedaron Chinidin Ranolazin		Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Dronedaron, Chinidin oder Ranolazin mit Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Digoxin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Digoxin erhöht. (P-Glykoproteininhibition)	Bei Patienten unter Symtuza sollte die geringstmögliche Dosis von Digoxin verordnet werden. Die Dosis von Digoxin ist sorgfältig zu titrieren, um die gewünschte klinische Wirkung bei gleichzeitiger Beurteilung des klinischen Allgemeinzustands des Patienten zu erzielen.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Clarithromycin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat erhöht. (CYP3A-Inhibition) Die Konzentrationen von Clarithromycin könnten durch die gleichzeitige Anwendung mit DRV/COBI erhöht sein. (CYP3A-Inhibition)	Bei Kombination von Clarithromycin mit Symtuza ist Vorsicht geboten. Siehe Fachinformation von Clarithromycin für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung.
ANTIKOAGULANZIEN/THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER		
Apixaban Dabigatranetexilat Rivaroxaban	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von DRV/COBI mit diesen Antikoagulanzen die Konzentrationen der Antikoagulanzen erhöhen. (CYP3A- und/oder P-Glykoproteininhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und diesen Antikoagulanzen wird nicht empfohlen.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
ANTIKOAGULANZIEN/THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER		
Ticagrelor	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von DRV/COBI mit Ticagrelor die Konzentrationen des Thrombozytenaggregationshemmers erhöhen. (CYP3A- und/oder P-Glykoproteininhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Ticagrelor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es wird die Anwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, die nicht von einer CYP-Inhibition oder -Induktion betroffen sind (z. B. Prasugrel).
Warfarin	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Warfarin verändern.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit Symtuza wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen.
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin Oxcarbazepin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass diese Antikonvulsiva die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat und/oder Tenofoviralfenamid vermindern. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion).	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und diesen Antikonvulsiva ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Oxcarbazepin wird nicht empfohlen. Alternative Antikonvulsiva sind in Betracht zu ziehen.
ANTIDEPRESSIVA		
Pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat und/oder Tenofoviralfenamid vermindert. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut mit Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Paroxetin Sertralin Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva erhöht. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition) Frühere Daten mit Ritonavir-geboostertem Darunavir haben dagegen eine Verminderung der Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva gezeigt (unbekannter Mechanismus); das Letztere könnte Ritonavir-spezifisch sein. Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva erhöht. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit Symtuza wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein.
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Metformin erhöht. (MATE1-Inhibition)	Es wird eine sorgfältige Überwachung und eine Dosisanpassung von Metformin bei Patienten, die Symtuza anwenden, empfohlen.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
ANTIMYKOTIKA		
Clotrimazol Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Antimykotika erhöht und diese Antimykotika die Plasmakonzentrationen von Darunavir, Cobicistat und/oder Tenofovir-alafenamid erhöhen können. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion) Bei gleichzeitiger Anwendung mit DRV/COBI können die Plasmakonzentrationen von Voriconazol erhöht oder vermindert sein.	Vorsicht ist geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Ein therapeutisches Drug-Monitoring von Voriconazol, Posaconazol oder Itraconazol wird empfohlen. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, sollte die Tagesdosis von Itraconazol nicht über 200 mg liegen. Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit Symtuza angewendet werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
GICHTTHERAPEUTIKA		
Colchicin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Colchicin erhöht. (CYP3A- und/oder P-Glykoproteininhibition)	Bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion wird eine Reduktion der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Colchicin empfohlen, wenn eine Behandlung mit Symtuza notwendig ist. Die Kombination von Colchicin und Symtuza bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIMALARIAMITTEL		
Artemether/Lumefantrin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Lumefantrin erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Artemether/Lumefantrin ist ohne Dosisanpassungen möglich; allerdings sollte wegen des Anstiegs der Exposition von Lumefantrin die Kombination mit Vorsicht angewendet werden.
MITTEL GEGEN MYKOBAKTERIEN		
Rifampicin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Rifampicin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat und/oder Tenofovir-alafenamid vermindert. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion)	Die Kombination von Rifampicin und Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass diese Mittel gegen Mykobakterien die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat und/oder Tenofovir-alafenamid vermindern. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Rifabutin und Rifapentin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Dosis Rifabutin 150 mg dreimal pro Woche an festen Tagen (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag). Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Rifabutin-Exposition zu rechnen ist. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko einer Rifabutin-Resistenz und zu Therapieversagen kommen kann. Die offiziellen Leitlinien zur geeigneten Behandlung der Tuberkulose bei HIV-infizierten Patienten sollten berücksichtigt werden. Diese Empfehlung unterscheidet sich von der zu Ritonavir-geboostertem Darunavir. Für weitergehende Informationen siehe Fachinformation von Darunavir.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin Everolimus	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Symtuza könnten sich die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen, was zu möglicherweise vermehrten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln führt. Die Kombination von Symtuza mit einem dieser antineoplastischen Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen. Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und Symtuza wird nicht empfohlen.
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Perphenazin Risperidon Thioridazin Lurasidon Pimozid Quetiapin Sertindol	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Neuroleptika erhöht. (CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit Perphenazin, Risperidon oder Thioridazin wird eine klinische Überwachung empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit diesen Neuroleptika sollte eine Dosisreduktion des Neuroleptikums in Betracht gezogen werden. Die Kombination von Lurasidon, Pimozid, Sertindol oder Quetiapin und Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
β-BLOCKER		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Betablocker erhöht. (CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit Betablockern wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion des Betablockers sollte in Betracht gezogen werden.
CALCIUMKANALBLOCKER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Calciumkanalblocker erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit diesen Arzneimitteln wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.
CORTICOSTEROIDE		
Budesonid Fluticason Prednison	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Corticosteroide erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Budesonid oder Fluticason wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Corticosteroidnebenwirkungen. Die gleichzeitige Anwendung mit Symtuza kann das Risiko systemischer Corticosteroidwirkungen wie Morbus Cushing und adrener Suppression erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit Corticosteroiden wird eine klinische Überwachung empfohlen.
Dexamethason (systemisch)	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass (systemisches) Dexamethason die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat vermindert. (CYP3A-Induktion)	Systemisches Dexamethason sollte bei Kombination mit Symtuza mit Vorsicht angewendet werden.
ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Bosentan	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Bosentan die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat vermindert. (CYP3A-Induktion) Es ist zu erwarten, dass Symtuza die Plasmakonzentrationen von Bosentan erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Bosentan wird nicht empfohlen.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
INHALATIVE BETA-AGONISTEN		
Salmeterol	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Salmeterol erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Symtuza wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie führen.
NARKOTIKA/BEHANDLUNG VON OPIOIDABHÄNGIGKEIT		
Buprenorphin/Naloxon	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und/oder Norbuprenorphin erhöhen.	Eine Dosisanpassung für Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung mit Symtuza dürfte nicht erforderlich sein, es wird jedoch eine sorgfältige klinische Überwachung auf Zeichen einer Opiattoxizität empfohlen.
Methadon	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Methadon erhöhen. Bei Ritonavir-geboostertem Darunavir wurde eine leichte Verminderung der Plasmakonzentrationen von Methadon beobachtet. Für weitergehende Informationen siehe Fachinformation von Darunavir.	Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn die gleichzeitige Anwendung mit Symtuza begonnen wird. Da bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein kann, wird bei der Erhaltungstherapie eine klinische Überwachung empfohlen.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen der Analgetika erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit diesen Analgetika wird eine klinische Überwachung empfohlen.
ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol Norethisteron	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und/oder Norethisteron verändern.	Für die Anwendung von Symtuza mit oralen Kontrazeptiva können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Alternative Methoden zur Empfängnisverhütung sollten in Betracht gezogen werden.
PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) INHIBITOREN		
Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser PDE-5-Inhibitoren erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PDE-5-Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und Symtuza sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und Symtuza indiziert, so empfiehlt sich für Sildenafil eine Einzeldosis von höchstens 25 mg in 48 Stunden, für Vardenafil eine Einzeldosis von höchstens 2,5 mg in 72 Std. und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Std.
Avanafil		Die Kombination von Avanafil und Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie Sildenafil Tadalafil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser PDE-5-Inhibitoren erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Eine sichere und wirksame Dosis von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie bei gleichzeitiger Anwendung mit Symtuza wurde nicht ermittelt. Es gibt ein erhöhtes Potential für sildenafilassoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Sehstörungen, Hypotonie, verlängerte Erektion und Synkope). Daher ist eine gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine gleichzeitige Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und Symtuza wird nicht empfohlen.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN		
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Basierend auf theoretischen Überlegungen werden keine mechanismusbasierten Wechselwirkungen erwartet.	Symtuza kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit Protonenpumpeninhibitoren angewendet werden.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Sedativa/Hypnotika erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit diesen Sedativa/Hypnotika wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion der Sedativa/Hypnotika sollte in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit parenteralem Midazolam sollte mit Vorsicht erfolgen. Wenn Symtuza zusammen mit parenteral angewendetem Midazolam angewendet wird, soll dies in einer intensivmedizinischen oder vergleichbaren Einrichtung, die eine lückenlose klinische Überwachung und adäquate medizinische Betreuung im Falle von Atemdepression und/oder überlanger Sedierung sicherstellt, erfolgen. Eine Dosisanpassung für Midazolam muss erwogen werden, insbesondere, wenn mehr als eine Einzeldosis Midazolam angewendet wird.
Midazolam (oral) Triazolam		Die gleichzeitige Anwendung von oral eingenommenem Midazolam oder Triazolam mit Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Sowohl wegen der Möglichkeit einer HIV-Übertragung als auch der Möglichkeit von Nebenwirkungen bei gestillten Kindern, sollten Mütter dazu angehalten werden, während einer Behandlung mit Symtuza unter keinen Umständen zu stillen.

