

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 800 mg darunavir (som ethanolat), 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabin og 10 mg tenofoviralafenamid (som fumarat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Gul til gullig-brun kapselformet tablet på 22 mm x 11 mm, præget med „8121“ på den ene side og „JG“ på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symtuza er indiceret til behandling af infektion med humant immundefekt virus type 1 (hiv-1) hos voksne og unge (i alderen 12 år og derover med en legemsvægt på mindst 40 kg). Genotypebestemmelse bør være vejledende for brugen af Symtuza (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør påbegyndes af en læge, der har erfaring med håndtering af hiv-1-infektion.

Dosering

Det anbefalede dosisregime til voksne og unge i alderen 12 år og derover, der vejer mindst 40 kg, er én tablet, der tages én gang dagligt sammen med mad.

ART-naive patienter

Det anbefalede dosisregime er en filmovertrukket Symtuza-tablet én gang dagligt, der tages sammen med mad.

ART-erfarne patienter

Én filmovertrukket Symtuza-tablet taget én gang dagligt sammen med mad kan anvendes til patienter med tidligere eksponering for antiretrovirale lægemidler, men uden mutationer forbundet med darunavir-resistens (DRV-RAM'er)*, og som har hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml i plasma og CD4+ celler $\geq 100 \times 10^6$ celler/l (se pkt. 5.1).

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

Rådgivning om glemte doser

Hvis en dosis Symtuza glemmes i op til 12 timer efter det tidspunkt, hvor den sædvanligvis tages, skal patienterne informeres om snarest muligt at tage den ordinerede dosis Symtuza sammen med mad.

Hvis der går mere end 12 timer efter det sædvanlige tidspunkt for indtagelse af en dosis, skal den glemte dosis springes over, og patienten skal fortsætte efter den sædvanlige behandlingsplan.

Hvis patienten kaster op mindre end 1 time efter indtagelse af lægemidlet, bør patienten tage endnu en dosis Symtuza sammen med mad så hurtigt som muligt. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter indtagelse af lægemidlet, er det ikke nødvendigt at tage en ny dosis Symtuza før det næste planlagte tidspunkt.

Særlige populationer

Ældre

Der foreligger kun begrænsede oplysninger om denne population, og Symtuza skal derfor anvendes med forsigtighed hos patienter over 65 år (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Symtuza er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Dog skal Symtuza anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter, eftersom indholdsstofferne darunavir og cobicistat i Symtuza metaboliseres i leveren.

Symtuza er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C), og Symtuza må derfor ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Symtuza er ikke nødvendig hos patienter med en estimeret glomerulær filtrationshastighed i henhold til Cockcroft-Gault-formlen ($eGFR_{CG} \geq 30$ ml/min).

Symtuza bør ikke initieres hos patienter med $eGFR_{CG} < 30$ ml/min, eftersom der ikke findes nogen data vedrørende brugen af Symtuza hos denne population (se pkt. 5.1 og 5.2).

Symtuza skal seponeres hos patienter med $eGFR_{CG}$, der falder til under 30 ml/min under behandling (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pædiatrisk population

Symtuzas sikkerhed og virkning hos børn i alderen 3-11 år, eller som vejer < 40 kg, er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Symtuza bør ikke anvendes til pædiatriske patienter under 3 år på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed (se pkt. 4.4 og 5.3).

Graviditet og post partum

Behandling med darunavir/cobicistat (to af indholdsstofferne i Symtuza) under graviditet fører til lav eksponering for darunavir (se pkt. 4.4 og 5.2). Behandling med Symtuza bør derfor ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, som bliver gravide under behandling med Symtuza, bør skiftes til et alternativt regime (se pkt. 4.4 og 4.6).

Administration

Symtuza skal tages oralt én gang dagligt sammen med mad (se pkt. 5.2). Tabletten må ikke knuses.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion.

Co-administration med stærke CYP3A-induktorer, som f.eks. de nedenfor anførte lægemidler, på grund af risikoen for tab af terapeutisk virkning (se pkt. 4.5):

- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- perikon (*Hypericum perforatum*)

Co-administration med lægemidler, som f.eks. de nedenfor anførte produkter, på grund af risikoen for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.5):

- alfuzosin
- amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- colchicin ved anvendelse hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.5)
- rifampicin
- sekalealkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- pimoqid, quetiapin, sertindol, lurasidon (se pkt. 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam administreret oralt (om forsigtighed ved parenteral administration af midazolam, se pkt. 4.5)
- sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension, avanafil, simvastatin, lovastatin og lomitapid (se pkt. 4.5)
- dabigatran, ticagrelor

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling (ART) er påvist at nedsætte risikoen for seksuel overførsel væsentligt, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der skal træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

ART-erfarne patienter

Symtuza bør ikke anvendes til behandlingserfarne patienter med en eller flere DRV-RAM'er (se pkt. 5.1) eller med hiv-1 RNA $\geq 100\ 000$ kopier/ml eller CD4+-celletal < 100 celler $\times 10^6$ /l.

Graviditet

Det er påvist, at behandling med 800/150 mg darunavir/cobicistat i det andet og tredje trimester fører til lav eksponering for darunavir med en reduktion i værdierne for C_{\min} på ca. 90 % (se pkt. 5.2). Værdierne for cobicistat falder og giver muligvis ikke tilstrækkelig boostning. Den betydelige reduktion i eksponeringen for darunavir kan medføre virologisk svigt og en øget risiko for overførsel af hiv-infektion fra mor til barn. Behandling med Symtuza bør derfor ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, som bliver gravide under behandling med Symtuza, bør skiftes til et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.6).

Patienter med samtidig hiv- og hepatitis B- eller C-virusinfektion

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i antiretroviral behandling, har en øget risiko for alvorlige og potentielt dødelige leverbivirkninger.

Symtuzas sikkerhed og virkning hos patienter med samtidig hiv-1- og hepatitis C-virusinfektion (HCV) er ikke blevet klarlagt. Tenofoviralafenamid er virksomt over for hepatitis B-virus (HBV).

I tilfælde af samtidig antiretroviral behandling af hepatitis C henvises der desuden til det relevante produktresumé for disse lægemidler.

Afbrydelse af behandlingen med Symtuza hos patienter med samtidig hiv- og HBV-infektion kan føre til alvorlig, akut forværring af hepatitis. Patienter med samtidig hiv- og HBV-infektion, som seponerer Symtuza, skal monitoreres tæt både med klinisk og laboratoriemæssig opfølgning i mindst flere måneder efter afbrydelsen af behandlingen. Hvis indiceret, kan det være nødvendigt at indlede behandling af hepatitis B. Hos patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose frarådes seponering, da forværring af hepatitis efter behandlingen kan føre til nedsat leverfunktion.

Symtuza må ikke administreres samtidigt med lægemidler, der indeholder tenofoviridisoproxil (f.eks. fumarat, fosfat eller succinat), lamivudin eller adefovirdipivoxil, der anvendes til behandling af HBV-infektion.

Mitokondriel dysfunktion

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig grad forårsager skader på mitokondrierne. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen. De hyppigst indrapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlactatæmi, hyperlipasæmi). Disse bivirkninger er ofte forbigående. Der foreligger rapporter med senreaktioner i form af neurologiske forstyrrelser (hypertoni, kramper, usædvanlig opførsel). Det er uvist, om disse neurologiske forstyrrelser er forbigående eller vedvarende. Ethvert barn, som *in utero* har været eksponeret for nukleosid- og nukleotidanaloger, selv hiv-negative børn, skal monitoreres både med klinisk og laboratoriemæssig opfølgning og undersøges grundigt for mulige mitokondrielle dysfunktion i tilfælde af relevante tegn og symptomer. Disse fund påvirker ikke gældende nationale anbefalinger vedrørende brugen af antiretroviral behandling hos gravide kvinder med henblik på at forebygge vertikal overførsel af hiv.

Ældre

Da der foreligger begrænsede oplysninger om brug af Symtuza til patienter i alderen 65 år og derover, skal der udvises forsigtighed, hvilket afspejler den hyppigere forekomst af nedsat leverfunktion, samtidige sygdomme og andre behandlinger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hepatotoksicitet

Lægemiddelinduceret hepatitis (f.eks. akut hepatitis, cytolytisk hepatitis) er blevet rapporteret efter anvendelse af darunavir/ritonavir. Under det kliniske udviklingsprogram med darunavir/ritonavir (N=3 063) rapporteredes hepatitis hos 0,5 % af de patienter, der fik antiretroviral kombinationsbehandling med darunavir/ritonavir. Patienter med eksisterende leverdysfunktion, herunder kronisk hepatitis B eller C, har en øget risiko for leverfunktionsanomalier, herunder alvorlige og potentielt dødelige leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling af hepatitis B eller C henvises der til den relevante produktinformation for disse lægemidler.

Relevante laboratorieundersøgelser skal udføres før behandling med Symtuza påbegyndes, og patienterne skal overvåges under behandlingen. Øget overvågning af ASAT/ALAT skal overvejes hos patienter med underliggende kronisk hepatitis eller cirrose og hos patienter med forhøjede aminotransferaser før behandlingen – specielt i de første måneder af Symtuza-behandling.

Hvis der er tegn på nyopstået eller forværret leverdysfunktion (herunder klinisk signifikant forhøjede leverenzymer og/eller symptomer såsom træthed, anoreksi, kvalme, gulsot, mørk urin, ømhed ved leveren, hepatomegali) hos patienter, der tager Symtuza, skal det omgående overvejes om behandlingen skal afbrydes midlertidigt eller helt seponeres (se pkt. 5.3).

Nefrotoksicitet

En potentiel risiko for nefrotoksicitet som følge af kronisk eksponering over for lave koncentrationer af tenofovir på grund af dosering af tenofovirafenamid kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3). Det anbefales at evaluere nyrefunktionen hos alle patienter før eller ved påbegyndelse af behandling med

Symtuza, samt at monitorere den under behandlingen hos alle patienter, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Hos patienter, som udvikler klinisk signifikant nedsættelse af nyrefunktionen eller evidens for proksimal renal tubulopati, bør seponering af Symtuza overvejes.

Nedsat nyrefunktion

Det er påvist, at cobicistat nedsætter den estimerede kreatininclearance på grund af hæmning af den tubulære sekretion af kreatinin. Denne effekt på serumkreatinin, der fører til et fald i den estimerede kreatininclearance, skal tages i betragtning, når Symtuza administreres til patienter, for hvem den estimerede kreatininclearance anvendes som vejledning for den kliniske behandling, herunder dosisjustering af samtidigt administrerede lægemidler. Der henvises til produktresuméet for cobicistat for yderligere oplysninger.