Fertilität

Humandaten über den Effekt von Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofovir-alafofenamid auf die Fertilität liegen nicht vor. Bei Tieren gab es keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten und die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf tierexperimentellen Studien werden mit Symtuza keine Auswirkungen auf die Reproduktion oder die Fertilität erwartet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Symtuza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass bei der Behandlung mit Symtuza ein Schwindelgefühl auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Symtuza basiert auf Daten aus einer randomisierten, doppelblinden, vergleichenden Studie der Phase II, GS-US-299-0102, und auf allen

verfügbaren klinischen Studien und Daten seiner Bestandteile nach der Markteinführung. Da Symtuza Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir-alafofenamid enthält, können Nebenwirkungen, die mit den jeweiligen Einzelsubstanzen assoziiert sind, erwartet werden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhoe (28%), Übelkeit (23%), Ermüdung/Fatigue (14%), Kopfschmerzen (12%) und Hautausschlag (16%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien aufgelistet.

Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 11

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Hautausschlag

Hautausschlag ist eine häufige Nebenwirkung bei Patienten, die mit Darunavir behandelt wurden. Der Hautausschlag war meist leicht bis mittelschwer ausgeprägt, trat oft innerhalb der ersten vier Wochen der Behandlung auf und klang bei gleichbleibender Dosierung ab (siehe Abschnitt 4.4). In der vergleichenden Studie der

Phase II zur Untersuchung von Symtuza als Einzeltablettenregime trat bei 11,7% der Patienten, die Symtuza erhielten (N = 103) ein Hautausschlag auf (von denen die meisten der Klasse 1 entsprachen), 1% der Patienten haben die Behandlung aufgrund einer Überempfindlichkeit und Hautausschlag vom Grad 3 abgebrochen.

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutilipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

In der Studie der Phase II von Symtuza bei nicht vorbehandelten Patienten wurden Anstiege bei den Nüchtern-Lipid-Parametern Gesamtcholesterin, direktes LDL- und HDL-Cholesterin und Triglyzeride in den Wochen 24 und 48 beobachtet. Der Anstieg von Baseline war in der D/C/F/TAF-Gruppe im Vergleich zur DRV + COBI + F/TDF-Gruppe in den Wochen 24 und 48 im Median größer. Die Veränderung des Gesamtcholesterins betrug im Median 1,04 mmol/l bei D/C/F/TAF und 5 mg/dl (0,13 mmol/l) bei D/C/F/TDF (p < 0,001). Veränderungen gegenüber Baseline in Woche 48 wurden bei direktem LDL-Cholesterin (0,67 mmol/l mit D/C/F/TAF vs. 0,10 mmol/l mit DRV+COBI+F/TDF, p < 0,001), HDL-Cholesterin (0,18 mmol/l mit D/C/F/TAF vs. 0,08 mmol/l mit DRV+COBI+F/TDF, p = 0,009) und Triglyzeriden (0,33 mmol/l mit D/C/F/TAF vs. -0,06 mmol/l mit DRV+COBI+F/TDF, p = 0,007) beobachtet.

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
gelegentlich	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
häufig	(Arzneimittel-) Überempfindlichkeit
gelegentlich	Immunkonstitutionssyndrom ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
häufig	Anorexie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie
Psychiatrische Erkrankungen	
häufig	anomale Träume
Erkrankungen des Nervensystems	
sehr häufig	Kopfschmerzen
häufig	Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit
häufig	Erbrechen, Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Dyspepsie, Flatulenz, Pankreasenzyme erhöht ^a
gelegentlich	akute Pankreatitis ^a
Leber- und Gallenerkrankungen	
häufig	Leberenzyme erhöht ^a
gelegentlich	akute Hepatitis ^b , zytolytische Hepatitis ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
sehr häufig	Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser, pruritischer und generalisierter Ausschlag und allergische Dermatitis)
häufig	Angioödem, Pruritus, Urtikaria
selten	DRESS ^b , Stevens-Johnson-Syndrom ^b
nicht bekannt	toxisch epidermale Nekrolyse ^b , akute generalisierte exanthematische Pustulose ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
häufig	Arthralgie, Myalgie
gelegentlich	Osteonekrose ^b
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
gelegentlich	Gynäkomastie ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
sehr häufig	Ermüdung (Fatigue)
häufig	Asthenie ^a
Untersuchungen	
häufig	Blutkreatinin erhöht

^a Diese Nebenwirkungen wurden nicht bei klinischen Studien mit Symtuza beobachtet, jedoch für Darunavir/Cobicistat in der Studie GS-US-216-0130 berichtet.

^b Zusätzliche Nebenwirkungen, die ausschließlich bei Darunavir/Ritonavir in anderen Studien oder Erfahrungen nach Markteinführung beobachtet wurden.

Muskuloskelettale Störungen

Bei der Anwendung von HIV-Proteaseinhibitoren, insbesondere in Kombination mit NRTIs, wurden erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK)-Werte, Myalgie, Myositis und in seltenen Fällen Rhabdomyolyse berichtet.

Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Immunkonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerwiegender Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entstehen. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Blutungen bei Hämophilie-Patienten

Es gab Berichte über erhöhte Spontanblutungen bei Hämophilie-Patienten, die antiretrovirale Proteaseinhibitoren erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Verminderte geschätzte Kreatinin-Clearance

Cobicistat erhöht das Serumkreatinin aufgrund der Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin ohne Beeinträchtigung der renalen glomerulären Funktion, wie z. B. unter Verwendung von Cystatin C (Cyst C) als Filtrationsmarker beurteilt.

In der Studie der Phase II zu Symtuza bei nicht vorbehandelten Patienten traten bei der ersten Behandlungsbewertung (Woche 2) Erhöhungen des Serumkreatinins und eine Abnahme der eGFR_{CG} auf und blieben über 48 Wochen stabil. In Woche 48 waren Veränderungen von Baseline mit Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (D/C/F/TAF) kleiner als mit Darunavir + Cobicistat + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (D+C+F/TDF). Die Veränderung der eGFR_{CG} betrug im Median -2,9 ml/min mit D/C/F/TAF und -10,6 ml/min mit D+C+F/TDF (p = 0,017). Unter Verwendung von Cyst C als Filtrationsmarker betrug die Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate im Median, die mittels der Formel CKD-EPI (eGFR_{CKD-EPI CystC}) berechnet wurden, jeweils 6,7 ml/min/1,73 m² und 0,3 ml/min/1,73 m² (p = 0,029).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Symtuza bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Allerdings wurde die Sicherheit von Bestandteilen von Symtuza mittels der klinischen Studie TMC114-C230 (N = 12) für Darunavir mit Ritonavir und GS-US-292-0106 (N = 50) für eine Fixdosiskombination aus Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovirafenamid untersucht. Die Daten aus diesen Studien zeigten, dass das Gesamtsicherheitsprofil der Bestandteile von Symtuza bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg ähnlich wie bei der Erwachsenenpopulation war (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige spezielle Patientengruppen

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion

Es liegen nur eingeschränkt Daten zur Anwendung von Symtuza bei Patienten mit gleichzeitiger Infektion mit dem Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus vor.

Unter den 1.968 antiretroviral vorbehandelten Patienten, die Darunavir zusammen mit Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten, hatten 236 Patienten eine Koinfektion mit Hepatitis B oder C. Bei koinfizierten Patienten war die Wahrscheinlichkeit, zu Beginn und während der Behandlung erhöhte Werte der Leber-Transaminasen zu haben bzw. zu bekommen, größer als bei Patienten ohne chronische virale Hepatitis. Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofovirafenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette wurde bei ca. 70 Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion, die wegen ihrer HIV-Infektion behandelt wurden, in einer offenen

klinischen Studie (GS-US-292-1249) untersucht. Auf der Grundlage dieser begrenzten Erfahrungen scheint das Sicherheitsprofil von Emtricitabin/Tenofovirafenamid bei Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion vergleichbar zu sein mit dem von Patienten mit alleiniger HIV-1-Infektion (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu einer akuten Überdosierung von Symtuza beim Menschen liegen nur begrenzte Erfahrungswerte vor.

Bei einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) zu überwachen.

Für eine Überdosierung mit Symtuza gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung mit Symtuza besteht in allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen sowie der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Bei entsprechender Indikation kann eine Elimination des nicht resorbierten Wirkstoffs durch Erbrechen erreicht werden.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Darunavir und Cobicistat ist eine signifikante Entfernung durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse unwahrscheinlich. Emtricitabin kann durch Hämodialyse eliminiert werden, wobei ungefähr 30 % der Emtricitabin-Dosis während einer 3-stündigen Dialyse entfernt werden, wenn mit dieser innerhalb von 1,5 Stunden nach der Einnahme von Emtricitabin begonnen wird. Tenofovir wird mit einem Extraktionskoeffizienten von rund 54 % wirksam durch Hämodialyse eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir durch Peritonealdialyse eliminiert werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Darunavir inhibiert die Dimerisierung und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease (K_D -Wert von $4,5 \times 10^{-12}$ M). Es hemmt selektiv die Spaltung HIV-kodierter Gag-Polypolypeptide in virusinfizierten Zellen und verhindert dadurch die Bildung reifer infektiöser Viruspartikel.

Cobicistat ist ein mechanismusbasierter Inhibitor von Cytochrom P450 der CYP3A-

Unterfamilie. Die Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus durch Cobicistat steigert die systemische Exposition von CYP3A-Substraten wie Darunavir, die eine begrenzte Bioverfügbarkeit und kurze Halbwertszeit durch die CYP3A-abhängige Metabolisierung aufweisen.