Patienter med samtidigt forekommende tilstande

Nedsat leverfunktion

Sikkerhed og virkning af Symtuza eller dets aktive indholdsstoffer er ikke blevet fastslået hos patienter med svære underliggende leversygdomme. Symtuza er derfor kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. På grund af en stigning i plasmakoncentrationen af ubundet darunavir skal Symtuza anvendes med forsigtighed hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Patienter med hæmofili

Der har været rapporter om øget blødningstendens, herunder spontane hudhæmatomer og hæmartrose hos patienter med type A- og B-hæmofili, der blev behandlet med hiv-PI (proteasehæmmere). Hos nogle patienter blev der givet supplerende faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde fortsatte behandlingen med hiv-PI, eller behandlingen blev genoptaget, hvis den havde været afbrudt. En kausal sammenhæng har været foreslået, selvom virkningsmekanismen ikke er blevet belyst. Patienter med hæmofili skal derfor gøres opmærksomme på risikoen for øget blødningstendens.

Alvorlige hudreaktioner

I det kliniske udviklingsprogram for darunavir/ritonavir (N=3 063) blev der rapporteret alvorlige hudreaktioner, som kunne være ledsaget af feber og/eller forhøjede aminotransferaser, hos 0,4 % af patienterne. DRESS (lægemiddelrelateret udslæt med eosinofili og systemiske symptomer) og Stevens-Johnsons syndrom er rapporteret i sjældne tilfælde (< 0,1 %), og efter markedsføringen er toksisk epidermal nekrolyse og akut generaliseret eksantematøs pustulose blevet rapporteret. Hvis der opstår tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner, skal Symtuza straks seponeres. Disse kan omfatte, men er ikke begrænset til, alvorligt udslæt eller udslæt ledsaget af feber, almen utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blæredannelse, mundsår, konjunktivitis, hepatitis og/eller eosinofili.

Sulfonamidallergi

Darunavir indeholder en sulfonamid-del. Symtuza skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt sulfonamidallergi.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtøgning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan delvist være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der for vægtøgning ikke er stærke beviser for dette i forhold til en bestemt behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet henvises der til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Lipidforstyrrelser skal behandles som klinisk indiceret.

Osteonekrose

Omend ætiologien anses for at være multifaktoriel (herunder kortikosteroidbehandling, alkoholforbrug, alvorlig immunsuppression, højt BMI), er der rapporteret tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienterne skal informeres om at søge læge, hvis de oplever ømhed, smerter eller stivhed i led eller bevægelsesbesvær.

Immunreaktiveringssyndrom

Der er rapporteret om immunreaktiveringssyndrom hos hiv-patienter behandlet med CART. Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for påbegyndelse af CART kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første uger eller måneder efter påbegyndelse af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *Pneumocystis jirovecii* (tidligere kendt som *Pneumocystis carinii*). Alle symptomer på inflammation skal vurderes og behandling påbegyndes ved behov. Derudover er der observeret reaktivering af herpes simplex og herpes zoster i kliniske studier med darunavir co-administreret med lavdosis ritonavir.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel og kan være mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.8).

Opportunistiske infektioner

Patienter, som får Symtuza eller en anden antiretroviral behandling, kan fortsætte med at udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer af hiv-infektionen og bør derfor holdes under nøje klinisk observation af læger, som har erfaring med behandling af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Interaktioner med lægemidler

Co-administration af andre lægemidler

Symtuza er indiceret til brug som et komplet regime til behandling af hiv-1-infektion, og det bør ikke administreres sammen med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.5). Symtuza bør ikke administreres samtidig med antiretrovirale lægemidler, der kræver farmakokinetisk forstærkning med ritonavir eller cobicistat. Symtuza bør ikke administreres samtidig med lægemidler, der indeholder tenofoviridisoproxil (som fumarat, fosfat eller succinat), lamivudin eller adefovirdipivoxil, der anvendes til behandling af HBV-infektion.

Pædiatrisk population

Symtuza bør ikke anvendes til pædiatriske patienter under 3 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

Symtuza indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med Symtuza. De interaktioner, der er identificeret i studier med de individuelle komponenter i Symtuza, dvs. med darunavir (i kombination med lavdosis ritonavir), cobicistat, emtricitabin eller tenofoviralafenamid, er afgørende for, hvilke interaktioner der kan forekomme med Symtuza.

Darunavir og cobicistat

Darunavir er en CYP3A-hæmmer, en svag CYP2D6-hæmmer og en P-gp-hæmmer. Cobicistat er en mekanismebaseret CYP3A-hæmmer og en svag CYP2D6-hæmmer. Cobicistat hæmmer transportørerne p-glykoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Co-administration af cobicistat med lægemidler, der er substrater for disse transportører, kan medføre øgede plasmakoncentrationer af de samtidigt administrerede lægemidler. Det forventes ikke, at cobicistat hæmmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19. Det forventes ikke, at cobicistat inducerer CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 eller P-gp (MDR1).

Co-administration af Symtuza med lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A, kan forårsage øget systemisk eksponering for sådanne lægemidler, hvilket kan øge eller forlænge både den terapeutiske virkning og bivirkninger. Symtuza må derfor ikke kombineres med lægemidler, hvis clearance er meget afhængig af CYP3A, og for hvilke øget systemisk eksponering er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (snævert terapeutisk vindue) (se pkt. 4.3 eller nedenstående tabel).

Co-administration af Symtuza med lægemidler, der har aktive metabolitter dannet af CYP3A, kan medføre reducerede plasmakoncentrationer af disse aktive metabolitter, hvilket potentielt kan føre til tab af deres terapeutiske virkning. Disse interaktioner er beskrevet i interaktionstabellen nedenfor.

Darunavir og cobicistat metaboliseres af CYP3A. Lægemidler, der inducerer CYP3A-aktivitet, må forventes at øge clearance af darunavir og cobicistat, hvilket kan medføre en lavere plasmakoncentration af darunavir og cobicistat (f.eks. efavirenz, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, perikon) (se pkt. 4.3 og interaktionstabellen nedenfor).

Co-administration af Symtuza og andre lægemidler, der hæmmer CYP3A, kan nedsætte clearance af darunavir og cobicistat og medføre øgede plasmakoncentrationer af darunavir og cobicistat (f.eks. antimykotiske azoler som clotrimazol). Disse interaktioner er beskrevet i interaktionstabellen nedenfor.

Til forskel fra ritonavir inducerer cobicistat ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. Hvis der skiftes fra ritonavir som farmakokinetisk forstærker til dette regime med cobicistat, skal der udvises forsigtighed i løbet af de første to ugers behandling med Symtuza, især hvis doseringen af eventuelle samtidigt administrerede lægemidler er blevet titreret eller justeret under anvendelsen af ritonavir.

Emtricitabin

In vitro- og kliniske farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier har vist, at potentialet for CYP-medierede interaktioner, der involverer emtricitabin og andre lægemidler, er lav.

Emtricitabin hæmmede ikke glukuronideringsreaktionen af et ikke-specifikt UGT-substrat *in vitro*. Co-administration af emtricitabin med lægemidler, der elimineres ved aktiv tubulær sekretion, kan øge koncentrationerne af emtricitabin og/eller det samtidigt administrerede lægemiddel. Lægemidler, der nedsætter nyrefunktionen, kan øge koncentrationerne af emtricitabin.

Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid transporteres af P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP). Lægemidler, der påvirker P-gp-aktiviteten kraftigt og BCRP, kan føre til ændringer i tenofoviralafenamids absorption. Lægemidler, der inducerer P-gp-aktivitet (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenobarbital) forventes at nedsætte absorptionen af tenofoviralafenamid, hvilket fører til en nedsat plasmakoncentration af tenofoviralafenamid, hvilket kan føre til tab af terapeutisk effekt af tenofoviralafenamid og udvikling af resistens. Co-administration af tenofoviralafenamid med andre lægemidler, som hæmmer P-gp (f.eks. cobicistat, ritonavir, ciclosporin), forventes at øge absorptionen og plasmakoncentrationen af tenofoviralafenamid. Det vides ikke, om co-administration af

tenofoviralfenamid og xanthinoxidasehæmmere (f.eks. febuxostat) vil øge den systemiske eksponering for tenofovir.

Tenofoviralfenamid hæmmer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Det hæmmer ikke CYP3A4 *in vivo*. Tenofoviralfenamid er et substrat for OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Fordelingen af tenofoviralfenamid i kroppen kan påvirkes af aktiviteten af OATP1B1 og OATP1B3.

Interaktionstabel

Forventede interaktioner mellem Symtuza og potentielle samtidige lægemidler er anført i tabel 1 nedenfor og er baseret på de studier, der er udført med komponenterne i Symtuza som individuelle midler eller i kombination, eller er potentielle lægemiddelinteraktioner, der kan forekomme.

Interaktionsstudier med komponenterne i Symtuza er kun udført hos voksne.

Interaktionsprofilen for darunavir afhænger af, om ritonavir eller cobicistat benyttes som farmakokinetisk forstærker. Der kan derfor være forskellige anbefalinger for brug af darunavir sammen med andre lægemidler. Se produktresuméet for darunavir for yderligere oplysninger.

Listen nedenfor med eksempler på lægemiddelinteraktioner er ikke fyldestgørende. Derfor skal mærkningen af hvert lægemiddel, som administreres sammen med Symtuza, gennemgås for information reletet til metabolismevejen, interaktions mekanismerne, potentielle risici og konkrete forholdsregler, som skal tages i forbindelse med co-administration.

Tabel 1: Interaktioner mellem de individuelle komponenter i Symtuza og andre lægemidler

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Eksempler på lægemidler efter terapeutisk område	Interaktioner	Anbefalinger vedrørende co-administration
ALFA-RECEPTORANTAGONISTER		
Alfuzozin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge koncentrationen af alfuzozin (CYP3A4-hæmning)	Samtidig brug af Symtuza og alfuzozin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANÆSTETIKA		
Alfentanil	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af alfentanil.	Samtidig brug med Symtuza kan nødvendiggøre nedsættelse af alfentanildosis og kræver overvågning for risici i forbindelse med forlænget eller forsinket respirationsdepression.
ANTACIDA		
Aluminium/magnesiumhydroxid Calciumcarbonat	Baseret på teoretiske overvejelser forventes der ingen mekanistisk interaktion.	Symtuza og antacida kan anvendes samtidig uden dosisjustering.
MIDLER MOD ANGINA PECTORIS/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flecainid Mexiletin Propafenon Lidocain (systemisk)	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af disse antiarytmika. (CYP3A-hæmning)	Forsigtighed tilrådes, og monitorering af den terapeutiske koncentration anbefales om muligt, når disse antiarytmika administreres samtidig med Symtuza.
Amiodaron Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		Co-administration af amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinin eller ranolazin og Symtuza er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Digoxin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af digoxin. (Hæmning af P-glykoprotein)	Det anbefales initialt at give den lavest mulige dosis digoxin til patienter i behandling med Symtuza. Digoxindosis skal titreres forsigtigt for at opnå den ønskede kliniske effekt samtidig med, at patientens generelle kliniske tilstand vurderes.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes clarithromycin at øge plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat. (CYP3A-hæmning) Koncentrationen af clarithromycin kan øges efter co-administration med DRV/COBI. (CYP3A-hæmning)	Der skal udvises forsigtighed, når clarithromycin kombineres med Symtuza. Der henvises til produktresuméet for clarithromycin for den anbefalede dosis ved anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion.
ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTHÆMMENDE MIDLER		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Baseret på teoretiske overvejelser kan co-administration af DRV/COBI med disse antikoagulantia øge koncentrationen af antikoagulansen, hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko. (hæmning af CYP3A og/eller P-glykoprotein)	Co-administration af Symtuza og disse antikoagulantia frarådes.
Dabigatran Ticagrelor	Baseret på teoretiske overvejelser kan co-administration af DRV/COBI med dabigatran eller ticagrelor øge koncentrationen af antikoagulansen. (Hæmning af CYP3A og/eller P-glykoprotein).	Samtidig administration af Symtuza og dabigatran eller ticagrelor er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Clopidogrel	Baseret på teoretiske overvejelser forventes co-administration af DRV/COBI med clopidogrel at nedsætte plasmakoncentrationen af clopidogrels aktive metabolit, hvilket kan reducere clopidogrels trombocythæmmende aktivitet.	Co-administration af Symtuza med clopidogrel frarådes. Det anbefales at bruge andre trombocythæmmende midler, som ikke påvirkes af CYP-hæmning eller -induktion (f.eks. prasugrel).
Warfarin	Baseret på teoretiske overvejelser kan DRV/COBI muligvis ændre plasmakoncentrationen af warfarin.	Det anbefales at monitorere International Normalised Ratio (INR), når warfarin administreres samtidigt med Symtuza.

ANTIPILEPTIKA		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes disse antiepileptika at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat og/eller tenofovirafenamid. (Induktion af CYP3A og/eller P-gp).	Co-administration af Symtuza og disse antiepileptika er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Oxcarbazepin		Co-administration af Symtuza med oxcarbazepin frarådes. Alternative antiepileptika skal overvejes.
Clonazepam	Baseret på teoretiske overvejelser forventes Symtuza at øge koncentrationen af clonazepam (Hæmning af CYP3A).	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af Symtuza og clonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Naturlægemidler Perikon	Baseret på teoretiske overvejelser forventes perikon at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat og/eller tenofovirafenamid. (Induktion af CYP3A og/eller P-gp)	Co-administration af perikon og Symtuza er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Paroxetin Sertralin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af disse antidepressiva. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning) Tidligere data med ritonavir-boostet darunavir har dog vist en nedsat plasmakoncentration af disse antidepressiva (ukendt mekanisme); sidstnævnte kan være specifikt for ritonavir.	Hvis disse antidepressiva skal anvendes sammen med Symtuza, anbefales klinisk monitorering, og det kan være nødvendigt at justere dosis af det pågældende antidepressivum.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af disse antidepressiva. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning)	
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af metformin. (MATE1-hæmning)	Omhyggelig monitorering af patienten og justering af metformindosis anbefales, hvis patienten får Symtuza.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ikke undersøgt.	Co-administration af domperidon og Symtuza er kontraindiceret.

ANTIMYKOTIKA		
<p>Clotrimazol Fluconazol Itraconazol</p> <p>Isavuconazol Posaconazol</p> <p>Voriconazol</p>	<p>Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af disse antimykotika, og plasmakoncentrationen af darunavir, cobicistat og/eller tenofovirafenamid kan øges af disse antimykotika. (Hæmning af CYP3A og/eller P-gp)</p> <p>Koncentrationen af voriconazol kan øges eller nedsættes ved co-administration med DRV/COBI.</p>	<p>Der skal udvises forsigtighed, og klinisk monitorering anbefales.</p> <p>Terapeutisk lægemiddelmonitorering af voriconazol, posaconazol eller itraconazol anbefales.</p> <p>Hvis co-administration er nødvendig, må den daglige dosis af itraconazol ikke overskride 200 mg.</p> <p>Voriconazol bør ikke kombineres med Symtuza, medmindre en risk/benefit-vurdering retfærdiggør brugen af voriconazol.</p>
MIDLER MOD ARTHRITIS URICA		
<p>Colchicin</p>	<p>Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af colchicin. (Hæmning af CYP3A og/eller P-glykoprotein)</p>	<p>Dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen med colchicin anbefales hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, hvis behandling med Symtuza er nødvendig. Kombination af colchicin og Symtuza er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.3).</p>
MALARIAMIDLER		
<p>Artemether/lumefantrin</p>	<p>Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af lumefantrin. (CYP3A-hæmning)</p>	<p>Symtuza og artemether/lumefantrin kan anvendes uden dosisjusteringer. Kombinationen skal dog anvendes med forsigtighed på grund af den øgede eksponering for lumefantrin.</p>
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
<p>Rifampicin</p>	<p>Baseret på teoretiske overvejelser forventes rifampicin at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat og/eller tenofovirafenamid. (Induktion af CYP3A og/eller P-gp)</p>	<p>Kombinationen af rifampicin og Symtuza er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p>

Rifabutin Rifapentin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes disse antimykobakterielle midler at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat og/eller tenofoviralafenamid. (Induktion af CYP3A og/eller P-gp)	Co-administration af Symtuza og rifabutin og rifapentin frarådes. Hvis kombination er nødvendig, er den anbefalede rifabutindosis 150 mg 3 gange om ugen på faste dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Øget overvågning for rifabutin-associerede bivirkninger, herunder neutropeni og uveitis, er nødvendig på grund af en forventet øget eksponering for rifabutin. Yderligere reduktion af rifabutindosis er ikke undersøgt. Det skal tages i betragtning, at en dosis på 150 mg to gange ugentligt muligvis ikke giver en optimal eksponering for rifabutin, hvilket kan medføre risiko for rifabutinresistens og behandlingssvigt. Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for passende behandling af tuberkulose hos hiv-inficerede patienter. Denne anbefaling er forskellig fra ritonavir-boostet darunavir. Se produktresuméet for darunavir for yderligere oplysninger.
ANTINEOPLASTIKA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin Everolimus Irinotecan	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af disse antineoplastika. (CYP3A-hæmning)	Koncentrationen af disse lægemidler øges muligvis ved co-administration med Symtuza og kan således muligvis resultere i en øget forekomst af de bivirkninger, som normalt er forbundet med disse lægemidler. Der skal udvises forsigtighed ved kombination af disse antineoplastika og Symtuza. Samtidig brug af everolimus eller irinotecan og Symtuza frarådes.
ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Perphenazin Risperidon Thioridazin Lurasidon Pimozid Quetiapin Sertindol	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af disse neuroleptika. (CYP3A-, CYP2D6- og/eller P-gp-hæmning)	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af Symtuza med perphenazin, risperidon eller thioridazin. Dosisreduktion af disse neuroleptika bør overvejes ved co-administration med Symtuza. Kombinationen af lurasidon, pimozid, quetiapin eller sertindol og Symtuza er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

BETABLOKKERE		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af disse betablokkere. (CYP2D6-hæmning)	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af Symtuza med betablokkere, og en lavere dosis af betablokkeren bør overvejes.
CALCIUMANTAGONISTER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af disse calciumantagonister. (CYP3A-hæmning)	Klinisk monitorering af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler administreres samtidigt med Symtuza.
KORTIKOSTEROIDER		
Kortikosteroider, der primært metaboliseres via CYP3A (bl.a. betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af disse kortikosteroider. (CYP3A-hæmning)	Samtidig brug af Symtuza og kortikosteroider (alle administrationsveje), der metaboliseres via CYP3A kan øge risikoen for systemiske kortikosteroidbivirkninger, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression. Samtidig administration af CYP3A-metaboliserede kortikosteroider anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Kortikosteroider, som er mindre afhængige af CYP3A-metabolisering, f.eks. nasalt eller inhaleret beclomethason, bør overvejes, navnlig ved langvarig behandling.
Dexamethason (systemisk)	Baseret på teoretiske overvejelser forventes (systemisk) dexamethason at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat. (CYP3A-induktion)	Systemisk dexamethason skal anvendes med forsigtighed ved kombination med Symtuza.
ENDOTELINRECEPTOR-ANTAGONISTER		
Bosentan	Baseret på teoretiske overvejelser forventes bosentan at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat. (CYP3A-induktion) Symtuza forventes at øge plasmakoncentrationen af bosentan. (CYP3A-hæmning)	Det frarådes at co-administrere Symtuza med bosentan.
SEKALEALKALOIDER		
f.eks. Dihydroergotamin Ergometrin Ergotamin Methylelrgometrin	Baseret på teoretiske overvejelser kan DRV/COBI øge eksponeringen for sekalealkaloider.	Co-administration af Symtuza og sekalealkaloider er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

DIREKTE VIRKENDE ANTIVIRALE MIDLER MOD HEPATITIS C (HCV)		
NS3-4A-hæmmere		
Elbasvir/grazoprevir	Baseret på teoretiske overvejelser kan SYMTUZA øge eksponeringen for grazoprevir (OATP1B- og CYP3A-hæmning)	Samtidig brug af Symtuza med elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret (se pkt 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Baseret på teoretiske overvejelser kan DRV/COBI øge eksponeringen for glecaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hæmning)	Det frarådes at co-administrere boostet Symtuza og glecaprevir/pibrentasvir.
Daclatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Baseret på teoretiske overvejelser forventes der ingen klinisk relevant interaktion.	Symtuza og sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir eller daclatasvir kan anvendes samtidig uden dosisjustering
Naturlægemidler		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Baseret på teoretiske overvejelser kan perikon medføre en væsentligt reduceret eksponering for DRV/COBI (CYP3A4-induktion) og TAF. (P-gp-induktion)	Samtidig brug af Symtuza og disse lægemidler er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
HMG-CO-A-REDUKTASEHÆMMERE		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin (10 mg en gang dagligt): atorvastatin AUC ↑ 290 % atorvastatin C _{max} ↑ 319 % atorvastatin C _{min} ND Rosuvastatin (10 mg en gang dagligt): rosuvastatin AUC ↑ 93 % rosuvastatin C _{max} ↑ 277 % rosuvastatin C _{min} ND Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, lovastatin og simvastatin. (CYP3A-hæmning og/eller -transport)	Samtidig brug af en HMG-CoA-reduktasehæmmer og Symtuza kan øge plasmakoncentrationen af det lipidsænkende stof, hvilket kan medføre bivirkninger såsom myopati. Ved samtidig administration af HMG-CoA-reduktasehæmmere og Symtuza, anbefales det at starte med den laveste dosis og titrere op til den ønskede kliniske virkning under overvågning for sikkerhed. Samtidig brug af Symtuza med lovastatin og simvastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANDRE LIPIDMODIFICERENDE MIDLER		
Lomitapid	Baseret på teoretiske overvejelser forventes Symtuza at øge eksponeringen for lomitapid ved co-administration. (CYP3A-hæmning).	Co-administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes der ingen mekanistisk interaktion.	Symtuza kan co-administreres med H ₂ -receptorantagonister uden dosisjusteringer.