Bei Emtricitabin handelt es sich um einen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) und ein Nukleosid-Analogon von 2'-Desoxycytidin. Emtricitabin wird durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat phosphoryliert. Emtricitabin-Triphosphat hemmt die HIV-Replikation, da es durch die Reverse Transkriptase (RT) des HIV in die virale DNA eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt.

Tenofovirafenamid ist ein Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NtRTI) und Phosphonamidat-Produg von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Tenofovirafenamid dringt in die Zellen ein; aufgrund der durch Cathepsin A vermittelten Hydrolyse wird seine Stabilität im Plasma erhöht und es wird intrazellulär aktiviert, wodurch Tenofovirafenamid zur Anreicherung von Tenofovir in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC; peripheral blood mononuclear cells) (einschließlich Lymphozyten und anderen HIV-Zielzellen) und Makrophagen effizienter als Tenofoviridisoproxil ist. Anschließend wird das intrazelluläre Tenofovir zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofoviridiphosphat phosphoryliert. Tenofoviridiphosphat hemmt die HIV-Replikation, indem es durch die RT des HIV in die virale DNA eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Darunavir, Emtricitabin und Tenofovirafenamid zeigten synergistische antivirale Wirkungen in Kombinationsstudien mit zwei Arzneimitteln in Zellkultur.

Darunavir zeigt eine Wirkung gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 sowie Laborstämme von HIV-2 bei akut infizierten T-Zell-Linien, humanen mononukleären Zellen aus dem peripheren Blut (PBMC) und humanen Monozyten/Makrophagen mit medianen EC_{50} -Werten im Bereich von 1,2 bis 8,5 nM (0,7 bis 5,0 ng/ml). Darunavir zeigt *in vitro* eine antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppen M (A, B, C, D, E, F, G) und O mit EC_{50} -Werten im Bereich von < 0,1 bis 4,3 nM. Diese EC_{50} -Werte liegen weit unter dem Konzentrationsbereich von 87 μ M bis > 100 μ M für eine 50%ige Zelltoxizität.

Cobicistat besitzt keine nachweisbare antivirale Wirkung gegen HIV-1 und antagonisiert nicht die antivirale Wirkung von Darunavir, Emtricitabin oder Tenofovir.

Die antivirale Wirkung von Emtricitabin gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, an der MAGI-CCR5-Zelllinie und an PBMC beurteilt. Die EC_{50} -Werte für Emtricitabin lagen im Bereich von 0,0013 bis 0,64 μ M. In Zellkulturen zeigte Emtricitabin antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F und G (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,007 bis 0,075 μ M) und stammspezifische

Aktivität gegen HIV-2 (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,007 bis 1,5 μ M).

Die antivirale Wirkung von Tenofovirafenamid gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1-Subtyp B wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, PBMC, primären Monozyten/Makrophagen und CD4+-T-Lymphozyten beurteilt. Die EC_{50} -Werte für Tenofovirafenamid lagen im Bereich von 2,0 bis 14,7 nM. In Zellkulturen zeigte Tenofovirafenamid antivirale Aktivität gegen alle HIV-1-Gruppen (M, N und O) einschließlich der Subtypen A, B, C, D, E, F und G (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,10 bis 12,0 nM) sowie stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,91 bis 2,63 nM).

Resistenz

Die *In-vitro*-Selektion von Darunavir-resistenten Viren vom Wildtyp-HIV-1 dauerte sehr lange (> 3 Jahre). Die selektierten Viren waren bei Darunavir-Konzentrationen oberhalb von 400 nM nicht wachstumsfähig. Viren, die unter diesen Bedingungen selektiert wurden und eine verminderte Empfindlichkeit gegen Darunavir aufwiesen (Bereich: 23- bis 50-fach), hatten 2 bis 4 Aminosäure-Substitutionen im Proteasegen. Die verminderte Empfindlichkeit gegen Darunavir der auftretenden Viren im Selektionsexperiment kann nicht durch das Auftreten dieser Proteasemutationen erklärt werden.

Darunavir-Resistenz assoziierte Mutationen (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V und L89V) der HIV-1-Protease wurden aus klinischen Studiendaten von ART-vorbehandelten Patienten abgeleitet.

Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Emtricitabin ist mit M184V/I-Mutationen in der HIV-1-RT assoziiert.

HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Tenofovirafenamid exprimieren eine K65R-Mutation in der HIV-1-RT; zusätzlich wurde vorübergehend eine K70E-Mutation in der HIV-1-RT festgestellt. HIV-1-Isolate mit der K65R-Mutation haben eine niedrige reduzierte Empfindlichkeit für Abacavir, Emtricitabin, Tenofovir und Lamivudin.

Das klinische Resistenzprofil von Symtuza wird durch Darunavir, Emtricitabin und Tenofovirafenamid bestimmt. Cobicistat selektiert keine HIV-Resistenzmutationen, da es keine antivirale Aktivität hat.

In der vergleichenden Studie der Phase II, GS-US-299-0102, bei HIV-1-infizierten nicht vorbehandelten Patienten, entwickelte kein Patient von Baseline bis Woche 48 mit Darunavir-Resistenz assoziierte oder primäre Proteasemutationen. Ein Patient unter Symtuza hatte eine NRTI-Resistenzmutation, die beim unverblindeten Besuchstermin nach Woche 48 mit dem Auftreten einer Mutante/Wildtyp-Mischung an Position K65 (K65K/R) und einer Mutante/Wildtyp-Mischung an Position M184 auftrat (M184M/I). Diese Mutationen werden mit der Resistenz gegen Tenofoviridisoproxil/Tenofovirafenamid bzw. Emtricitabin assoziiert. Allerdings war phänotypische Suszeptibilität sowohl für Emtricitabin als auch für Tenofoviridisoproxil

trotz der Anwesenheit dieser Mutationen im empfindlichen Bereich. Der Patient wies eine Zunahme der Viruslast über 50 Kopien/ml in Woche 40, gefolgt von einer erneuten Unterdrückung von HIV-1-RNA auf < 50 Kopien/ml auf, was auf eine nicht ordnungsgemäße Behandlungcompliance hindeutet.

Diese Daten stehen im Einklang mit der geringen Resistenzentwicklung, die in historischen Studien beobachtet wurde: (1) Darunavir einmal täglich, mit Ritonavir oder Cobicistat in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen (vor allem Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) bei nicht vorbehandelten Patienten und bei vorbehandelten Patienten ohne Darunavir-Resistenz assoziierten Mutationen und (2) Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil bei nicht vorbehandelten Patienten und bei virologisch supprimierten Patienten.

Kreuzresistenz bei HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten oder virologisch supprimierten Patienten

Bei nicht vorbehandeltem virologischem Versagen mit geboostertem Darunavir wurde keine Kreuzresistenz mit anderen HIV-1-Pls beobachtet.

Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Substitution waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin.

Die Mutationen K65R und K70E führen zu reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Didanosin, Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir, vermindern aber nicht die Empfindlichkeit gegenüber Zidovudin.

Klinische Daten

Der Nachweis der Wirksamkeit von Symtuza einmal täglich bei HIV-1-infizierten Patienten basiert auf der etablierten Wirksamkeit der Bestandteile (siehe die Fachinformationen für Darunavir, Darunavir/Cobicistat und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil für weitere Einzelheiten). Unterstützt wird dieser Nachweis durch die Analyse der 24-Wochen- und 48-Wochen-Daten aus der randomisierten, doppelblinden, vergleichenden Studie der Phase II, GS-US-299-0102, in der Darunavir (800 mg) und Cobicistat zusammen mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil (10 mg) als Fixdosiskombinationstablette (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) gegeben wurde.

In Studie GS-US-299-0102 wurden nicht vorbehandelte Patienten entweder in eine Gruppe mit Symtuza (N = 103) oder mit Cobicistat-geboostertem Darunavir (als Einzelwirkstoffe) plus Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat in Fixdosiskombination (N = 50) einmal täglich randomisiert. Für diese Studie geeignete HIV-1-infizierte Patienten hatten Plasma-HIV-1-RNA-Werte von ≥ 5.000 Kopien/ml und eine CD4+-Zellzahl von > 50 Zellen/ μ l beim Screening. Ein virologisches Ansprechen war definiert als eine bestätigte HIV-1-RNA-Viruslast von < 50 Kopien/ml.

Die 153 Patienten hatten insgesamt ein Alter im Median von 33 Jahren (Bereich: 18–68), 92,8 % waren männlich, 60,1 % Weiße, 34,6 % Schwarze, 2 % Asiaten und 1,3 %

mit hawaiianischem/pazifischem Inselhintergrund. Die mittlere Baseline-Plasma-HIV-1-RNA bzw. die mediane Baseline-CD4+-Zellzahl betrug 4,68 \log_{10} -Kopien/ml (SD = 0,515) bzw. 384×10^6 Zellen/l (Bereich 7–1.463 $\times 10^6$ Zellen/l).

Tabelle 2 zeigt die Daten zur Wirksamkeit der 24- und 48-Wochen-Analysen der Studie GS-US-299-0102.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Symtuza bei nicht mit ART vorbehandelten Jugendlichen im Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahre und einem Gewicht von mindestens 40 kg wird durch zwei Studien bei HIV-1 infizierten pädiatrischen Patienten gestützt (TMC114-C230 und GS-US-292-0106). Für weitere Einzel-

heiten siehe die Fachinformation von Darunavir und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil.

Für die Bewertung der Pharmakokinetik, der Sicherheit, der Verträglichkeit und der Wirksamkeit von Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir wurde bei 12 nicht mit ART vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen im Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahre und einem Gewicht von mindestens 40 kg eine offene Studie der Phase II (TMC114-C230) durchgeführt. Diese Patienten erhielten Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich in Kombination mit weiteren antiretroviralen Wirkstoffen. Ein virologisches Ansprechen war als Abnahme der Plasma-HIV-1-RNA-Viruslast von mindestens 1,0 \log_{10} gegenüber Baseline definiert.

Tabelle 2: Virologische Ergebnisse der Studie GS-US-299-0102 in Woche 24 und 48^a

	Woche 24		Woche 48	
	D/C/F/TAF (N = 103)	D+C+F/TDF (N = 50)	D/C/F/TAF (N = 103)	D+C+F/TDF (N = 50)
Virologisches Ansprechen (Snapshot-Analyse) % (N)				
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml^b	75 % (77)	74 % (37)	77 % (79)	84 % (42)
<i>Behandlungsunterschied (95 % KI)^c</i>	3,3 % (-11,4 % bis 18,1 %)		-6,2 % (-19,9 % bis 7,4 %)	
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml-PP^d	85 % (77)	79 % (37)	93 % (79)	91 % (42)
<i>Behandlungsunterschied (95 % KI)^c</i>	8,3 % (-5,3 % bis 22 %)		2,4 % (-8,8 % bis 13,7 %)	
Virologisches Versagen				
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml	14 % (14)	22 % (11)	7 % (7)	8 % (4)
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und zuletzt verfügbare Messung HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml ^e	7 % (7)	2 % (1)	9 % (9)	4 % (2)
Keine virologischen Daten				
Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgesetzt oder Tod ^f	1 % (1)	0	1 % (1)	2 % (1)
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und zuletzt verfügbare Messung HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml ^e	4 % (4)	2 % (1)	7 % (7)	2 % (1)
Mittlere Veränderung der CD4+-Zellzahl gegenüber Baseline	186	139	231	212

D/C/F/TAF = Fixdosiskombination von Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat

D+C+F/TDF = Cobicistat-geboostertes Darunavir plus Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat in Fixdosiskombination

^a Das Woche-24-Zeitfenster reichte von Tag 140 bis Tag 195 (einschließlich); das Woche-48-Zeitfenster reichte von Tag 294 bis Tag 377 (einschließlich).

^b Das primäre Analyse-Set für die Wirksamkeitsanalyse war das Vollanalyse-Set, das alle Teilnehmer umfasste, die (1) in die Studie randomisiert wurden und (2) ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

^c Behandlungsdifferenz (D/C/F/TAF gegenüber D+C+F/TDF) und 95 % KI basierend auf Baseline-HIV-1-RNA und nach ethnischer Abstammung stratifiziert und angepasst nach Mantel-Haenszel-Anteilen.

^d Das Per-Protokoll (PP)-Analyse-Set wurde als alle Teilnehmer definiert, die (1) in die Studie randomisiert wurden, (2) ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten und (3) keinen größeren Protokollverstoß aufwiesen (wie z. B. eine Adhärenzrate für die Studienmedikation bis zum Besuchstermin in Woche 48 unter dem 2,5-Perzentil, oder die aus anderen Gründen als fehlender Wirksamkeit ohne Daten aus Woche 48 die Studie beendeten).