IMMUNSUPPRESIVA		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af disse immunsuppressiva. (CYP3A-hæmning) Co-administration af ciclosporin forventes at øge plasmakoncentrationen af tenofoviralafenamid. (P-gp-hæmning)	Ved co-administration med Symtuza er terapeutisk lægemiddelovervågning af det immunsupprimerende middel nødvendig.
Everolimus		Samtidig brug af everolimus og Symtuza frarådes.
INHALEREDE BETA-AGONISTER		
Salmeterol	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af salmeterol. (CYP3A-hæmning)	Samtidig brug af salmeterol og Symtuza frarådes. Kombinationen kan medføre øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger med salmeterol, herunder QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi.
NARKOTISKE ANALGETIKA/BEHANDLING AF OPIOIDAFHÆNGIGHED		
Buprenorphin/naloxon	Baseret på teoretiske overvejelser kan DRV/COBI øge plasmakoncentrationen af buprenorphin og/eller norbuprenorphin.	Dosisjustering af buprenorphin er muligvis ikke nødvendig ved co-administration med Symtuza, men omhyggelig klinisk monitorering for tegn på opioidtoksicitet anbefales.
Methadon	Baseret på teoretiske overvejelser kan DRV/COBI øge plasmakoncentrationen af methadon. Der blev observeret et lille fald i plasmakoncentrationen af methadon med ritonavir-boostet darunavir. Se produktresuméet for darunavir for yderligere oplysninger.	Justering af methadondosis forventes ikke at være nødvendig, når co-administration med Symtuza påbegyndes. Klinisk monitorering anbefales, da justering af vedligeholdelsesdosis kan være nødvendig hos nogle patienter.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Baseret på teoretiske overvejelser kan DRV/COBI øge plasmakoncentrationen af disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning)	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af Symtuza med disse analgetika.

ØSTROGENBASEREDE KONTRACEPTIVA		
Drospirenon ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg en gang dagligt)	Drospirenon AUC ↑ 58 % drospirenon C _{max} ↑ 15 % drospirenon C _{min} ND	Alternativ eller yderligere prævention anbefales ved co-administration af østrogenbaseret prævention med Symtuza. Patienter, som anvender østrogener som hormonerstatningsbehandling, skal monitoreres klinisk for tegn på østrogenmangel. Når Symtuza co-administreres med et lægemiddel, som indeholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grund af risikoen for hyperkaliæmi.
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol AUC ↓ 30 % ethinylestradiol C _{max} ↓ 14 % ethinylestradiol C _{min} ND	
Norethisteron	Baseret på teoretiske overvejelser kan DRV/COBI ændre plasmakoncentrationen af norethisteron.	
OPIOID ANTAGONISTER		
Naloxegol	Ikke undersøgt.	Co-administration af Symtuza og naloxegol er kontraindiceret.
PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5)-HÆMMERE		
Til behandling af erektil dysfunktion Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af disse PDE-5-hæmmere. (CYP3A-hæmning)	Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af Symtuza og PDE-5-hæmmere til behandling af erektil dysfunktion. Hvis samtidig brug af Symtuza og sildenafil, vardenafil eller tadalafil er indiceret, anbefales det at give en enkeltdosis sildenafil på højst 25 mg i løbet af 48 timer, en enkeltdosis vardenafil på højst 2,5 mg i løbet af 72 timer eller en enkeltdosis tadalafil på højst 10 mg i løbet af 72 timer.
Avanafil		Kombinationen af avanafil og Symtuza er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Til behandling af pulmonal arteriel hypertension Sildenafil Tadalafil	Baseret på teoretiske overvejelser forventes DRV/COBI at øge plasmakoncentrationen af disse PDE-5-hæmmere. (CYP3A-hæmning)	En sikker og effektiv dosis af sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension co-administreret med Symtuza er ikke fastlagt. Der er øget risiko for sildenafil-relaterede bivirkninger (herunder synsforstyrrelser, hypotension, forlænget erektion og synkope). Co-administration af Symtuza og sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). Co-administration of tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension med Symtuza frarådes.

Amning

Emtricitabin udskilles i human mælk. Det er ukendt, om darunavir, cobicistat eller tenofovirafenamid udskilles i human mælk. Dyrestudier har påvist, at darunavir, cobicistat og tenofovir udskilles i mælk.

Både på grund af risikoen for hiv-transmission og på grund af risikoen for bivirkninger hos det ammede spædbarn skal moderen instrueres i ikke at amme, hvis hun behandles med Symtuza.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af darunavir, cobicistat, emtricitabin eller tenofovirafenamid på fertiliteten hos mennesker. Der sås ingen virkninger på parring eller fertilitet hos dyr (se pkt. 5.3). Baseret på dyrestudier forventes der ingen effekt på reproduktion eller fertilitet med Symtuza.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienten skal informeres om, at der kan forekomme svimmelhed under behandling med Symtuza (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den samlede sikkerhedsprofil for Symtuza er baseret på data fra et randomiseret, dobbeltblindet, sammenlignende fase 2-studie, GS-US-299-0102 (N = 103 på darunavir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid [D/C/F/TAF]), data fra to fase 3-studier TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362 på D/C/F/TAF) og TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 på D/C/F/TAF), og på alle tilgængelige data fra kliniske studier og efter markedsføringen af de enkelte komponenter. Da Symtuza indeholder darunavir, cobicistat, emtricitabin og tenofovirafenamid, kan der forventes de samme bivirkninger som dem, der er forbundet med de enkelte stoffer.

De hyppigst rapporterede bivirkninger (> 5 %) hos behandlingsnaive patienter i fase 2-studiet (GS-299-0102) og fase 3-studiet (AMBER, TMC114FD2HTX3001, uge 96-analyse) var diarré (22,6 %), hovedpine (13,1 %), udslæt (12,7 %), kvalme (9,7 %), træthed (8,0 %) og abdominalsmerter (5,8 %).

De hyppigst rapporterede bivirkninger (> 5 %) hos supprimerede, behandlingserfarne patienter (EMERALD-studiet TMC114IFD3013, uge 96-analyse) var diarré (10,5 %), hovedpine (10,4 %), artralgi (7,7 %), abdominalsmerter (7,5 %), træthed (5,9 %) og udslæt (5,1 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse (SOC) og hyppighedskategori i tabel 2. Hyppighedskategorierne defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Tabel 2

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Bivirkning
Hyppighedskategori	
<i>Blod og lymfesystem</i>	
almindelig	anæmi

<i>Immunsystemet</i>	
almindelig	(lægemiddel)overfølsomhed
ikke almindelig	immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
almindelig	diabetes mellitus, anoreksi, hyperkolesterolæmi, forhøjet LDL-kolesterol, hypertriglyceridæmi, hyperlipidæmi, dyslipidæmi
ikke almindelig	hyperglykæmi
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
almindelig	unormale drømme
<i>Nervesystemet</i>	
meget almindelig	hovedpine
almindelig	svimmelhed
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
meget almindelig	diarré
almindelig	opkastning, kvalme, abdominalsmerter, abdominal distention, dyspepsi, flatulens
ikke almindelig	akut pankreatitis, forhøjede pankreasenzymmer
<i>Lever og galdeveje</i>	
almindelig	forhøjede leverenzymmer
ikke almindelig	akut hepatitis ^a , cytolytisk hepatitis ^a
<i>Hud og subkutane væv</i>	
meget almindelig	udslæt (herunder makuløst, makulopapuløst, papuløst, erytematøst, kløende udslæt, generaliseret udslæt og allergisk dermatitis)
almindelig	pruritus, urticaria
ikke almindelig	angioødem
sjælden	eosinofili og systemiske symptomer som reaktion på lægemidlet ^a , Stevens-Johnsons syndrom ^a
ikke kendt	toksisk epidermal nekrolyse ^a , akut generaliseret eksantematøs pustulose ^a
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
almindelig	artralgi, myalgi
ikke almindelig	osteonekrose
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	
ikke almindelig	gynækomasti ^a
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
almindelig	asteni, træthed
<i>Undersøgelser</i>	
almindelig	forhøjet kreatinin i blodet

^a Yderligere bivirkninger, der kun er set med darunavir/ritonavir i andre studier eller efter markedsføringen

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Udslæt

Udslæt er en almindelig bivirkning hos patienter, der er i behandling med darunavir. Udslættet var for det meste let til moderat og opstod ofte inden for de første fire ugers behandling og fortog sig under den fortsatte behandling (se pkt. 4.4). I fase 2/3-studierne af behandlingsnaive patienter oplevede 12,7 % (59/465) af de patienter, der fik Symtuza, udslæt (af hvilke de fleste var af grad 1), 1,5 % (7/465) af patienterne afbrød behandlingen på grund af udslæt, af hvilke én både havde udslæt og overfølsomhed. I fase 3-studiet hos suppresserede, behandlingserfarne patienter (EMERALD-studiet TMC114IFD3013) oplevede 5,1 % (39/763) af de patienter, der fik Symtuza, udslæt (af hvilke de fleste var af grad 1), ingen afbrød behandlingen på grund af udslæt.

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

I fase 3-studiet med Symtuza af behandlingsnaive patienter sås der stigninger fra *baseline* i de fastende lipidparametre total kolesterol, direkte LDL- og HDL-kolesterol og triglycerider ved uge 48 og 96 (se tabel 3). Middelstigningerne fra *baseline* var større i D/C/F/TAF-gruppen sammenlignet med DRV/cobicistat (COBI)+F/tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)-gruppen ved uge 48.

Tabel 3

Lipidparameter	Middelværdi ved <i>baseline</i>	Middelstigning fra <i>baseline</i> ved		
		Uge 48 D/C/F/TAF	Uge 48 D/C + F/TDF	Uge 96* D/C/F/TAF
Total kolesterol (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL-kolesterol (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Triglycerider (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 for alle 4 lipidparametre ved sammenligning af D/C/F/TAF vs. D/C + F/TDF ved uge 48

* Ingen tilgængelige komparatorerdata efter uge 48

Muskuloskeletale anomalier

Der har været rapporter om forhøjet kreatinkinase (CPK), myalgi, myositis og i sjældne tilfælde rhabdomyolyse i forbindelse med hiv-proteasehæmmere, især i kombination med NRTI'er.

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for CART. Hyppigheden af dette er ikke kendt (se pkt. 4.4).

Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immundefekt på tidspunktet for initiering af CART kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller resterende opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret. Den rapporterede tid til udbrud er imidlertid mere variabel og disse hændelser kan opstå mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Blødninger hos patienter med hæmofili

Der har været rapporter om hyppigere spontane blødninger hos patienter med hæmofili, der fik antiretrovirale proteasehæmmere (se pkt. 4.4).

Nedsat estimeret kreatininclearance

Cobicistat øger serumkreatinin på grund af hæmningen af den tubulære sekretion af kreatinin uden at påvirke den renale glomerulære funktion som vurderet f.eks. ved anvendelse af Cystatin C (Cyst C) som filtrationsmarkør.

I fase 3-studiet med Symtuza af behandlingsnaive patienter opstod der stigninger i serumkreatinin og fald i $eGFR_{CG}$ ved den første evaluering i behandling (uge 2) og forblev stabile over 96 uger. Ved uge 48 var ændringerne fra *baseline* mindre med D/C/F/TAF end med D/C+F/TDF. Middelændringen i $eGFR_{CG}$ var -5,5 ml/min med D/C/F/TAF og -12,0 ml/min med D/C+F/TDF ($p < 0,001$). Med Cyst C som filtrationsmarkør blev middelændringen i estimeret glomerulær filtrationshastighed beregnet ved hjælp af formlen CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI\ CystC}$) til henholdsvis 4,0 ml/min/1,73 m² og 1,6 ml/min/1,73 m² ($p < 0,001$). Ved uge 96 var middelændringen i $eGFR_{CG}$ -5,2 ml/min med D/C/F/TAF. Med Cyst C som filtrationsmarkør blev middelændringen i estimeret glomerulær filtrationshastighed beregnet ved hjælp af formlen CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI\ CystC}$) (N = 22) til +4,4 ml/min/1,73 m² med D/C/F/TAF.

Pædiatrisk population

Symtuza's sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke blevet undersøgt. Sikkerheden af komponenterne i Symtuza blev imidlertid evalueret i det kliniske studie TMC114-C230 (N=12) for darunavir med ritonavir og GS-US-292-0106 (N=50) for en fastdosiskombination indeholdende elvitegravir, cobicistat, emtricitabin og tenofovirafenamid. Data fra disse studier viste, at den generelle sikkerhedsprofil for komponenterne i Symtuza hos pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år og med en vægt på mindst 40 kg svarede til den, der ses hos den voksne population (se pkt. 5.1).

Andre særlige populationer

Patienter co-inficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Der foreligger kun begrænsede oplysninger om brugen af komponenterne i Symtuza hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B og/eller hepatitis C-virus.

Blandt 1 968 behandlingserfarne patienter, der fik darunavir co-administreret med ritonavir, 600/100 mg to gange dagligt, havde 236 patienter også hepatitis B eller C. Co-inficerede patienter var mere tilbøjelige til at have forhøjede levertransaminaser ved *baseline* og efter behandlingsstart end patienter uden kronisk viral hepatitis. Sikkerheden af emtricitabin og tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet blev evalueret hos cirka 70 hiv/HSV co-inficerede patienter, der aktuelt var i behandling for hiv i et åbent klinisk studie (GS-US-292-1249). Baseret på denne begrænsede erfaring forekommer sikkerhedsprofilen for emtricitabin/tenofovirafenamid hos patienter co-inficeret med hiv/HSV at svare til den, der gælder for patienter, der kun er inficeret med hiv-1 (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er kun begrænset erfaring med akut overdosering af Symtuza hos mennesker. Hvis overdosering skulle forekomme, skal patienten overvåges for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8).

Der findes ingen specifik antidot mod Symtuza. Behandling af overdosering med Symtuza består af generelle understøttende foranstaltninger, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske tilstand.

Da darunavir og cobicistat i høj grad bindes til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at de vil kunne fjernes i signifikant grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Emtricitabin kan fjernes ved hæmodialyse, hvorved cirka 30 % af emtricitabinosis fjernes ved dialyse over 3 timer startende inden for 1,5 time efter doseringen af emtricitabin. Tenofovir fjernes effektivt ved hæmodialyse med en ekstraktionskoefficient på cirka 54 %. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes med peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale stoffer til systemisk brug, antivirale stoffer til behandling af hiv-infektion, kombinationer, ATC-kode: J05AR22

Virkningsmekanisme

Darunavir er en hæmmer af dimer-dannelsen og af den katalytiske aktivitet af hiv-1-proteasen (K_D på $4,5 \times 10^{-12}M$). Det er en selektiv hæmmer af spaltningen af hiv-kodede Gag-Pol-polyproteiner i virusinficerede celler, hvorved dannelsen af modne, infektiøse viruspartikler forhindres.

Cobicistat er en mekanismebaseret hæmmer af cytochrom P450 i CYP3A-underfamilien. Cobicistats hæmning af CYP3A-medieret metabolisme øger den systemiske eksponering over for CYP3A-substrater såsom darunavir, hvor biotilgængeligheden er begrænset og halveringstiden forkortet på grund af den CYP3A-afhængige metabolisme.

Emtricitabin er en nukleosid revers-transkriptasehæmmer (NRTI) og en nukleosidanalog af 2'-deoxycytidin. Emtricitabin fosforyleres af enzymer i cellerne til dannelse af emtricitabintriphosphat. Emtricitabintriphosphat hæmmer hiv-replikationen ved optagelsen i det virale DNA, der medieres af hiv revers-transkriptase (RT), hvilket resulterer i DNA-kædeafslutning.

Tenofoviralafenamid er en nukleotid revers transkriptasehæmmer (NtRTI) og et phosphonoamidat-prodrug for tenofovir (2'-deoxyadenosinmonophosphat-analog). Tenofoviralafenamid er permeabelt i cellerne, og som følge af en øget plasmastabilitet og intracellulær aktivering via hydrolyse af cathepsin A er tenofoviralafenamid mere effektivt end tenofovirdisoproxil til at koncentrere tenofovir i perifere mononukleære blodceller (PBMC'er) (herunder lymfocytter og andre hiv-målceller) og makrofager. Intracellulært tenofovir fosforyleres dernæst til den farmakologisk aktive metabolit tenofovirdiphosphat. Tenofovirdiphosphat hæmmer hiv-replikationen ved optagelsen i det virale DNA, der medieres af hiv-RT, hvilket resulterer i DNA-kædeafslutning.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Darunavir, emtricitabin og tenofoviralafenamid viste additiv til synergistisk antiviral aktivitet i studier med to lægemidler i kombination i cellekultur.

Darunavir udviser aktivitet mod laboriestammer og kliniske isolater af hiv-1 og laboriestammer af hiv-2 i akut inficerede T-cellelinjer, humane PBMC'er og humane monocytter/makrofager med mediane EC_{50} -værdier i intervallet fra 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir udviser antiviral aktivitet *in vitro* mod en bred række af hiv-1 gruppe M (A, B, C, D, E, F, G) og gruppe O primære isolater med EC_{50} -værdier fra $< 0,1$ til 4,3 nM. Disse EC_{50} -værdier ligger langt under 50 % af koncentrationsområdet for cellulær toksicitet på 87 μM til $> 100 \mu M$.

Cobicistat har ingen påviselig antiviral aktivitet over for hiv-1 og antagoniserer ikke darunavirs, emtricitabins eller tenofovirs antivirale virkning.

Emtricitabins antivirale aktivitet mod laboratorie- og kliniske isolater af hiv-1 blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI CCR5-cellelinjen og PBMC'er. EC₅₀-værdierne for emtricitabin var i intervallet fra 0,0013 til 0,64 µM. Emtricitabin udviste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv-1-kladerne A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-værdierne var i intervallet fra 0,007 til 0,075 µM) og udviste stammespecifik aktivitet mod hiv-2 (EC₅₀-værdierne var i intervallet fra 0,007 til 1,5 µM).

Tenofoviralafenamids antivirale aktivitet mod laboratorie- og kliniske isolater af hiv-1 undertype B blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC'er, primære monocyt-/makrofag-celler og CD4+-T-lymfocytter. EC₅₀-værdierne for tenofoviralafenamid var i intervallet fra 2,0 til 14,7 nM. Tenofoviralafenamid udviste antiviral aktivitet i cellekultur mod alle hiv-1-grupper (M, N og O) herunder undertyperne A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-værdierne var i intervallet fra 0,10 til 12,0 nM) og udviste stammespecifik aktivitet mod hiv-2 (EC₅₀-værdierne var i intervallet fra 0,91 til 2,63 nM).

Resistens

In vitro-selektion af darunavir-resistent virus fra vildtype hiv-1 tog lang tid (> 3 år). De selekterede vira kunne ikke vokse ved tilstedeværelse af darunavir-koncentrationer over 400 nM. Vira, der blev selekteret under disse betingelser, og som viste nedsat følsomhed over for darunavir (interval: 23-50 fold), indeholdt 2 til 4 aminosyresubstitutioner i proteasegenet. De nye virus nedsatte følsomhed over for darunavir i selektionseksperimentet kunne ikke forklares på baggrund af fremkomsten af disse proteasemutationer.

Darunavir-resistensassocierede mutationer *in vivo* (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V og L89V) i hiv-1-protease blev udledt fra data fra kliniske studier af ART-erfarne patienter, som alle var proteasehæmmererfarne.

Nedsat følsomhed over for emtricitabin er associeret med 184V/I-mutationer i hiv-1 RT.

Hiv-1-isolater med nedsat følsomhed over for tenofoviralafenamid udtrykker en K65R-mutation i hiv-1 RT. Hertil kommer, at der forbigående er observeret en K70E-mutation i hiv-1 RT. Hiv-1-isolater med K65R-mutationen har en lav grad af nedsat følsomhed over for abacavir, emtricitabin, tenofovir og lamivudin.

Ny resistens hos hiv 1-inficerede, behandlingsnaive og virologisk supprimerede patienter

Over 96 ugers behandling i fase 3-studierne TMC114FD2HTX3001 (AMBER) hos behandlingsnaive patienter og TMC114IFD3013 (EMERALD) hos virologisk supprimerede, behandlingserfarne patienter blev der udført resistenstestning på prøver fra patienter, som oplevede protokoldefineret virologisk svigt (PDVF), og som havde hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml ved svigtet eller på senere tidspunkter. Ny resistens i Symtuza-grupperne er vist i tabel 4. Der blev ikke observeret DRV-, primær PI- eller TDF/TAF-resistensassocierede mutationer.

Tabel 4: Ny resistens i AMBER- og EMERALD-studiet (uge 96)

Studie	Behandlings-gruppe	Forsøgs-deltagere, n	Forsøgs-deltagere med PDVF, n (%)	Forsøgs-deltagere med PDVF evalueret for resistens, n (%)	Forsøgsdeltagere med ≥1 ny RAM, (%)		
					Protease Primær PI/DRV	Revers transkriptase 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
I alt fase 3	Symtuza	1 125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a Ved uge 36 blev der observeret M184M/I/V, som bibringer resistens over for FTC. Denne forsøgsdeltager havde en K103N-mutation ved screening, hvilket tyder på overført NNRTI-resistens.