^e Umfasste Patienten, die aus anderen Gründen als einem unerwünschten Ereignis, Tod, fehlender Wirksamkeit oder Verlust der Wirksamkeit die Studie beendeten (z. B. Einwilligung zurückgezogen, Loss-to-Follow-Up).

^f Umfasste Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod zu einem Zeitpunkt ab Tag 1 bis zum Ende des Zeitintervalls die Studie beendeten, wenn dies zu keinen virologischen Daten während der Behandlung innerhalb des spezifizierten Zeitintervalls führte.

Tabelle 3: Virologische Ergebnisse bei nicht mit ART vorbehandelten Jugendlichen in Woche 48 (TLOVR-Algorithmus)

TMC114-C230	
Ergebnisse in Woche 48	Darunavir/ Ritonavir (N = 12)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml ^a	83,3% (10)
Prozentuale Veränderung der CD4+-Zellzahl im Median gegenüber Baseline	14
Mittlere Veränderung der CD4+-Zellzahl gegenüber Baseline ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ -Abnahme der Viruslast im Plasma gegenüber Baseline	100 %

^a Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus.

^b Non-completer wird als „Versager“ gewertet: für Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch wird eine Veränderung = 0 angesetzt.

In der Studie GS-US-292-0106 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in einer offenen Studie bei 50 HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen untersucht, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten. Die Patienten hatten im Median ein Alter von 15 Jahren (Bereich: 12–17), 56 % waren weiblich, 12 % waren Asiaten und 88 % waren Schwarze. Zu Studienbeginn lag der HIV-1-RNA-Wert im Plasma im Median bei 4,7 log₁₀ Kopien/ml, die CD4+-Zellzahl im Median bei 456 Zellen/mm³ (Bereich: 95–1.110) und der prozentuale Anteil von CD4+-Zellen im Median bei 23 % (Bereich: 7–45 %). Insgesamt hatten 22 % der Patienten zu Studienbeginn einen Plasma-HIV-1-RNA-Wert von > 100.000 Kopien/ml. Nach 48 Wochen erreichten 92 % (46/50) der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml, vergleichbar mit den Ansprechraten aus Studien mit nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Der mittlere Anstieg der CD4+-Zellzahl im Vergleich zu Studienbeginn lag in Woche 48 bei 224 Zellen/mm³. Bis Woche 48 wurde keine Entwicklung von Resistenzen gegenüber E/C/F/TAF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) festgestellt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Symtuza eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioverfügbarkeit aller Bestandteile von Symtuza war mit derjenigen vergleichbar, die bei gleichzeitiger Gabe von Darunavir 800 mg, Cobicistat 150 mg und Emtricitabin/Tenofoviralfenamid 200/10 mg als se-

parate Formulierungen auftrat. Die Bioäquivalenz wurde nach einer Einzeldosisgabe mit einer Mahlzeit bei gesunden Studienteilnehmern (N = 96) festgestellt.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit bei alleiniger Anwendung einer Einzeldosis Darunavir von 600 mg betrug etwa 37 % und erhöhte sich auf ca. 82 % in Gegenwart von 100 mg zweimal täglichem Ritonavir. Die absolute Bioverfügbarkeit einer Kapsel Emtricitabin von 200 mg betrug 93 %.

Bei gesunden Studienteilnehmern wurden alle Bestandteile nach oraler Anwendung von Symtuza schnell resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid wurden innerhalb von 4,00, 4,00, 2,00 bzw. 1,50 Stunden nach der Dosierung erreicht. Die Bioverfügbarkeit der Bestandteile von Symtuza wurde durch die orale Anwendung als geteilte Tablette im Vergleich zum Schlucken als ganze Tablette nicht beeinflusst.

Die Exposition gegenüber Darunavir und Cobicistat, die als Symtuza angewendet wurden, war im Nüchternzustand 30–45 % bzw. 16–29 % niedriger, im Vergleich zu mit einer Mahlzeit eingenommen. Für Emtricitabin war die C_{max} im Nüchternzustand 1,26-fach höher, während die AUC ohne Mahlzeit und mit Mahlzeit vergleichbar waren. Für Tenofoviralfenamid war die C_{max} im Nüchternzustand 1,82-fach höher, während die AUC ohne Mahlzeit 20 % niedriger war als mit einer Mahlzeit. Symtuza-Tabletten sollten mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Art der Mahlzeit hat keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Symtuza.

Verteilung

Darunavir

Darunavir wird zu ca. 95 % an Plasmaprotein gebunden. Darunavir bindet primär an das α₁-saure Glykoprotein im Plasma.

Nach intravenöser Anwendung betrug das Verteilungsvolumen von Darunavir bei alleiniger Gabe 88,1 ± 59,0 l (Mittelwert ± SD); zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich stieg der Wert auf 131 ± 49,9 l (Mittelwert ± SD) an.

Cobicistat

Cobicistat wird zu 97 % bis 98 % an humane Plasmaproteine gebunden; das Verhältnis der mittleren Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut beträgt ca. 2.

Emtricitabin

Die Bindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich von 0,02–200 µg/ml *in vitro* Konzentrationsunabhängig bei < 4 %. Mit Erreichen des Spitzenplasmaspiegels betrug das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut etwa 1,0 und in Sperma und Plasma etwa 4,0.

Tenofoviralfenamid

Die Bindung von Tenofovir an humane Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich von 0,01–25 µg/ml *in vitro* Konzentrationsunabhängig bei < 0,7 %. *Ex vivo* betrug die Bindung von Tenofoviralfenamid an humane Plasmaproteine in Proben, die

in klinischen Studien gesammelt wurden, rund 80 %.

Biotransformation

Darunavir

In-vitro-Versuche mit Mikrosomen der menschlichen Leber (human liver microsomes, HLMS) deuten auf eine primär oxidative Metabolisierung von Darunavir hin. Darunavir wird in hohem Maße über das CYP-System der Leber metabolisiert, und zwar fast ausschließlich durch das Isozym CYP3A4. Eine an gesunden Teilnehmern durchgeführte Studie mit [¹⁴C]-Darunavir zeigte, dass die im Plasma vorliegende Radioaktivität nach einer Einzeldosis von 400/100 mg Darunavir mit Ritonavir auf die aktive Ausgangssubstanz zurückzuführen war. Beim Menschen wurden mindestens 3 oxidative Metaboliten von Darunavir identifiziert; diese zeigten alle eine Aktivität, die um mindestens das 10-Fache geringer war als die Aktivität von Darunavir gegen Wildtyp-HIV.