DRV = darunavir; FTC = emtricitabin; PDVF = protokoldefineret virologisk svigt; PI = proteasehæmmer; RAM = resistensassocieret mutation; TDF = tenofoviridisoproxilfumarat; TAF = tenofoviralafenamid

Krydsresistens hos hiv-1-inficerede, behandlingsnaive og virologisk supprimerede patienter

Det emtricitabin-resistente virus med M184M/IV/-mutation var krydsresistent over for lamivudin, men bevarede følsomheden over for abacavir, stavudin, tenofovir og zidovudin.

Kliniske data

Hiv-1-behandlingsnaive patienter

I det dobbeltblindedede fase-3-studie TMC114FD2HTX3001 (AMBER) blev behandlingsnaive patienter randomiseret til at få enten Symtuza (N = 362) eller en kombination af en fastdosis-kombination af darunavir og cobicistat og en fastdosis-kombination af emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat (F/TDF) (N = 363) en gang dagligt. Virologisk respons blev defineret som < 50 kopier/ml ved hjælp af *snapshot*-metoden (se tabel 5).

De i alt 725 patienter havde en gennemsnitsalder på 34 år (interval 18-71), 88,3 % var mænd, 83,2 % hvide, 11,1 % sorte, 1,5 % asiater. Gennemsnitligt *baseline* plasma hiv-1 RNA og medianen for CD4+-celletal ved *baseline* var henholdsvis 4,48 log₁₀ kopier/ml (SD = 0,61) og 453 x 10⁶ celler/l (interval 38 - 1 456 x 10⁶ celler/l).

Tabel 5: Virologiske resultater i AMBER ved uge 48 og 96 (FDA-snapshot)			
	Uge 48		Uge 96*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
Virologisk respons, %			
Hiv-1 RNA <50 kopier/ml	91,4 %	88,4 %	85,1 %
Behandlingsforskel ^a	2,7 (95 % CI: -1,6; 7,1)		
Virologisk svigt^b	4,4 %	3,3 %	5,5 %
Hiv-1 RNA ≥50 kopier/ml	2,5 %	2,5 %	1,7 %
Virologisk svigt, der medførte afbrydelse	0,3 % ^d	0	1,4 % ^d
Forsøgsmedicin seponeret af andre årsager og seneste tilgængelige hiv-1 RNA ≥50 kopier/ml	1,7 %	0,8 %	2,5 %
Ingen virologiske data^c	4,1 %	8,3 %	9,4 %
Årsager			
Afbrød studiet på grund af bivirkning eller dødsfald	2,2 %	4,4 %	2,2 %
Forsøgsmedicin seponeret af andre årsager og seneste tilgængelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	1,1 %	2,5 %	5,8 %
Manglende data i vinduet men med i studiet	0,8 %	1,4 %	1,4 %
Virologisk respons (hiv-1-RNA <50 kopier/ml; snapshot-analyse) efter undergruppe, n/N (%)			
Alder			
<50 år	299/326 (91,7 %)	293/331 (88,5 %)	276/326 (84,7 %)
≥50 år	32/36 (88,9 %)	28/32 (87,5 %)	32/36 (88,9 %)
Køn			
Mand	292/318 (91,8%)	289/322 (89,8 %)	270/318 (84,9 %)
Kvinde	39/44 (88,6%)	32/41 (78,0 %)	38/44 (86,4 %)

Race			
Sort	34/40 (85,0 %)	34/40 (85,0 %)	28/40 (70,0 %)
Ikke-sort	281/305 (92,1 %)	275/309 (89,0 %)	266/305 (87,2 %)
Baseline-virusbelastning			
≤100 000 kopier/ml	278/303 (91,7 %)	265/293 (90,4 %)	260/303 (85,8 %)
>100 000 kopier/ml	53/59 (89,8 %)	56/70 (80,0 %)	48/59 (81,4 %)
Baseline-CD4+-celletal			
<200 celler/mm ³	16/22 (72,7 %)	25/29 (86,2 %)	16/22 (72,7 %)
≥200 celler/mm ³	315/340 (92,6 %)	296/334 (88,6 %)	292/340 (85,9 %)
CD4+-celletal, gennemsnitlig ændring fra baseline	188,7	173,8	228,8

^a Baseret på stratumjusteret MH-test, hvor stratificeringsfaktorerne er hiv-1 RNA-niveau (≤100 000 eller > 100 000 kopier/ml) og CD4+-celletal (< 200 eller ≥200 celler/μl).

^b Inkluderede forsøgspersoner, som havde hiv-1 RNA ≥50 kopier/ml i uge 48/96-vinduet; forsøgspersoner, som afbrød behandlingen før tid på grund af manglende virkning eller tab af virkning i henhold til investigators vurdering; forsøgspersoner, som afbrød behandlingen af andre årsager end bivirkning (AE), død eller manglende virkning eller tab af virkning, og som på tidspunktet for afbrydelsen havde et hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml.

^c Uge 48-vindue: Dag 295 - dag 378; Uge 96-vindue: Dag 631 - dag 714

^d Fem forsøgspersoner forlod studiet af virkningsrelaterede årsager i henhold til investigators vurdering (lægens beslutning), hvoraf 3 havde sidste hiv-1 RNA under behandlingen < 50 kopier/ml.

* Der foreligger ingen komparatordata efter uge 48

Ændringer i målinger af knoglemineraldensitet

I fase 3-studiet TMC114FD2HTX3001 med behandlingsnaive patienter, var Symtuza associeret med ingen eller mindre reduktion i knoglemineraldensitet (BMD) sammenlignet med kontrolgruppen (DRV/COBI+F/TDF) målt med DXA-analyse af hofte (*least square means*-procentændring: 0,17 % vs -2,69 %, $p < 0,001$) og lændehvirvelsøjlen (*least square means* procentændring: -0,68 % vs -2,38 %, $p = 0,004$) efter 48 ugers behandling. Efter 96 ugers behandling med Symtuza var de (95 % CI) procentvise ændringer i BMD i hofte- og rygradsregionen i forhold til baseline henholdsvis: -0,26 (-0,96; 0,45) % og -0,93 (-1,82; -0,05) %.

Ændringer i målinger af nyrefunktion

I studier med behandlingsnaive patienter var Symtuza, i forhold til kontrolgruppen (DRV/COBI+F/TDF), associeret med en mindre påvirkning af den estimerede glomerulære filtrationsrate bestemt ved til Cockcroft-Gault-metoden.

Hiv-1-behandlingserfarne patienter

Fase 3-studiet TMC114FD3013 (EMERALD) evaluerede virkningen af Symtuza hos virologisk suppresserede (hiv-1 RNA under 50 kopier/ml) hiv-1-inficerede patienter. Patienterne var virologisk suppresserede i mindst 2 måneder og havde højst én gang en forhøjelse af den virale belastning på mere end 50 hiv-1 RNA-kopier/ml i løbet af et år forud for rekruttering. Patienterne kunne deltage i studiet, hvis de tidligere havde haft svigt på et ARV-regime uden darunavir. Patienterne havde ingen virologiske svigt i anamnesen på darunavir-baserede regimer og havde, hvis historiske genotyper var tilgængelige, ingen darunavir-RAM'er. Patienterne var på et stabilt ARV-regime (i mindst 6 måneder) bestående af en boostet proteasehæmmer [enten darunavir en gang dagligt eller atazanavir (begge boostet med ritonavir eller cobicistat), eller lopinavir med ritonavir] kombineret med emtricitabin og TDF. Enten skiftede de til Symtuza (N = 763) eller de fortsatte deres behandlingsregime (N = 378) (randomiseret 2:1).

Patienterne havde en medianalder på 46 år (interval 19-78), 82 % var mænd, 75,5 % hvide, 20,9 % sorte og 2,3 % asiater. Medianen for CD4+-celletallet ved *baseline* var 628×10^6 celler/mm³ (interval $111-1921 \times 10^6$ celler/mm³). De virologiske resultater fra uge 48 og 96 i EMERALD-studiet er vist i tabel 6.

Tabel 6: Virologiske resultater ved uge 48 og 96 i EMERALD-studiet			
	Uge 48		Uge 96*
	Symtuza N = 763	bPI+F/TDF N = 378	Symtuza N = 763
Akkumuleret protokoldefineret virologisk rebound^a, %			
Protokoldefineret reboundrate	2,5 %	2,1 %	3,1 %
(95 % CI) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Forskel i proportioner	0,4 (95 % CI: -1,5; 2,2)		-
FDA-snapshot-resultater			
Hiv-1 RNA <50 kopier/ml	94,9 %	93,7 %	90,7 %
Virologisk svigt^c	0,8 %	0,5 %	1,2 %
Behandlingsforskel ^d	0,3 (95 % CI: -0,7; 1,2)		-
Hiv-1 RNA ≥50 kopier/ml	0,5 %	0,5 %	0,7 % ^f
Virologisk svigt – der førte til afbrydelse	0	0	0
Virologisk svigt – afbrudt af andre årsager og seneste tilgængelige hiv-1 RNA ≥50 kopier/ml	0,3 %	0	0,5 %
Ingen virologiske data^e	4,3 %	5,8 %	8,1 %
Årsager			
Afbrød studiet på grund af bivirkning eller dødsfald	1,4 %	1,1 %	2,4 %
Afbrød studiet af andre årsager	2,5 %	4,2 %	5,0 %
Manglende data i vinduet men med i studiet	0,4 %	0,5 %	0,8 %
Akkumuleret protokoldefineret virologisk rebound efter undergruppe, %			
Alder			
<50 år	13/507 (2,6 %)	7/252 (2,8 %)	18/507
≥50 år	6/256 (2,3 %)	1/126 (0,8 %)	(3,6 %) 6/256 (2,3%)
Køn			
Mand	14/623 (2,2 %)	7/313 (2,2 %)	20/623
Kvinde	5/140 (3,6 %)	1/65 (1,5 %)	(3,2 %) 4/140 (2,9%)
Race			
Sot	6/155 (3,9 %)	1/82 (1,2 %)	7/155 (4,5 %)
Ikke-sort	13/597 (2,2 %)	7/293 (2,4 %)	17/597 (2,8 %)
Tidligere ARV-svigt			
0	16/647 (2,5 %)	8/325 (2,5 %)	19/647
≥1	3/116 (2,6 %)	0/53 (0 %)	(2,9 %) 5/116 (4,3 %)

^a 2 på hinanden følgende hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml, eller i tilfælde af afbrydelse eller ved uge 48/96 af enhver årsag, (enkelt) hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml ved *baseline* (inkluderet)

^b Tosidet eksakt Clopper-Pearson 95 % CI

^c Inkluderede forsøgspersoner, som havde ≥50 kopier/ml i uge 48/96-vinduet; forsøgspersoner, som afbrød behandlingen før tid på grund af manglende virkning eller tab af virkning i henhold til investigators vurdering; forsøgspersoner, som afbrød behandlingen af andre årsager end bivirkning (AE), død eller manglende virkning eller tab af virkning, og som på tidspunktet for afbrydelsen havde en viral værdi ≥ 50 kopier/ml.

^d Baseret på MH-test, justeret for bPI ved screening (ATV med rtv eller COBI, DRV med rtv eller COBI, LPV med rtv)

^e Uge 48-vindue: Dag 295 - dag 378; uge 96-vindue: Dag 631 – dag 714

^f Der blev set følgende virusbelastningsværdier hos disse forsøgspersoner ved uge 96: 54 kopier/ml, 78 kopier/ml, 111 kopier/ml, 152 kopier/ml og 210 kopier/ml.

* Der foreligger ingen komparatordata efter uge 48

Pædiatrisk population

Brugen af Symtuza hos ART-naive unge patienter i alderen 12 år til < 18 år, og som vejer mindst 40 kg, understøttes af to studier af hiv-1-inficerede pædiatriske patienter (TMC114-C230 og GS-US-292-0106). Der henvises til ordinationsoplysningerne for darunavir og emtricitabin/tenofovirafenamid for yderligere oplysninger.

Der blev udført et åbent fase 2-studie (TMC114-C230) for at evaluere darunavirs farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning sammen med lavdosis ritonavir hos 12 ART-naive hiv-1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 12 år til under 18 år, og med en vægt på mindst 40 kg. Disse patienter fik darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt i kombination med andre antiretrovirale midler. Virologisk respons blev defineret som et fald i hiv-1 RNA virusbelastning i plasma på mindst 1,0 log₁₀ vs *baseline* (se tabel 7).

Tabel 7: Virologiske resultater hos ART-naive unge ved uge 48 (TLOVR-algoritme)	
TMC114-C230	
Resultater ved uge 48	Darunavir/ritonavir (N=12)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	83,3 % (10)
CD4+ procentvis middelændring fra <i>baseline</i>	14
CD4+-celletal, gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ fald fra <i>baseline</i> i plasma-virusbelastning	100 %

^a I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response).

^b Ikke-kompletterede er fejlskrivning: Patienter, der afbrød behandlingen i utide, er beregnet med en ændring svarende til 0.

I studie GS-US-292-0106 blev virkningen, sikkerheden og farmakokinetikken af emtricitabin og tenofovirafenamid evalueret i et åbent studie, i hvilket 50 hiv-1-inficerede behandlingsnaive unge fik emtricitabin og tenofovirafenamid (10 mg) med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis-kombinationstablet. Patienterne havde en gennemsnitsalder på 15 år (interval 12 til 17 år), 56 % var kvinder, 12 % var asiater og 88 % var sorte. Ved *baseline* var gennemsnitligt hiv-1 RNA i plasma 4,7 log₁₀ kopier/ml, middel CD4+-celletal var 456 celler/mm³ (interval: 95-1 110), og middel CD4+ % var 23 % (interval: 7-45 %). I alt havde 22 % hiv-1 RNA i plasma ved *baseline* på >100 000 kopier/ml. Ved uge 48 opnåede 92 % (46/50) hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, svarende til responsraterne i studier af behandlingsnaive hiv-1-inficerede voksne. Den gennemsnitlige stigning fra *baseline* i CD4+-celletal ved uge 48 var 224 celler/mm³. Indtil uge 48 blev der ikke detekteret nogen virologisk resistens over for E/C/F/TAF (elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Symtuza i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af hiv-1-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Biotilgængeligheden for alle komponenterne i Symtuza var sammenlignelig med den, der sås, når darunavir 800 mg, cobicistat 150 mg og emtricitabin/tenofovirafenamid 200/10 mg blev co-administreret som separate formuleringer. Der blev vist bioækvivalens efter enkelt-dosisadministration hos ikke-fastende raske forsøgspersoner (N=96).

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af en enkelt dosis darunavir på 600 mg alene var ca. 37 % og øgedes til ca. 82 % ved kombination med 100 mg ritonavir to gange dagligt. Den absolutte biotilgængelighed for emtricitabin 200 mg, kapsel var 93 %.

Alle komponenterne blev absorberet hurtigt efter oral administration af Symtuza hos raske forsøgspersoner. Maksimale plasmakoncentrationer af darunavir, cobicistat, emtricitabin og tenofovirafenamid blev opnået henholdsvis 4,00, 4,00, 2,00 og 1,50 timer efter dosering. Biotilgængeligheden af komponenterne i Symtuza blev ikke påvirket ved oral administration af en delt tablet sammenlignet med administration af en tablet, der synkes hel.

Eksponeringen for darunavir og cobicistat administreret som Symtuza var henholdsvis 30-45 % og 16-29 % lavere i fastende sammenlignet med ikke-fastende tilstand. For emtricitabin var C_{max} 1,26 gange højere i fastende tilstand, mens AUC var sammenlignelig i ikke-fastende og fastende tilstand. For tenofovirafenamid var C_{max} 1,82 gange højere i fastende tilstand, mens AUC var 20 % lavere til sammenligning i fastende og ikke-fastende tilstand. Symtuza bør indtages sammen med mad. Typen af mad påvirker ikke eksponeringen for Symtuza.

Fordeling

Darunavir

Ca. 95 % af darunavir bindes til plasmaprotein. Darunavir binder primært til α_1 -glykoproteinsyre i plasma.

Efter intravenøs administration var fordelingsvolumen for darunavir administreret alene $88,1 \pm 59,0$ l (gennemsnit \pm SD) og steg til $131 \pm 49,9$ l (gennemsnit \pm SD) ved kombination med 100 mg ritonavir to gange dagligt.

Cobicistat

Cobicistat er 97-98 % bundet til humane plasmaproteiner, og forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i plasma og blod var cirka 2.

Emtricitabin

Emtricitabins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner var < 4 % og uafhængig af koncentrationen i intervallet 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. Ved maksimale plasmakoncentrationer var forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i plasma og blod ca. 1,0, og forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i sæd og plasma var ca. 4,0.

Tenofovirafenamid

Tenofovirs binding *in vitro* til humane plasmaproteiner er $< 0,7$ % og uafhængig af koncentrationen i intervallet 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. Tenofovirafenamids binding *ex vivo* til humane plasmaproteiner i prøver indsamlet under kliniske studier var cirka 80 %.

Biotransformation

Darunavir

In vitro-eksperimenter med humane levermikrosomer (HLM'er) indikerer, at darunavir primært gennemgår oxidativ metabolisme. Darunavir metaboliseres i udstrakt grad via det hepatiske CYP-system og næsten udelukkende af isozym CYP3A4. Et [^{14}C]-darunavir-studie med raske, frivillige forsøgspersoner viste, at størstedelen af radioaktiviteten i plasma efter en enkelt dosis darunavir med ritonavir på 400/100 mg skyldtes det overordnede aktive stof. Der er identificeret mindst 3 oxidative metabolitter af darunavir hos mennesker. Alle viste en aktivitet over for vildtype hiv, der var mindst 10 gange mindre end darunavirs aktivitet.

Cobicistat

Cobicistat metaboliseres via CYP3A- (primært) og CYP2D6- (i mindre grad) medieret oxidation og gennemgår ikke glukuronidering. Efter oral administration af [^{14}C]-cobicistat stammede 99 % af den cirkulerende radioaktivitet i plasma fra uomdannet cobicistat. Lave niveauer af metabolitter blev genfundet i urin og fæces og bidrager ikke til cobicistats CYP3A-hæmmende aktivitet.

Emtricitabin

In vitro-studier indikerer, at emtricitabin ikke er en hæmmer af humane CYP-enzymet. Efter administration af [^{14}C]-emtricitabin blev hele emtricitabin-dosis genfundet i urin (ca. 86 %) og i fæces (ca. 14 %). Tretten procent af dosis blev genfundet i urinen som tre formodede metabolitter. Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thiolgruppen, hvorved der dannes 3'-sulfoxid-diastereomere (ca. 9 % af dosen), og konjugering med glukuronsyre, hvorved der dannes 2'-O-glukuronid (ca. 4 % af dosen). Ingen andre metabolitter kunne identificeres.

Tenofoviralfenamid

Metabolisme er en væsentlig eliminationsvej for tenofoviralfenamid hos mennesker, idet den står for > 80 % af en oral dosis. *In vitro*-studier har vist, at tenofoviralfenamid metaboliseres til tenofovir (primær metabolit) af cathepsin A i PBMC'er (herunder lymfocytter og andre hiv-målceller) og makrofager og af carboxylesterase-1 i hepatocytter. *In vivo* hydrolyseres tenofoviralfenamid i cellerne, hvorved der dannes tenofovir (primær metabolit), som fosforyleres til den aktive metabolit tenofovirdiphosphat.

In vitro metaboliseres tenofoviralfenamid ikke af CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralfenamid metaboliseres kun minimalt af CYP3A4. Co-administration sammen med den moderate CYP3A-induktor efavirenz påvirkede ikke eksponeringen af tenofoviralfenamid signifikant. Efter administration af tenofoviralfenamid viste [¹⁴C]-radioaktiviteten i plasma en tidsafhængig profil med tenofoviralfenamid som det stof, der forekom i størst mængde, i de første par timer og urinsyre i den resterende periode.

Elimination

Darunavir

Efter administration af [¹⁴C]-darunavir med ritonavir i en dosis på 400/100 mg kunne ca. 79,5 % og 13,9 % af det administrerede [¹⁴C]-darunavir genfindes i henholdsvis fæces og urin. Uomdannet darunavir udgjorde ca. 41,2 % og 7,7 % af den administrerede dosis i henholdsvis fæces og urin.

Den intravenøse clearance af darunavir alene (150 mg) og ved tilstedeværelse af lavdosis (100 mg) ritonavir var henholdsvis 32,8 l/t og 5,9 l/t. Darunavirs mediane terminale plasmahalveringstid efter administration af Symtuza er 5,5 timer.

Cobicistat

Efter oral administration af [¹⁴C]-cobicistat blev 86 % og 8,2 % af dosis genfundet i henholdsvis fæces og urin. Cobicistats mediane terminale plasmahalveringstid efter administration af Symtuza er 3,6 timer.

Emtricitabin

Emtricitabin udskilles primært gennem nyrerne med komplet genfindning af dosis opnået i urin (ca. 86 %) og fæces (ca. 14 %). Tretten procent af emtricitabindosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 ml/min. Efter oral administration af Symtuza er emtricitabins mediane eliminationshalveringstid 17,2 timer.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid elimineres primært efter metabolisme til tenofovir. Tenofoviralfenamids mediane eliminationshalveringstid var 0,3 timer, når det blev administreret som Symtuza. Tenofovir elimineres fra kroppen af nyrerne, både ved glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion. Tenofovir har en median halveringstid i plasma på cirka 32 timer. Renal udskillelse af intakt tenofoviralfenamid er en mindre metaboliseringsvej med mindre end 1 % af dosen elimineret i urinen. Den farmakologisk aktive metabolit tenofovirdiphosphat har en halveringstid på 150-180 timer i PBMC'er.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Symtuzas farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter. Der findes imidlertid farmakokinetiske data for de forskellige komponenter i Symtuza, der indikerer, at doser på 800 mg darunavir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabin og 10 mg tenofoviralfenamid resulterer i tilsvarende eksponeringer hos voksne og unge fra alderen 12 år og op, som vejer mindst 40 kg.

Ældre

Der foreligger kun begrænsede farmakokinetiske oplysninger fra ældre (alder ≥ 65 år) for Symtuza såvel som dets individuelle komponenter.

En populationsfarmakokinetisk analyse af hiv-inficerede patienter viste, at darunavirs farmakokinetik ikke er væsentligt forskellig i aldersgruppen (18-75 år) vurderet hos hiv-inficerede patienter (N=12, alder \geq 65 år) (se pkt. 4.4).

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle for cobicistat, emtricitabin eller tenofovirafenamid på grund af alder i aldersgruppen \leq 65 år.

Køn

En populationsfarmakokinetisk analyse viste en lidt højere eksponering for darunavir (16,8 %) hos hiv-1-inficerede kvinder sammenlignet med mænd. Forskellen er ikke klinisk relevant.

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle for cobicistat, emtricitabin eller tenofovirafenamid på grund af køn.

Nedsat nyrefunktion

Symtuza er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der findes farmakokinetiske data for de enkelte komponenter i Symtuza.

Darunavir

Resultaterne fra et massebalancestudie med [14 C]-darunavir med ritonavir viste, at ca. 7,7 % af den administrerede darunavirdosis udskilles uomdannet i urinen.

Selvom darunavir ikke er blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, viste en populationsfarmakokinetisk analyse, at darunavirs farmakokinetik ikke var signifikant påvirket hos hiv-inficerede patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR_{CG} mellem 30 og 60 ml/min, N=20) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Cobicistat

Et forsøg med farmakokinetikken af cobicistat blev udført hos ikke-hiv-1-inficerede personer med svært nedsat nyrefunktion (eGFR_{CG} under 30 ml/min). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i cobicistats farmakokinetik hos personer med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske personer, hvilket er i overensstemmelse med cobicistats lave renale clearance.

Emtricitabin

Den gennemsnitlige systemiske emtricitabineksponering var højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR_{CG} <30 ml/min) (33,7- μ g•t/ml) end hos personer med normal nyrefunktion (11,8 μ g•t/ml).

Tenofovirafenamid

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for tenofovirafenamid eller tenofovir hos raske personer og hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR_{CG} > 15 men < 30 ml/min) i studier af tenofovirafenamid. Der foreligger ingen farmakokinetiske data for tenofovirafenamid hos patienter med eGFR_{CG} <15 ml/min.

Nedsat leverfunktion

Symtuza er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der findes farmakokinetiske data for de enkelte komponenter i Symtuza.

Darunavir

Darunavir metaboliseres og elimineres primært i leveren. I et flerdosisstudie med darunavir/ritonavir (600/100 mg) to gange dagligt blev det påvist, at den totale plasmakoncentration af darunavir hos forsøgspersoner med let (Child-Pugh klasse A, N=8) og moderat (Child-Pugh klasse B, N=8) nedsat leverfunktion var sammenlignelige med dem, der sås hos raske forsøgspersoner. Dog var koncentrationen af ubundet darunavir henholdsvis ca. 55 % (Child-Pugh klasse A) og 100 %

(Child-Pugh klasse B) højere. Den kliniske relevans af denne stigning kendes ikke. Effekten af svært nedsat leverfunktion på darunavirs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Cobicistat

Cobicistat metaboliseres og elimineres primært i leveren. Et farmakokinetisk studie af cobicistat blev udført hos ikke-hiv-1-inficerede personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i cobicistats farmakokinetik mellem personer med moderat nedsat funktion og raske personer. Effekten af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) på cobicistats farmakokinetik er ikke blevet undersøgt.

Emtricitabin

Emtricitabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Imidlertid metaboliseres emtricitabin ikke signifikant af leverenzymmer, så påvirkningen af nedsat leverfunktion bør være begrænset.

Tenofoviralfenamid

Der blev ikke observeret klinisk relevante ændringer i farmakokinetikken for tenofovir hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Effekten af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) på tenofoviralfenamids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt.

Samtidig infektion med hepatitis B og/eller hepatitis C

Der var utilstrækkelige farmakokinetiske data i de kliniske studier til at bestemme virkningen af hepatitis B- og/eller C-virusinfektion på farmakokinetikken af darunavir, cobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid (se pkt. 4.4 og 4.8).

Graviditet og post partum

Behandling med 800/150 mg darunavir/cobicistat en gang dagligt under graviditet fører til lav eksponering for darunavir (se tabel 8). Hos kvinder, der fik darunavir/cobicistat i andet trimester af graviditeten, var de gennemsnitlige intraindividuelle værdier for C_{max} , AUC_{24t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 49 %, 56 % og 92 % lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for C_{max} , AUC_{24t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 37 %, 50 % og 89 % lavere i forhold til *post partum*. Den ubundne fraktion var også væsentligt reduceret, herunder reduktioner i værdierne for C_{min} på ca. 90 %. Hovedårsagen til disse lave eksponeringer er en markant reduktion i eksponering for cobicistat som følge af graviditetsassocieret enzyminduktion (se nedenfor).

Tabel 8

Farmakokinetiske resultater for total-darunavir efter administration af 800/150 mg darunavir/cobicistat en gang dagligt som del af et antiretroviralt regime i andet trimester af graviditeten, tredje trimester af graviditeten og <i>post partum</i>			
Farmakokinetik for total-darunavir (Gennemsnit ± SD)	Andet trimester af graviditeten (n = 7)	Tredje trimester af graviditeten (n = 6)	Post partum (6-12 uger) (n = 6)
C_{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC_{24t} , ng.t/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

Eksponeringen for cobicistat var lavere under graviditeten, hvilket muligvis kan føre til suboptimal boostning af darunavir. I andet trimester af graviditeten var værdierne for C_{max} , AUC_{24t} og C_{min} for cobicistat hhv. 50 %, 63 % og 83 % lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for C_{max} , AUC_{24t} og C_{min} for cobicistat hhv. 27 %, 49 % og 83 % lavere i forhold til *post partum*.

Der findes ingen farmakokinetiske data for emtricitabin og tenofoviralfenamid under graviditet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Darunavir

Non-kliniske data for darunavir viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Darunavir har ingen indvirkning på fertilitet eller tidlig fosterudvikling, og DRV udviser intet teratogent potentiale ved eksponeringsniveauer under dem, der følger af den anbefalede kliniske dosis hos mennesker.

Hos unge rotter, der fik darunavir indtil dag 23-26 (svarende til en alder på under 2 år hos mennesker), blev der observeret øget mortalitet med kramper hos nogle dyr. Disse resultater blev tilskrevet de umodne leverenzymmer og den umodne blod-hjernebarriere. På grund af usikkerheden omkring udviklingshastigheden af blod-hjernebarrieren og leverenzymmer hos mennesket bør Symtuza ikke bruges til pædiatriske patienter under 3 år.

Cobicistat

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Studier af udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner viste ingen teratogene virkninger. Hos rotter opstod der ossifikationsændringer i rygsøjle og sternum hos fostre ved en dosis, der medførte signifikant maternel toksicitet.

Ex vivo-studier af kaniner og *in vivo*-studier hos hunde tyder på, at cobicistat har et lavt potentiale for QT-forlængelse og kan forlænge PR-intervallet let og reducere venstre ventrikelfunktion ved gennemsnitskoncentrationer, der er mindst 10 gange højere end den humane eksponering ved den anbefalede daglige dosis på 150 mg.

Et langvarigt karcinogenicitetsstudie med cobicistat hos rotter viste tumorigent potentiale specifikt for denne art, hvilket ikke betragtes som relevant for mennesker. Et langvarigt karcinogenicitetsstudie af mus viste intet karcinogent potentiale.

Emtricitabin

Non-kliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Emtricitabin har vist lavt karcinogent potentiale hos mus og rotter.

Tenofoviralfenamid

Non-kliniske studier af tenofoviralfenamid hos rotter og hunde viste, at knogler og nyrer var de primære målorganer for toksicitet. Knogletoksicitet blev observeret som nedsat knoglemineraltæthed hos rotter og hunde ved eksponeringer for tenofovir, der var mindst fire gange større, end hvad der forventes efter administration af Symtuza. En minimal infiltration af histiocytter var til stede i øjet hos hunde ved eksponeringer over for hhv. tenofoviralfenamid og tenofovir, der var ca. 15 og 40 gange større, end hvad der forventes efter administration af Symtuza.

Tenofoviralfenamid var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitetsanalyser.

Da der er en lavere eksponering for tenofovir hos rotter og mus efter administration af tenofoviralfenamid sammenlignet med tenofoviridisoproxil, blev karcinogenicitetsstudier og et peri-postnalt studie af rotter kun udført med tenofoviridisoproxil. Der udvist ingen speciel risiko for mennesker i konventionelle studier af karcinogent potentiale og reproduktions- og udviklingstoksicitet. Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen

virksomheder hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofoviridisoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i et peri-postnatale toksicitetsstudie ved maternelt toksiske doser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Croscarmellosematriks

Magnesiumstearat

Cellulose, mikrokrySTALLIN

Silica, kolloid, vandfri

Tablettoptruk

Macrogol 4000

Poly(vinylalkohol) – delvist hydrolyseret

Talcum

Titandioxid

Jernoxid, gul

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringsperiode

3 år

Efter første åbning: 6 uger.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning med tørremiddel i beholderen for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt lukket. Tabletterne kan opbevares udenfor den originale beholder i op til 7 dage og skal derefter bortskaffes hvis ubrugt. Tabletter opbevaret udenfor den originale beholder må ikke ligges tilbage i beholderen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid beholder af polyethylen med høj densitet (HDPE) med et silicagel-tørremiddel (i et separat pose eller en separat beholder), med et børnesikkert låg af polypropylen (PP) med induktionsforsegling.

Hver beholder indeholder 30 tabletter.

Pakningsstørrelser med én beholder eller tre beholdere pr. karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1225/001 – 30 filmovertrukne tabletter

EU/1/17/1225/002 – 90 filmovertrukne tabletter (3 x 30)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. september 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

01/2022

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.