Cobicistat

Cobicistat wird durch (vorwiegend) CYP3A- und (in geringerem Umfang) CYP2D6-vermittelte Oxidation metabolisiert und nicht glucuronidiert. Nach oraler Anwendung von [¹⁴C]-Cobicistat entfielen 99 % der zirkulierenden Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Cobicistat. Metabolite werden in geringer Konzentration im Urin und Stuhl gefunden; sie sind nicht an der CYP3A-hemmenden Wirkung von Cobicistat beteiligt.

Emtricitabin

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Emtricitabin kein Inhibitor der humanen CYP-Enzyme ist. Nach Anwendung von [¹⁴C]-Emtricitabin wurde die gesamte Emtricitabin-Dosis mit dem Urin (ca. 86 %) und dem Stuhl (ca. 14 %) ausgeschieden. Dabei lagen 13 % der Dosis im Urin in Form dreier mutmaßlicher Metabolite vor. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (ca. 9 % der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zur Bildung von 2'-O-Glucuronid (ca. 4 % der Dosis). Es waren keine weiteren Metabolite zu identifizieren.

Tenofoviralfenamid

Die Metabolisierung ist ein wichtiger Eliminationsweg für Tenofoviralfenamid beim Menschen und macht > 80 % einer oralen Dosis aus. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Tenofoviralfenamid durch Cathepsin A in PBMC (darunter Lymphozyten und andere HIV-Zielzellen) und Makrophagen sowie durch Carboxylesterase-1 in Hepatozyten zu Tenofovir (Hauptmetabolit) metabolisiert wird. *In vivo* wird Tenofoviralfenamid intrazellulär zu Tenofovir (Hauptmetabolit) hydrolysiert, welches zum aktiven Metaboliten Tenofovidiphosphat phosphoryliert wird.

In vitro wird Tenofoviralfenamid nicht durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 metabolisiert. Tenofoviralfenamid wird geringfügig durch CYP3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Sondengabe des mäßig starken CYP3A-Induktors Efavirenz veränderte sich die Tenofoviralfenamid-Exposition nicht signifikant. Nach Anwendung von Tenofoviralfenamid zeigte

die [¹⁴C]-Radioaktivität im Plasma ein zeitabhängiges Profil mit Tenofoviralfenamid als am häufigsten vorkommende Substanz in den ersten wenigen Stunden und Harnsäure in der restlichen Zeit.

Elimination

Darunavir

Nach einer Dosis von 400/100 mg [¹⁴C]-Darunavir mit Ritonavir waren im Stuhl ca. 79,5 % und im Urin ca. 13,9 % der angewendeten [¹⁴C]-Darunavir-Dosis nachweisbar. Unverändertes Darunavir machte ca. 41,2 % bzw. 7,7 % der angewendeten Dosis im Stuhl bzw. im Urin aus.

Die intravenöse Clearance betrug 32,8 l/h für Darunavir allein (150 mg) und 5,9 l/h in Gegenwart von niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg). Die terminale Plasma-Halbwertszeit von Darunavir nach Einnahme von Symtuza liegt im Median bei 5,5 Stunden.

Cobicistat

Nach oraler Anwendung von [¹⁴C]-Cobicistat waren im Stuhl 86 % und im Urin 8,2 % der Dosis nachweisbar. Die terminale Plasma-Halbwertszeit von Cobicistat nach Einnahme von Symtuza liegt im Median bei 3,6 Stunden.

Emtricitabin

Emtricitabin wird primär über die Nieren eliminiert, wobei die Dosis vollständig mit dem Urin (ca. 86 %) und dem Stuhl (ca. 14 %) ausgeschieden wird. Dabei lagen 13 % der Emtricitabin-Dosis im Urin in Form von drei Metaboliten vor. Die systemische Clearance von Emtricitabin betrug im Durchschnitt 307 ml/min. Nach oraler Anwendung von Symtuza liegt die terminale Eliminations-Halbwertszeit von Emtricitabin im Median bei 17,2 Stunden.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid wird hauptsächlich nach Verstoffwechslung zu Tenofovir eliminiert. Die terminale Eliminations-Halbwertszeit von Tenofoviralfenamid betrug im Median 0,3 Stunden bei gleichzeitiger Anwendung mit Symtuza. Die Elimination von Tenofovir aus dem Körper erfolgt über die Nieren sowohl mittels glomerulärer Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion. Tenofovir hat eine Plasmahalbwertszeit im Median von ungefähr 32 Stunden. Die renale Exkretion von unverändertem Tenofoviralfenamid ist ein Nebenabbaupfad, bei dem < 1 % der Dosis mit dem Urin ausgeschieden werden. Der pharmakologisch aktive Metabolit, Tenofoviridiphosphat, hat eine Halbwertszeit von 150–180 Stunden innerhalb von PBMC.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Symtuza bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Allerdings liegen pharmakokinetische Daten für die verschiedenen Bestandteile von Symtuza vor, die darauf hinweisen, dass Dosen von 800 mg Darunavir, 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin und 10 mg Tenofoviralfenamid bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Gewicht von mindestens 40 kg zu ähnlichen Expositionen führen.

Ältere Patienten

Es liegen sowohl für Symtuza als auch die individuellen Bestandteile nur begrenzte PK-Informationen für ältere Patienten (Alter ≥ 65 Jahre) vor. Eine populationspezifische Analyse der Pharmakokinetik bei HIV-infizierten Patienten ergab keine wesentlichen Unterschiede der Pharmakokinetik von Darunavir in dem Altersbereich (18 bis 75 Jahre), der bei HIV-Patienten untersucht wurde (N = 12, Alter ≥ 65 Jahre) (siehe Abschnitt 4.4).

In dem Altersbereich von ≤ 65 Jahre wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Alters für Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid festgestellt.

Geschlecht

Die populationspezifische Analyse der Pharmakokinetik ergab bei HIV-1-infizierten Frauen eine geringfügig höhere Darunavir-Exposition (16,8 %) als bei HIV-1-infizierten Männern. Dieser Unterschied ist klinisch nicht relevant.

Es wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Geschlechts für Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid festgestellt.

Nierenfunktionsstörung

Symtuza wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Es liegen pharmakokinetische Daten für die (einzelnen) Bestandteile von Symtuza vor.

Darunavir

Aus einer Stoffbilanz-Studie mit [¹⁴C]-Darunavir mit Ritonavir geht hervor, dass ca. 7,7 % der angewendeten Darunavir-Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden.

Zur Anwendung von Darunavir bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen liegen keine Untersuchungen vor; die populationspezifische Analyse ergab jedoch keine signifikante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Darunavir bei HIV-infizierten Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen (eGFR_{CG} 30–60 ml/min, N = 20) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Cobicistat

Bei nicht mit HIV-1 infizierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR_{CG} unter 30 ml/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Cobicistat durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und gesunden Studienteilnehmern keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Cobicistat festgestellt, was sich mit der geringen renalen Clearance von Cobicistat deckt.

Emtricitabin

Die mittlere systemische Exposition gegenüber Emtricitabin war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR_{CG} < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (11,8 µg•h/ml).

Tenofoviralfenamid

Zwischen gesunden Studienteilnehmern und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR_{CG} > 15 aber < 30 ml/min) wurden in Studien zu Tenofoviralfen-

amid keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid oder Tenofovir festgestellt. Pharmakokinetische Daten zu Tenofoviralfenamid bei Patienten mit einer eGFR_{CG} < 15 ml/min liegen nicht vor.

Leberfunktionsstörung

Symtuza wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Es liegen pharmakokinetische Daten für die (einzelnen) Bestandteile von Symtuza vor.

Darunavir

Darunavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Mehrfachdosis-Studie mit Darunavir/Ritonavir (600/100 mg) zweimal täglich zeigte, dass die totalen Plasmakonzentrationen von Darunavir bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A, N = 8) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B, N = 8) Leberfunktionsstörung vergleichbar zu denen gesunder Studienteilnehmer waren. Die Konzentrationen ungebundenen Darunavirs waren hingegen ungefähr 55 % (Child-Pugh-Klasse A) bzw. 100 % (Child-Pugh-Klasse B) höher. Die klinische Relevanz dieses Anstiegs ist nicht bekannt. Die Auswirkungen einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Darunavir wurden nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Cobicistat

Cobicistat wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B), die nicht mit HIV-1 infiziert waren, wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Cobicistat durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Studienteilnehmern mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und gesunden Studienteilnehmern keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Cobicistat festgestellt. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Cobicistat wurde nicht untersucht.

Emtricitabin

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, allerdings wird Emtricitabin nicht wesentlich durch Leberenzyme metabolisiert, sodass die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung begrenzt sein dürften.

Tenofoviralfenamid

Klinisch bedeutsame Veränderungen der Pharmakokinetik von Tenofovir wurden bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht beobachtet. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid wurde nicht untersucht.

Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion

Es ergaben sich aus den klinischen Studien unzureichende pharmakokinetische Daten, um den Effekt einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion auf die Pharmakokinetik von Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid zu beurteilen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Darunavir

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial von Darunavir lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Darunavir hat keine Auswirkungen auf die Fertilität oder frühe embryonale Entwicklung und DRV zeigt bei Expositionen unterhalb des empfohlenen humantherapeutischen Bereichs kein teratogenes Potenzial.

Bei juvenilen Ratten, die Darunavir bis zum 23.–26. Lebensstag (äquivalent zu weniger als 2 Jahren beim Menschen) erhielten, wurde eine erhöhte Mortalität, bei einigen Tieren mit Krampfanfällen, beobachtet. Diese Befunde wurden der Unreife der Leberenzyme und der Blut-Hirn-Schranke zugeschrieben. Wegen Unsicherheiten bezüglich des Entwicklungsgrades der Blut-Hirn-Schranke und der Leberenzyme beim Menschen soll Symtuza nicht bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren angewendet werden.

Cobicistat

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Im Rahmen von Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt. Bei maternal toxischen Dosen, traten bei den Feten von Ratten Veränderungen der Ossifikation von Wirbelsäule und Brustbein (Sternebra) auf.

Ex-vivo-Studien an Kaninchen und *In-vivo*-Studien an Hunden deuten darauf hin, dass Cobicistat bei mittleren Wirkstoffkonzentrationen, die mindestens um das 10-Fache über der humanen Exposition nach der empfohlenen Dosis von 150 mg täglich liegen, ein geringes Potential zur QT-Verlängerung aufweist sowie das PR-Intervall geringfügig verlängern und die linksventrikuläre Funktion herabsetzen kann.

Eine Langzeitstudie zum kanzerogenen Potenzial von Cobicistat bei Ratten zeigte ein tumorförderndes Potential, das spezifisch für die Spezies ist und für den Menschen als nicht relevant erachtet wird. Eine Langzeitstudie zum kanzerogenen Potenzial bei Mäusen zeigte kein kanzerogenes Potential.

Emtricitabin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten zu Emtricitabin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Mäusen und Ratten wurde für Emtricitabin ein geringes kanzerogenes Potential nachgewiesen.

Tenofoviralafenamid

In präklinischen Studien zu Tenofoviralafenamid bei Ratten und Hunden erwiesen sich Knochen und Nieren als primäre Zielorgane

für Toxizität. Knochentoxizität wurde in Form von verringerter Knochendichte bei Ratten und Hunden festgestellt; die Tenofovir-Expositionen lagen hierbei mindestens um das Vierfache höher als nach Anwendung von Symtuza zu erwarten ist. Bei einer Tenofoviralafenamid- bzw. Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 15- bzw. 40-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Anwendung von Symtuza trat in Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histiozyten auf.

Tenofoviralafenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Da Ratten und Mäuse nach der Gabe von Tenofoviralafenamid eine geringere Tenofovir-Exposition aufweisen als bei Tenofovir-disoproxil, beschränkten sich die Karzinogenitätsstudien sowie eine peri-/postnatale Untersuchung bei Ratten lediglich auf Tenofoviridisoproxil. Basierend auf den konventionellen Studien zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In einer peri-/postnatalen Studie mit Tenofoviridisoproxil waren allerdings in maternal-toxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug
Macrogol 4000
Poly(vinylalkohol) – teilhydrolysiert
Talkum
Titandioxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach dem ersten Öffnen: 6 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung mit Trockenmittel in der Flasche aufbewahren, um die Tabletten vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem Silicagel-Trockenmittel (enthalten in einem separaten Beutel oder Behälter) und einem kindergesicherten induktionsversiegelten Verschluss aus Polypropylen (PP).

Jede Flasche enthält 30 Tabletten. Die Packungsgröße entspricht einer Flasche oder drei Flaschen pro Karton. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1225/001 – 30 Filmtabletten
EU/1/17/1225/002 – 90 Filmtabletten
(3 × 30)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2017

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt