

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mg darunaviiria (etanolaattina), 150 mg kobisistaattia, 200 mg emtrisitabiinia ja 10 mg tenofoviirialafenamidia (fumaraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Keltainen tai kellertävänruskea kapselinmuotoinen tabletti, jonka koko on 22 mm × 11 mm ja jonka toiselle puolelle on painettu ”8121” ja vastakkaiselle puolelle ”JG”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Symtuza on tarkoitettu aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille vähintään 40 kg:n painoisille) ihmisen tyyppin 1 immuunikatovirusinfektion (HIV-1-infektion) hoitoon.

Genotyyppitestauksen pitää ohjata Symtuza-valmisteen käyttöä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan HIV-1-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta.

Annostus

Suosittelun annostus aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille vähintään 40 kg:n painoisille nuorille on yksi tabletti kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä.

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

Suosittelu annos on yksi Symtuza kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä.

Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet potilaat

Jos potilas on aiemmin saanut antiretroviraalista hoitoa, mutta hänellä ei ole todettu darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMEja)* ja potilaan plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on ≥ 100 solua $\times 10^6/l$, potilas voi ottaa yhden Symtuza kalvopäällysteisen tabletin kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä (ks. kohta 5.1).

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

Ohjeet, jos annos unohtuu

Jos Symtuza-annos myöhästyy enintään 12 tuntia tavanomaisesta ottamisajankohdasta, potilasta tulee kehottaa ottamaan hänelle määrätty Symtuza-annos mahdollisimman pian ruoan kanssa. Jos annoksen myöhästymisen huomataan yli 12 tuntia tavanomaisesta ottamisajankohdasta, annos tulee jättää väliin ja potilaan tulee jatkaa tavanomaisen annostusaikataulun noudattamista.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa lääkevalmisteen ottamisesta, hänen pitää ottaa uusi Symtuza-annos mahdollisimman pian ruoan kanssa. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua lääkevalmisteen ottamisen jälkeen, hänen ei tarvitse ottaa uutta Symtuza-annosta ennen kuin seuraavana tavanomaisena lääkkeenottoajankohtana.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Tästä potilasryhmästä on vain rajallisesti tietoa ja siksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Symtuza-tabletteja yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Symtuza-annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievää (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa, mutta näiden potilasryhmien Symtuza-hoidossa on oltava varovainen, sillä Symtuza-valmisteen vaikuttavista aineista darunaviiri ja kobisistaatti metaboloituvat maksan kautta.

Symtuza-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilaille (Child–Pugh-luokka C), joten Symtuza-tabletteja ei saa antaa potilaille, joilla on vaikeaa maksan vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Symtuza-annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan Cockcroft-Gaultin kaavan mukainen glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR_{CG}) on ≥ 30 ml/min.

Symtuza-hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan eGFR_{CG} on < 30 ml/min, sillä Symtuza-tablettien käytöstä tälle potilasryhmälle ei ole tietoja saatavissa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Symtuza-hoito pitää keskeyttää, jos potilaan eGFR_{CG} hidastuu hoidon aikana alle nopeuden 30 ml/min (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Symtuza-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 3–11 vuoden ikäisten tai alle 40 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Symtuza-valmistetta ei pidä käyttää alle 3 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoitoon turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän (kaksi Symtuza-valmisteen vaikuttavista aineista) raskauden aikaisessa käytössä altistus darunaviirille on pieni (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Siksi Symtuza-hoitoa ei pidä aloittaa raskauden aikana, ja jos nainen tulee raskaaksi Symtuza-valmisteen käytön aikana, pitää siirtyä vaihtoehtoiseen hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Antotapa

Symtuza pitää ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä (ks. kohta 5.2). Tablettia ei saa murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C).

Samanaikainen hoito voimakkailta CYP3A:n indusoreilla, kuten alla luetelluilla lääkevalmisteilla, koska terapeutinen vaikutus saattaa hävitä (ks. kohta 4.5):

- karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini
- rifampisiini
- lopinaviiri/ritonaviiri
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

Samanaikainen hoito muun muassa alla luetelluilla lääkevalmisteilla mahdollisten vakavien ja/tai hengenvaarallisten haittavaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5):

- alfutsosiini
- amiodaroni, dronedaroni, ivabradiini, kinidiini, ranolatsiini
- kolkisiini, kun sitä käytetään munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.5)
- rifampisiini
- torajyväjohdokset (esim. dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini, metyyliergonoviini)
- dapoksetiini
- domperidoni
- naloksegoli
- pimotsidi, ketiapiini, sertindoli, lurasidoni (ks. kohta 4.5)
- elbasviiri/gratsopreviiri
- triatsolaami, midatsolaami suun kautta (varovaisuutta noudatettava käytettäessä parenteraalisesti annettavaa midatsolaamia, ks. kohta 4.5)
- sildenafili, kun sitä käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon, avanafiili
- simvastatiini, lovastatiini ja lomitapidi (ks. kohta 4.5)
- tikagrelori.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Antiretroviruslääkityksen aikaansaaman tehokkaan virussuppression on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Antiretrovirushoitoa aiemmin saaneet potilaat

Symtuza-valmistetta ei saa antaa aiempaa hoitoa saaneille potilaille, joilla on yksi tai useampi darunaviiriresistenssiin liittyvä mutaatio (ks. kohta 5.1) tai jos potilaan HIV-1 RNA -määrä on $\geq 100\,000$ kopiota/ml tai CD4+-solumäärä on < 100 solua $\times 10^6/l$.

Raskaus

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän (800 mg/150 mg) käytössä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on osoitettu, että altistus darunaviirille on pieni, sillä C_{\min} -arvon on todettu pienentyneen noin 90 % (ks. kohta 5.2). Kobisistaattipitoisuus pienenee eikä välttämättä tehosta hoitoa riittävästi. Darunaviirialtistuksen huomattava pieneneminen saattaa johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja lisätä riskiä, että HIV-infektio siirtyy äidistä lapseen. Symtuza-hoitoa ei siksi pidä aloittaa raskauden aikana, ja jos nainen tulee raskaaksi käyttäessään Symtuza-valmistetta, pitää siirtyä vaihtoehtoiseen hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 4.6).

Potilaat, joilla on samanaikainen HIV- ja B- tai C-hepatiittivirusinfektio

Potilailla, joilla on krooninen B- tai C-hepatiitti-infektio ja jotka saavat antiretroviruslääkitystä, on lisääntynyt riski saada vaikea-asteisia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia maksan haittavaikutuksia.

Symtuza-valmisteen turvallisuutta ja tehoa potilaille, joilla on HIV-1- ja C-hepatiittivirus (HCV) -yhteisinfektio, ei ole varmistettu. Tenofoviiralafenamidi tehoaa hepatiitti B -virukseen (HBV).

Jos potilas käyttää samaan aikaan viruslääkitystä C-hepatiitin hoitoon, lue myös näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

HIV- ja HBV-yhteisinfektiota sairastavien potilaiden Symtuza-hoidon lopettaminen saattaa aiheuttaa hepatiitin vaikea-asteisen akuutin pahenemisen. Jos HIV- ja HBV-yhteisinfektiota sairastavien potilaiden Symtuza-hoito lopetetaan, potilasta pitää seurata sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin vähintään usean kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. B-hepatiittihoidon aloittaminen saattaa olla aiheellista, jos se on tarkoituksenmukaista. Jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, hoidon lopettamista ei suositella, koska hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen saattaa aiheuttaa maksan dekompensoitumista.

Symtuza-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti HBV-infektion hoitoon käytettävien tenofoviiridisoproksiilia (esim. fumaraatti- fosfaatti- tai sukkinatissuolamuodossa), lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Mitokondriovauriot

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. HIV-negatiivisilla imeväisikäisillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille kohdussa ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, hyperlipasemia). Nämä haitat ovat usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Kaikkia lapsia, jotka altistuvat kohdussa nukleosidi- tai nukleotidianalogeille, myös HIV-negatiivisia lapsia, on seurattava kliinisesti ja laboratoriotutkimuksin. Heidät on tutkittava myös mahdollisen mitokondrioiden toimintahäiriön havaitsemiseksi, jos havaitaan siihen viittaavia oireita tai löydöksiä. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Läkkäät potilaat

Koska vähintään 65-vuotiaiden potilaiden Symtuza-hoidosta on vain vähän tietoa, hoidossa pitää olla varovainen, sillä maksan heikentynyt toiminta, muut samanaikaiset sairaudet ja lääkkeet ovat näillä potilailla yleisempiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksatoksisuus

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän käytön yhteydessä on raportoitu hepatiittia (esim. akuutti hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti). Darunaviirin ja ritonaviirin kliinisen kehitysvaiheen (N = 3 063) aikana hepatiittia raportoitiin 0,5 %:lla potilaista, jotka saivat antiretroviraalista darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa. Poikkeavuudet maksan toiminnassa, kuten vaikea ja mahdollisesti kuolemaan johtava maksan haittavaikutus, ovat yleisempiä potilailla, joilla on ennestään jokin maksan toimintahäiriö, kuten krooninen B- tai C-hepatiitti. Jos potilas saa samanaikaisesti viruslääkitystä B- tai C-hepatiitin hoitoon, ks. näiden lääkkeiden asianmukaiset valmistetiedot.

Potilaalle on tehtävä asianmukaiset laboratoriotutkimukset ennen hoidon aloittamista Symtuza-valmisteella, ja potilaan tilaa on seurattava hoidon aikana. Tiheämpää ASAT-/ALAT-arvojen seuranta on harkittava, etenkin ensimmäisten Symtuza-hoitokuukausien aikana, jos potilaalla on perussairautena krooninen hepatiitti, kirroosi tai jos potilaan transaminaasiarvot ovat koholla ennen hoitoa.

Jos Symtuza-hoitoa saavalle potilaalle ilmaantuu viitteitä uudesta maksan toimintahäiriöstä tai maksan toimintahäiriön pahenemisesta (kuten kliinisesti merkityksellistä maksaentsyymipitoisuuden suurenemista ja/tai oireita, esim. väsymystä, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia, ikterusta, virtsan muuttumista tummaksi, maksan arkuutta, maksan suurentumaa), hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on heti harkittava (ks. kohta 5.3).

Munuaistoksisuus

Munuaistoksisuuden mahdollisuutta, joka aiheutuu tenofoviirialafenamidin käyttöön liittyvästä pitkäkestoisesta altistumisesta pienille tenofoviiripitoisuuksille, ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3). On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden munuaisten toiminta arvioidaan ennen Symtuza-hoitoa tai hoitoa aloitettaessa ja että kaikkien potilaiden munuaisten toimintaa myös seurataan hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilaan munuaisten toiminta heikkenee kliinisesti merkittävästi tai ilmenee proksimaalisen tubulopatian merkkejä, Symtuza-hoidon lopettamista on harkittava.

Munuaisten vajaatoiminta

Kobisistaatin on osoitettu vähentävän laskennallista kreatiniinipuhdistumaa, koska kreatiinin erittyminen tubulusten kautta estyy. Tämä laskennallista kreatiniinipuhdistumaa vähentävä vaikutus seerumin kreatiniinipitoisuuteen pitää ottaa huomioon, kun Symtuza-valmistetta annetaan potilaalle, jonka kliinistä hoitoa, mukaan lukien samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden annostusta,

ohjaavana tekijänä käytetään laskennallista kreatiniinipuhdistumaa. Ks. lisätietoja kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

Potilaat, joilla on muita samanaikaisia sairauksia

Maksan vajaatoiminta

Symtuza-valmisteen tai sen vaikuttavien aineiden turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on jokin vaikea maksasairaus. Tästä syystä Symtuza-valmisteen käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vasta-aiheista. Sitoutumattoman darunaviirin pitoisuuden kohoamisen vuoksi Symtuza-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Hemofiliapotilaat

HIV-proteaasin estäjähoitoa saaneilla tyyppin A tai B hemofiliapotilailla on raportoitu verenvuotojen lisääntymistä, mm. spontaaneja iohematoomia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin ylimääräistä hyttymistekijä VIII:aa. Yli puolessa raportoiduista tapauksista HIV-proteaasin estäjähoitoa voitiin jatkaa tai keskeytetty hoito voitiin aloittaa uudelleen. Syy-yhteydestä on viitteitä, vaikka vaikutusmekanismia ei olekaan selvitetty. Siksi hemofiliapotilaille tulee kertoa verenvuotojen lisääntymisen mahdollisuudesta.

Vaikeat ihoreaktiot

Darunaviirin/ritonaviirin kliinisen kehitysvaiheen (N = 3 063) aikana 0,4 %:lla potilaista raportoitiin vaikeita ihoreaktioita, joihin saattaa liittyä kuumetta ja/tai kohonneita transaminaasiarvoja. Lääkeaineihottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää raportoitiin harvoin (< 0,1 %), ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu toksista epidermaalista nekrolyysia ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia. Jos potilaalle ilmaantuu vaikeaan ihoreaktioon viittaavia oireita tai löydöksiä, hoito Symtuza-valmisteella on keskeytettävä välittömästi. Oireita voivat olla, näihin kuitenkin rajoittumatta, vaikea-asteinen ihottuma tai ihottuma, johon liittyy kuumetta, yleistä huonovointisuutta, väsymystä, lihas- tai nivelsärkyä, rakkuloita, suun haavaumia, sidekalvotulehdusta, hepatiittia ja/tai eosinofiliaa.

Sulfonamidiallergia

Darunaviirissa on sulfonamidiosa. Symtuza-valmisteen käytössä on oltava varovainen, jos potilaan tiedetään olevan sulfonamideille allerginen.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin muita mahdollisia syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (IRIS)

Antiretroviraalista yhdistelmähoidoa saavilla HIV-infektiopotilailla on raportoitu elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymää. Sellaisille HIV-potilaille, joilla on vaikea-asteinen immuunivaje antiretroviraalista yhdistelmähoidoa aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehduksellinen reaktio oireettomia tai latentteja opportunistipatogeeneja kohtaan. Tämä reaktio voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai pahentaa aikaisempia oireita. Tällaisia oireita on todettu etenkin yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä näistä reaktioista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti,

yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* (tunnettiin aiemmin nimellä *Pneumocystis carinii*) aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet pitää arvioida ja tarvittaessa hoitaa. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää, on todettu myös *herpes simplex*- ja *herpes zoster* -infektioiden uudelleenaktivoitumista.

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymän yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Opportunisti-infektiot

Symtuza-valmistetta tai muita antiretroviruslääkkeitä käyttäneille potilaille saattaa edelleen kehittyä opportunisti-infektioita tai muita HIV-infektioiden komplikaatioita. Potilaan pitää siksi olla edelleen HIV-infektioon liittyvien sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin tarkassa kliinisessä seurannassa.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Symtuza on tarkoitettu HIV-1-infektion kokonaihoitoksi eikä sitä saa käyttää muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5). Symtuza-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tehostettava ritonaviirilla tai kobisistaatilla. Symtuza-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti HBV-infektion hoitoon käytettävien tenofoviiridisoproksiilia (fumaraatti-, fosfaatti- tai sukkinuottisuolamuotona), lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Pediatriset potilaat

Symtuza-valmistetta ei saa antaa alle 3-vuotiaille pediatrisille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Symtuza-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Symtuza-valmisteen käytön aikana voi esiintyä samoja yhteisvaikutuksia, joita on todettu Symtuza-valmisteen erillisillä vaikuttavilla aineilla eli darunaviirilla (yhdistelmänä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa), kobisistaatilla, emtrisitabiinilla tai tenofoviirialafenamidilla, tehdyissä tutkimuksissa.

Darunaviiri ja kobisistaatti

Darunaviiri on CYP3A:n estäjä, CYP2D6:n heikko estäjä ja P-gp:n estäjä. Kobisistaatin mekanismi perustuu CYP3A:n estoon ja heikkoon CYP2D6:n estoon. Kobisistaatti estää P-glykoproteiinin (P-gp:n), BCRP:n, MATE1:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n kuljettajia. Kobisistaatin ei uskota toimivan CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- tai CYP2C19-estäjänä. Kobisistaatin ei uskota toimivan CYP1A2-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19-, UGT1A1- tai P-gp- (MDR1) -induktorina.

Symtuza-valmisteen ja CYP3A:n välityksellä pääasiassa metaboloituvien tai P-gp:n, BCRP:n, MATE1:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n kuljettamien lääkevalmisteiden samanaikainen antaminen saattaa lisätä tällaisten lääkkeiden systeemistä altistusta, mikä saattaa voimistaa tai pidentää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia (ks. kohta 4.3 tai taulukko jäljempänä).

Symtuza-valmistetta ei saa antaa yhdistelmänä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma on hyvin riippuvainen CYP3A:sta ja joiden lisääntyneeseen systeemiseen altistukseen liittyy vakavia ja/tai hengenvaarallisia tapahtumia (kapea terapeuttinen indeksi).

Symtuza-valmisteen samanaikaisesta käytöstä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on CYP3A-isoentsyymin muodostama aktiivinen metaboliitti / muodostamia aktiivisia metaboliitteja, saattaa aiheutua tällais(t)en aktiivis(t)en metaboliit(t)i(e)n pienentynyt pitoisuus plasmassa ja siten

mahdollisesti niiden terapeuttisen vaikutuksen häviäminen. Nämä yhteisvaikutukset kuvataan yhteisvaikutustaulukossa jäljempänä.

Darunaviiri ja kobisistaatti metaboloituvat CYP3A:n välityksellä. CYP3A:n toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden (esim. efavirentsi, karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, rifampisiini, rifapentiini, rifabutiini, mäkikuisma) voidaan olettaa suurentavan darunaviirin ja kobisistaatin puhdistumaa, jolloin darunaviirin ja kobisistaatin pitoisuudet plasmassa pienenevät (ks. kohta 4.3 ja yhteisvaikutustaulukko jäljempänä).

Symtuza-valmisteen samanaikainen käyttö muiden CYP3A-entsyymiä estävien lääkevalmisteiden (esim. atsoliryhmän sienilääkkeet, kuten klotrimatsoli) kanssa saattaa vähentää darunaviirin ja kobisistaatin puhdistumaa, mikä saattaa suurentaa darunaviirin ja kobisistaatin pitoisuutta plasmassa. Nämä yhteisvaikutukset kuvataan jäljempänä yhteisvaikutustaulukossa.

Toisin kuin ritonaviiri, kobisistaatti ei ole CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- tai UGT1A1-entsyymien indusoija. Jos farmakokinetiikan tehostajaksi vaihdetaan ritonaviirin sijaan kobisistaatti, Symtuza-hoidon ensimmäisten kahden viikon aikana on noudatettava varovaisuutta, etenkin jos samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden annoksia on titrattu tai säädetty käytettäessä ritonaviiria.

Emtrisitabiini

In vitro- ja kliinisten farmakokineettisten yhteisvaikutustutkimusten tulokset osoittavat, että CYP-välitteisten yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni, kun emtrisitabiinia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Emtrisitabiini ei estänyt *in vitro* epäspesifisen UGT-substraatin glukuronidaatioreaktiota. Emtrisitabiinin samanaikainen käyttö aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta eliminoituvien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa emtrisitabiinin ja/tai samanaikaisesti käytetyn lääkevalmisteen pitoisuutta. Munuaisten toimintaa heikentävät lääkevalmisteet saattavat suurentaa emtrisitabiinipitoisuutta.

Tenofoviirialafenamidi

Tenofoviirialafenamidin kuljettajaproteiinit ovat P-glykoproteiini (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP). Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat P-gp:n toimintaan ja BCRP:hen voimakkaasti, voivat saada aikaan muutoksia tenofoviirialafenamidin imeytymisessä. P-gp:n toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden (kuten rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin) odotetaan vähentävän tenofoviirialafenamidin imeytymistä, jolloin tenofoviirialafenamidin pitoisuus plasmassa pienenee. Tämä saattaa johtaa tenofoviirialafenamidin terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen. Tenofoviirialafenamidin samanaikaisen antamisen P-gp:tä estävien lääkevalmisteiden (kuten kobisistaatin, ritonaviirin tai siklosporiinin) kanssa odotetaan lisäävän tenofoviirialafenamidin imeytymistä ja suurentavan sen pitoisuutta plasmassa. Ei tiedetä, suurentaisiko tenofoviirialafenamidin samanaikainen käyttö ksantiinioksidaasin estäjien (kuten febuksostaatin) kanssa systeemistä altistusta tenofoviirille.

Tenofoviirialafenamidi ei estä entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 tai CYP2D6 *in vitro*. Se ei estä entsyymiä CYP3A4 *in vivo*. Tenofoviirialafenamidi on OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatti *in vitro*. OATP1B1:n ja OATP1B3:n aktiivisuus saattaa vaikuttaa tenofoviirialafenamidin jakautumiseen elimistössä.

Yhteisvaikutustaulukko

Taulukossa 1 luetellaan Symtuza-valmisteen ja mahdollisesti samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden oletettavat yhteisvaikutukset. Ne perustuvat Symtuza-valmisteen vaikuttavilla aineilla erikseen tai yhdistelmäkäytössä tehtyihin tutkimuksiin tai ne ovat mahdollisia yhteisvaikutuksia.

Symtuza-valmisteen vaikuttavien aineiden yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Darunaviirin yhteisvaikutusprofiili on erilainen sen mukaan, tehostetaanko sen farmakokinetiikkaa ritonaviirilla vai kobisistaatilla, joten darunaviirin ja muiden lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä saattaa siksi olla erilaisia suosituksia. Ks. lisätietoja darunaviirin valmisteyhteenvedosta.

Alla oleva lista yhteisvaikutuksista ei ole kattava, ja siksi jokaisen Symtuza-valmisteen kanssa samanaikaisesti annettavan lääkevalmisteen valmistetiedoista pitää tarkistaa sen metaboliareitti, yhteisvaikutusreitit, mahdolliset riskit ja erityiset toimenpiteet samanaikaiseen käyttöön liittyen.

Taulukko 1. Symtuza-valmisteen erillisten vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset		
YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA		
Esimerkkejä lääkevalmisteista terapeuttisen ryhmän mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
ALFA-ADRENOSEPTORANTAGONISTIT		
Alfutsosiini	Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan alfutsosiinin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A4:n estyminen)	Alfutsosiinin ja Symtuza-valmisteen samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
ANESTESIA-AINEET		
Alfentaniili	Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan alfentaniilin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikaisessa käytössä Symtuza-valmisteen kanssa saattaa olla tarpeen pienentää alfentaniiliannosta, ja pidentyneen tai viivästyneen hengityslaman riskiä on tarpeen seurata.
ANTASIDIT		
Alumiini-/magnesiumhydroksidi Kalsiumkarbonaatti	Mekanismiin liittyviä yhteisvaikutuksia ei teoreettisen arvion perusteella oletettavasti esiinny.	Symtuza-valmistetta ja antasideja voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
RYTMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAUTILÄÄKKEET		
Disopyramidi Flekainidi Meksiletiini Propafenoni Lidokaiini (systeemisesti käytettävä)	Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Varovaisuus on aiheellista, ja pitoisuuksien seuraamista suositellaan, jos tiedot niistä on saatavissa, kun näitä rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti Symtuza-valmisteen kanssa. Symtuza-valmisteen ja amiodaronin, dronedaronin, ivabradiinin, kinidiinin tai ranolatsiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Amiodaroni Dronedaroni Ivabradiini Kinidiini Ranolatsiini		
Digoksiini	Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan digoksiinin pitoisuuksia plasmassa. (P-glykoproteiinin estyminen)	Symtuza-hoitoa saaville potilaille suositellaan aluksi pienintä mahdollista digoksiiniannosta. Digoksiiniannos pitää titrata varovasti halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi ja potilaan kliinistä yleistilaa tulee samanaikaisesti arvioida.

ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini	Klaritromysiinin voidaan teoriassa olettaa suurentavan darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen) Klaritromysiinipitoisuudet saattavat suurentua, jos sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja kobisistaatin kanssa. (CYP3A:n estyminen)	Klaritromysiinin ja Symtuza-valmisteen yhdistelmäkäytössä on oltava varovainen. Ks. munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annossuositukset klaritromysiinin valmisteyhteenvedosta.
ANTIKOAGULANTIT/ANTITROMBOOTTISET LÄÄKKEET		
Apiksabaani Rivaroksabaani	Symtuza-valmisteen samanaikainen käyttö näiden antikoagulanttien kanssa saattaa teoreettisen arvion perusteella suurentaa antikoagulanttipitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin estyminen)	Symtuza-valmisteen käyttöä yhdessä CYP3A4:n välityksellä metaboloituvan ja P-gp:n kuljettaman suoran antikoagulantin kanssa ei suositella, sillä se saattaa lisätä verenvuotoriskiä.
Dabigatraanietekсилаatti Edoksabaani	dabigatraanietekсилаatti (150 mg): <u>darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän (800/150 mg) kerta-annos:</u> dabigatraani AUC ↑ 164 % dabigatraani C _{max} ↑ 164 % <u>darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä (800/150 mg) kerran vuorokaudessa:</u> dabigatraani AUC ↑ 88 % dabigatraani C _{max} ↑ 99 %	Kliininen seuranta ja annoksen pienentäminen ovat tarpeen, kun Symtuza-valmisteen kanssa samanaikaisesti käytetään P-gp:n kuljettamaa, mutta ei CYP3A4:n välityksellä metaboloituvaa, suoraa antikoagulanttia, mukaan lukien dabigatraanietekсилаattia ja edoksabaania.
Tikagrelori	Darunaviirin ja kobisistaatin samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa saattaa teoreettisen arvion perusteella suurentaa tikagreloripitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin estyminen)	Symtuza-valmisteen ja tikagrelorin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Klopidogreeli	Symtuza-valmisteen samanaikainen käyttö klopidogreelin kanssa saattaa teoreettisen arvion perusteella pienentää klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa vähentää klopidogreelin antitromboottista vaikutusta.	Symtuza-valmisteen ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä ei suositella. Muiden sellaisten antitromboottisten lääkkeiden käyttöä, joihin CYP:n estyminen tai induktio ei vaikuta (esim. prasugreeli), suositellaan (ks. kohta 4.3).
Varfariini	Darunaviiri ja kobisistaatti saattavat teoreettisen arvion perusteella muuttaa varfariinin pitoisuuksia plasmassa.	INR-arvoa (international normalised ratio) suositellaan seuraamaan, kun varfariinia käytetään samanaikaisesti Symtuza-valmisteen kanssa.

EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsipiini Fenobarbitaali Fenytoiini Okskarbatsepiini	Epilepsialääkkeiden voidaan teoriassa olettaa pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin ja/tai tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n induktio)	Symtuza-valmisteen ja näiden epilepsialääkkeiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Symtuza-valmisteen ja okskarbatsepiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Käyttöön on harkittava muita vaihtoehtoisia epilepsialääkkeitä.
Klonatsepaami	Symtuza-valmisteen voidaan teoriassa olettaa suurentavan klonatsepaamin pitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Kliinistä seuranta suositellaan, kun Symtuza-valmistetta käytetään samanaikaisesti klonatsepaamin kanssa.
MASENNUSLÄÄKKEET		
Rohdoslisät Mäkikuisma	Mäkikuisman voidaan teoriassa olettaa pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin ja/tai tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n induktio)	Symtuza-valmisteen ja mäkikuisman samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Paroksetiini Sertraliini Amitriptyliini Desipramiini Imipramiini Nortriptyliini Tratsodoni	Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden masennuslääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen) Aiemmat tiedot ritonaviirilla tehostetusta darunaviirista kuitenkin osoittivat, että näiden masennuslääkkeiden pitoisuudet plasmassa pienenevät (tuntematon mekanismi). Tällainen vaikutus saattaa johtua ritonaviirista. Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden masennuslääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	Jos näitä masennuslääkkeitä käytetään Symtuza-hoidon aikana, potilaan kliinistä seuranta suositellaan, ja masennuslääkeannosta saattaa olla tarpeen muuttaa.
DIABETESLÄÄKKEET		
Metformiini	Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan metformiinin pitoisuuksia plasmassa. (MATE1:n estyminen)	Symtuza-valmistetta käyttävän potilaan tarkkaa kliinistä seuranta ja metformiiniannoksen säätämistä suositellaan.
ANTIEMEETTISET LÄÄKKEET		
Domperidoni	Ei tutkittu.	Symtuza-valmisteen ja domperidonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

SIENILÄÄKKEET		
<p>Klotrimatsoli Flukonatsoli Itrakonatsoli Isavukonatsoli Posakonatsoli</p> <p>Vorikonatsoli</p>	<p>Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden sienilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa, ja sienilääkkeet saattavat suurentaa darunaviirin, kobisistaatin ja/tai tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n estyminen)</p> <p>Vorikonatsolin pitoisuudet saattavat suurentua tai pienentyä, jos sitä käytetään yhdessä darunaviirin ja kobisistaatin kanssa.</p>	<p>Hoidossa on oltava varovainen, ja potilaan kliinistä seuranta suositellaan.</p> <p>Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, itrakonatsoliannos ei saa olla yli 200 mg/vrk.</p> <p>Vorikonatsolia ei saa käyttää yhdistelmänä Symtuza-valmisteen kanssa, ellei sen käyttö ole hyöty-riskiarvion perusteella perusteltua.</p>
KIHTILÄÄKKEET		
<p>Kolkisiini</p>	<p>Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan kolkisiinin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin estyminen)</p>	<p>Jos potilaan munuaisten tai maksan toiminta on normaali, kolkisiiniannosta suositellaan pienentämään tai kolkisiinihoito keskeyttämään, jos Symtuza-hoito on tarpeen.</p> <p>Kolkisiinin ja Symtuza-valmisteen käyttö yhdistelmänä on vasta-aiheista, jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3).</p>
MALARIALÄÄKKEET		
<p>Artemeetteri/lumefantriini</p>	<p>Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan lumefantriinin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Symtuza-valmistetta ja artemeetteria/lumefantriinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia, mutta yhdistelmää pitää käyttää varoen, koska lumefantriinialtistus suurenee.</p>
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
<p>Rifampisiini</p>	<p>Rifampisiinin voidaan teoriassa olettaa pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin ja/tai tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n induktio)</p>	<p>Rifampisiinin ja Symtuza-valmisteen yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).</p>

<p>Rifabutiini Rifapentiini</p>	<p>Näiden mykobakteerilääkkeiden voidaan teoriassa olettaa pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin ja/tai tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n induktio)</p>	<p>Symtuza-valmisteen samanaikaista käyttöä rifabutiinin ja rifapentiinin kanssa ei suositella. Jos näiden käyttö yhdistelmänä on välttämätöntä, rifabutiinin suositusannos on 150 mg kolme kertaa viikossa tiettyinä päivinä viikosta (esim. maanantaisin, keskiviikkoisin ja perjantaisin). Rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten, kuten neutropenian ja uveitien, tehostettu seuranta on aiheellista, koska altistus rifabutiinille oletettavasti suurenee. Rifabutiiniannoksen pienentämistä tätä enemmän ei ole tutkittu. On muistettava, että annoksesta 150 mg kahdesti viikossa ei välttämättä saada optimaalista rifabutiinialtistusta, mistä voi aiheutua rifamysiiniresistenssin ja hoidon epäonnistumisen riski. Viralliset ohjeistot HIV-infektiopotilaiden sairastaman tuberkuloosin asianmukaisesta hoidosta on otettava huomioon.</p> <p>Tämä suositus poikkeaa ritonaviirilla tehostettua darunaviiria koskevasta suosituksesta. Ks. lisätietoja darunaviirin valmisteyhteenvedosta.</p>
ANTINEOPLASTISET LÄÄKEAINEET		
<p>Dasatinibi Nilotinibi Vinblastiini Vinkristiini</p> <p>Everolimuusi Irinotekaani</p>	<p>Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden antineoplastisten lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat yhdessä Symtuza-valmisteen kanssa käytettynä suurentua, minkä seurauksena tällaisiin lääkkeisiin tavallisesti liittyvät haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Näiden antineoplastisten lääkeaineiden käytössä yhdistelmänä Symtuza-valmisteen kanssa pitää olla varovainen.</p> <p>Everolimuusin tai irinotekaanin ja Symtuza-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>

PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT		
Perfenatsiini Risperidoni Tioridatsiini	Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan neuroleptien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n, CYP2D6:n ja/tai P-gp:n estyminen)	Kliinistä seuranta suositellaan, kun Symtuza-valmistetta käytetään samanaikaisesti perfenatsiinin, risperidonin tai tioridatsiinin kanssa. Harkitse näitä neuroleptejä samanaikaisesti Symtuza-valmisteen kanssa käytettäessä neuroleptin annoksen pienentämistä. Lurasidonin, pimotsidin, ketiapiinin tai sertindolin ja Symtuza-valmisteen yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
Lurasidoni Pimotsidi Ketiapiini Sertindoli		
BEETASALPAAJAT		
Karvediloli Metoprololi Timololi	Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n estyminen)	Kliinistä seuranta suositellaan, kun Symtuza-valmistetta käytetään samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa, ja pienempää beetasalpaajan annosta pitää harkita.
KALSIUMKANAVAN SALPAAJAT		
Amlodipiini Diltiatseemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili	Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden kalsiumkanavan salpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Kun näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti Symtuza-valmisteen kanssa, kliinistä seuranta suositellaan.
KORTIKOSTEROIDIT		
Pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvat kortikosteroidit (mukaan lukien beeta-metasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni, triamsinoloni)	Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan kortikosteroidien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Symtuza-valmisteen samanaikainen käyttö CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien (kaikki antoreitit) kanssa saattaa lisätä systeemisten kortikosteroidivaikutusten, mukaan lukien Cushingin oireyhtymän ja lisämunaisten suppression, riskiä. Samanaikaista käyttöä CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien kanssa ei suositella, elleivät potilaan mahdollisesti saamat edut ole riskejä suuremmat. Potilasta pitää tällöin tarkkailla systeemisten kortikosteroidivaikutusten havaitsemiseksi. Vaihtoehtoisia kortikosteroideja, jotka eivät ole yhtä riippuvaisia CYP3A-metaboliasta, esim. beklometasonia, pitää harkita, etenkin pitkäaikaiseen käyttöön.

Deksametasoni (systeeminen)	Deksametasonin (systeemisesti käytettynä) voidaan teoriassa olettaa pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n induktio)	Systeemisesti käytettävän deksametasonin ja Symtuza-valmisteen käytössä yhdistelmänä pitää olla varovainen.
ENDOTELIINIRESEPTORIANTAGONISTIT		
Bosentaani	Bosentaanin voidaan teoriassa olettaa pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n induktio) Symtuza-valmisteen oletetaan suurentavan bosentaanin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Bosentaanin samanaikaista käyttöä Symtuza-valmisteen kanssa ei suositella.
TORAJYVÄJOHDOKSET		
esim. Dihydroergotamiini Ergometriini Ergotamiini Metyyliergonoviini	Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan torajyväjohdosten pitoisuuksia plasmassa.	Torajyväjohdosten ja Symtuza-valmisteen yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET		
NS3-4A-proteaasin estäjät		
Elbasviiri/gratsopreviiri	Symtuza-valmisteen voidaan teoriassa olettaa suurentavan gratsopreviirialtistusta. (OATP1B:n ja CYP3A:n estyminen)	Symtuza-valmisteen ja elbasviirin/gratsopreviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Glekapreviiri/pibrentasviiri	Darunaviirin ja kobisistaatin samanaikaisen käytön voidaan teoriassa olettaa suurentavan glekapreviiri- ja pibrentasviirialtistusta. (P-gp:n, BCRP:n ja/tai OATP1B1/3:n estyminen)	Glekapreviirin/pibrentasviirin käyttöä yhdessä Symtuza-valmisteen kanssa ei suositella.
Daklatasviiri Ledipasviiri Sofosbuviiri	Kliinisesti oleellisia yhteisvaikutuksia ei näiden valmisteiden teoreettisen arvion perusteella oletettavasti esiinny.	Symtuza-valmistetta ja sofosbuviiria, sofosbuviirin ja ledispaviirin yhdistelmää tai daklatasviiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mäkikuisman voidaan teoriassa olettaa pienentävän huomattavasti altistusta darunaviirille ja kobisistaatille (CYP3A4:n induktio) sekä tenofoviirialafenamidille (P-gp:n induktio).	Näiden lääkevalmisteiden ja Symtuza-valmisteen samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

HMG-COA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
<p>Atorvastatiini Fluvastatiini Pitavastatiini Pravastatiini Rosuvastatiini</p> <p>Lovastatiini Simvastatiini</p>	<p>Atorvastatiini (10 mg kerran vuorokaudessa): atorvastatiini AUC ↑ 290 % atorvastatiini C_{max} ↑ 319 % atorvastatiini C_{min} ei tutkittu</p> <p>Rosuvastatiini (10 mg kerran vuorokaudessa): rosuvastatiini AUC ↑ 93 % rosuvastatiini C_{max} ↑ 277 % rosuvastatiini C_{min} ei tutkittu</p> <p>Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan fluvastatiinin, pitavastatiinin, pravastatiinin, lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai kuljettajaproteiinien toiminnan estyminen)</p>	<p>HMG-CoA-reduktaasin estäjien ja Symtuza-valmisteen samanaikainen käyttö saattaa suurentaa lipidipitoisuuksia pienentävien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa johtaa haittavaikutusten, kuten myopatian, ilmaantumiseen. Jos HMG-CoA-reduktaasin estäjiä ja Symtuza-valmistetta halutaan käyttää, hoito suositellaan aloittamaan pienimmällä annoksella, jota titrataan suuremmaksi haluttuun kliiniseen vaikutukseen saakka hoidon turvallisuutta samalla seuraten.</p> <p>Lovastatiinin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö Symtuza-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
MUUT LIPIDEJÄ MUUNTAVAT AINEET		
Lomitapidi	Samanaikaisesti käytetyn Symtuza-valmisteen voidaan teoriassa olettaa suurentavan altistusta lomitapidille. (CYP3A:n estyminen)	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
H₂-RESEPTORIN SALPAAJAT		
<p>Simetidiini Famotidiini Nitsatidiini Ranitidiini</p>	Mekanismiin liittyviä yhteisvaikutuksia ei teoreettisen arvion perusteella oletettavasti esiinny.	Symtuza-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti H ₂ -reseptorin salpaajien kanssa eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.
IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKEAINEET		
<p>Siklosporiini Sirolimuusi Takrolimuusi</p> <p>Everolimuusi</p>	<p>Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p> <p>Siklosporiinin samanaikaisen käytön oletetaan suurentavan tenofoviiralafenamidin pitoisuutta plasmassa. (P-pg:n estyminen)</p>	<p>Immunosuppressiivisen lääkeaineen pitoisuutta pitää seurata Symtuza-valmisteen samanaikaisen käytön aikana.</p> <p>Everolimuusin ja Symtuza-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan salmeterolin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Salmeterolin ja Symtuza-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Yhdistelmäkäyttö saattaa suurentaa salmeteroliin liittyvien sydämen ja verisuoniston haittavaikutusten riskiä, joita ovat mm. QT-ajan piteneminen, sydämentykytykset ja sinustakykardia.

HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIRIPPUVUUDEN HOITO		
Buprenorfiini/naloksoni	Darunaviiri ja kobisistaatti saattavat teoreettisen arvion perusteella suurentaa buprenorfiinin ja/tai norbuprenorfiinin pitoisuuksia plasmassa.	Buprenorfiiniannosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti Symtuza-valmisteen kanssa. Potilaan huolellista kliinistä seurantaa kuitenkin suositellaan opiaattihaittojen havaitsemiseksi.
Metadoni	Darunaviiri ja kobisistaatti saattavat teoreettisen arvion perusteella suurentaa metadonin pitoisuuksia plasmassa. Metadonin pitoisuudet plasmassa pienenevät hieman, kun sitä käytettiin yhdessä ritonaviirilla tehostetun darunaviirin kanssa. Ks. lisätietoja darunaviirin valmisteyhteenvedosta.	Metadoniannosta ei oletettavasti tarvitse muuttaa, kun samanaikainen Symtuza-hoito aloitetaan. Kliinistä seurantaa suositellaan, koska joidenkin potilaiden annosta saattaa olla tarpeen muuttaa ylläpito-hoidon aikana.
Fentanyyli Oksikodoni Tramadoli	Darunaviiri ja kobisistaatti saattavat teoreettisen arvion perusteella suurentaa näiden kipulääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	Kliinistä seurantaa suositellaan, kun Symtuza-valmistetta käytetään samanaikaisesti näiden kipulääkkeiden kanssa.
ESTROGEENIPOHJAISET EHKÄISYVALMISTEET		
Drospirenoni/etinyyliestradioli (3 mg/0,02 mg kerran vuorokaudessa Etinyyliestradioli Noretisteroni	drospirenoni AUC ↑ 58 % drospirenoni C _{max} ↑ 15 % drospirenoni C _{min} ei tutkittu etinyyliestradioli AUC ↓ 30 % etinyyliestradioli C _{max} ↓ 14 % etinyyliestradioli C _{min} ei tutkittu Darunaviiri ja kobisistaatti saattavat teoreettisen arvion perusteella muuttaa noretisteronin pitoisuuksia plasmassa.	Jos Symtuza-hoidon aikana käytetään estrogeenipohjaisia ehkäisy menetelmiä, käyttöön suositellaan vaihtoehtoista tai lisänä käytettävää ehkäisy menetelmää. Estrogeeneja hormonikorvaushoitoon käyttäviä potilaita pitää seurata kliinisesti estrogeenipuutoksen oireiden havaitsemiseksi. Kun Symtuza-valmistetta käytetään samanaikaisesti drospirenonia sisältävän valmisteen kanssa, suositellaan kliinistä seurantaa mahdollisen hyperkalemian vuoksi.
OPIOIDIANTAGONISTI		
Naloksegoli	Ei tutkittu.	Symtuza-valmisteen ja naloksegolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE-5) ESTÄJÄT		
<p>Erektiohäiriöiden hoitoon</p> <p>Sildenafilfiili Tadalafiili Vardenafiili</p> <p>Avanafiili</p>	<p>Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden PDE-5:n estäjien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Erektiohäiriöiden hoitoon käytettyjen PDE-5:n estäjien ja Symtuza-valmisteen samanaikaisessa käytössä pitää noudattaa varovaisuutta. Jos Symtuza-valmisteen käyttö samanaikaisesti sildenafiliin, vardenafiilin tai tadalafiilin kanssa on aiheellista, on suositeltavaa, että maksimiannos on enintään yksi 25 mg:n sildenafiliikerta-annos 48 tunnin kuluessa, yksi 2,5 mg:n vardenafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa tai yksi 10 mg:n tadalafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa.</p> <p>Avanafiilin ja Symtuza-valmisteen yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Pulmonaalihypertension hoitoon</p> <p>Sildenafilfiili Tadalafiili</p>	<p>Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden PDE-5:n estäjien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Sildenafiliin turvallista ja tehokasta annosta pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti Symtuza-valmisteen kanssa ei ole varmistettu. Sildenafiliin liittyvien haittavaikutusten (kuten näköhäiriöiden, hypotension, pitkittyneen erektion ja pyörtymisen) vaara saattaa olla suurentunut. Tämän vuoksi Symtuza-valmisteen ja sildenafilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, kun sildenafilia käytetään pulmonaalihypertension hoitoon (ks. kohta 4.3).</p> <p>Tadalafiilin käyttöä pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti Symtuza-valmisteen kanssa ei suositella.</p>
PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT		
<p>Dekslansopratsoli Esomepratsoli Lansopratsoli Omepratsoli Pantopratsoli Rabepratsoli</p>	<p>Mekanismiin liittyviä yhteisvaikutuksia ei teoreettisen arvion perusteella oletettavasti esiinny.</p>	<p>Symtuza-valmistettä voidaan käyttää samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.</p>

SEDATIIVISET LÄÄKKEET/UNILÄÄKKEET		
<p>Buspironi Kloratsepaatti Diatsepaami Estatsolaami Fluratsepaami Midatsolaami (parenteraalisesti käytettynä) Tsolpideemi</p>	<p>Darunaviirin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden sedatiivisten lääkkeiden/unilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Kliinistä seuranta suositellaan, kun Symtuza-valmistetta käytetään samanaikaisesti näiden sedatiivisten lääkkeiden/unilääkkeiden kanssa, ja pienempää sedatiivisten lääkkeiden/unilääkkeiden annosta pitää harkita.</p> <p>Parenteraalisesti käytettävän midatsolaamin ja Symtuza-valmisteen samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen.</p> <p>Jos Symtuza-valmistetta käytetään samanaikaisesti parenteraalisesti käytettävän midatsolaamin kanssa, tämän on tapahduttava tehohoitoyksikössä tai vastaavissa olosuhteissa, joissa tarkka kliininen seuranta ja hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation asianmukainen hoito ovat mahdollisia.</p> <p>Midatsolaamiannoksen säätämistä pitää harkita, etenkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin yksi kerta-annos.</p> <p>Suun kautta otettavan midatsolaamin tai triatsolaamin ja Symtuza-valmisteen yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Midatsolaami (suun kautta) Triatsolaami</p>		
ENNENAIIKAISEN SIEMENSYÖKSYN HOITO		
Dapoksetiini	Ei tutkittu.	Symtuza-valmisteen ja dapoksetiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
UROLOGISET LÄÄKEVALMISTEET		
Fesoterodiini Solifenasiini	Ei tutkittu.	Käytettävä varoen. Potilasta pitää tarkkailla fesoterodiiniin tai solifenasiiniin liittyvien haittavaikutusten havaitsemiseksi. Fesoterodiinin tai solifenasiinin annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) Symtuza-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) darunaviirin, kobisistaatin tai tenofoviirialafenamidin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa emtrisitabiinin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa darunaviirilla tai emtrisitabiinilla ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Eläinkokeissa kobisistaatilla tai tenofoviirialafenamidilla ei ole havaittu suoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän (kaksi Symtuza-valmisteen vaikuttavista aineista) raskauden aikaisessa käytössä altistus darunaviirille on pieni (ks. kohta 5.2), mihin saattaa liittyä lisääntynyt hoidon epäonnistumisen riski ja lisääntynyt riski, että HIV-infektio siirtyy lapseen. Symtuza-hoitoa ei pidä siksi aloittaa raskauden aikana, ja jos nainen tulee raskaaksi Symtuza-valmisteen käytön aikana, pitää siirtyä vaihtoehtoiseen hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Emtrisitabiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyvätkö darunaviiri, kobisistaatti tai tenofoviiralafenamidi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että darunaviiri, kobisistaatti ja tenofoviiri erittyvät rintamaitoon.

HIV:n tartuntariskin ja imeväisikäisillä mahdollisesti ilmenevien haittavaikutusten vuoksi Symtuza-valmistetta saavia äitejä on kehoitettava olemaan imettämättä.

Hedelmällisyys

Darunaviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin tai tenofoviiralafenamidin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Vaikutuksia eläinten paritteluun tai hedelmällisyyteen ei esiintynyt (ks. kohta 5.3). Symtuza ei eläinkokeiden perusteella oletettavasti vaikuta lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Symtuza-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että Symtuza-hoidon aikana saattaa esiintyä heitehuimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Symtuza-valmisteen kokonaisturvallisuusprofiili perustuu satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta vaiheen 2 vertailututkimuksesta GS-US-299-0102 (N = 103 tutkittavaa sai darunaviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin yhdistelmää [D/C/F/TAF-hoitoa]) saatuihin tietoihin, kahdesta vaiheen 3 tutkimuksesta TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362 tutkittavaa sai D/C/F/TAF-hoitoa) ja TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 tutkittavaa sai D/C/F/TAF-hoitoa) saatuihin tietoihin sekä valmisteen vaikuttavien aineiden kaikkiin kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeisestä käytöstä saatuihin tietoihin. Koska Symtuza sisältää darunaviiria, kobisistaattia, emtrisitabiinia ja tenofoviiralafenamidia, kuhunkin vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia oletetaan esiintyvän.

Aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyissä vaiheen 2 (GS-US-299-0102) ja vaiheen 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, viikon 96 analyysi) tutkimuksissa yleisimmin (> 5 %) raportoituja haittavaikutuksia olivat ripuli (22,6 %), päänsärky (13,1 %), ihottuma (12,7 %), pahoinvointi (9,7 %), väsymys (8,0 %) ja vatsakipu (5,8 %).

Suppressoivaa hoitoa saaneilla potilailla (EMERALD-tutkimus TMC114IFD3013, viikon 96 analyysi) yleisimmin (> 5 %) raportoituja haittavaikutuksia olivat ripuli (10,5 %), päänsärky (10,4 %), nivelkipu (7,7 %), vatsakipu (7,5 %), väsymys (5,9 %) ja ihottuma (5,1 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheysluokan perusteella. Esiintymistiheysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2

MedDRA-elinjärjestelmä Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	
yleinen	anemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
yleinen	(lääkeaine)yliherkkyys
melko harvinainen	elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
yleinen	diabetes mellitus, ruokahaluttomuus, hyperkolesterolemia, suurentunut LDL-pitoisuus, hypertriglyseridemia, hyperlipidemia, dyslipidemia
melko harvinainen	hyperglykemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
yleinen	epätavalliset unet
<i>Hermosto</i>	
hyvin yleinen	päänsärky
yleinen	heitehuimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
hyvin yleinen	ripuli
yleinen	oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, vatsan pingottuneisuus, dyspepsia, ilmavaivat
melko harvinainen	akuutti haimatulehdus, suurentunut haimaentsyymipitoisuus
<i>Maksa ja sappi</i>	
yleinen	suurentuneet maksaentsyymiarvot
melko harvinainen	akuutti hepatiitti ^a , sytolyyttinen hepatiitti ^a
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
hyvin yleinen	ihottuma (mukaan lukien makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen, erytematoottinen, kutiseva ihottuma, yleistynyt ihottuma ja allerginen dermatiitti)
yleinen	kutina, nokkosihottuma
melko harvinainen	angioedeema
harvinainen	yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) ^a , Stevens–Johnsonin oireyhtymä ^a
tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^a , akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi ^a
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
yleinen	nivel- ja lihaskipu
melko harvinainen	osteonekroosi
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
melko harvinainen	gynekomastia ^a

<i>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
yleinen	voimattomuus, väsymys
<i>Tutkimukset</i>	
yleinen	suurentunut veren kreatiniinipitoisuus

^a Muita haittavaikutuksia, joita on havaittu vain darunaviirin ja ritonaviirin käytössä muissa tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Ihottuma

Ihottuma on yleinen haittavaikutus darunaviirihoitoa saaneilla potilailla. Ihottuma oli useimmiten lievää tai kohtalaista, ilmeni usein hoidon neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja parani kun hoitoa jatkettiin (ks. kohta 4.4). Vaiheen 2/3 tutkimuksissa, joissa oli mukana aiemmin hoitamattomia potilaita, 12,7 %:lle (59/465) Symtuza-hoitoa saaneista potilaista ilmaantui ihottumaa (useimmiten 1. asteen ihottumaa), ja 1,5 % (7/465) potilaista lopetti hoidon ihottuman vuoksi (yhdeällä heistä oli ihottumaa ja yliherkkyyttä). Vaiheen 3 tutkimuksessa, jossa oli mukana suppressoivaa hoitoa saaneita potilaita (EMERALD-tutkimus TMC114IFD3013), 5,1 %:lle (39/763) Symtuza-hoitoa saaneista potilaista ilmaantui ihottumaa (useimmiten 1. asteen ihottumaa), mutta yksikään potilas ei lopettanut hoitoa ihottuman vuoksi.

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä vaiheen 3 Symtuza-tutkimuksessa havaittiin viikoilla 48 ja 96 paastotilan lipidiparametrien (kokonaiskolesteroli, suora LDL- ja HDL-kolesteroli sekä triglyseridit) suurenemista lähtötilanteesta (ks. taulukko 3). Lähtötilanteeseen verrattuna todetun suurenemisen mediaani oli viikolla 48 suurempi D/C/F/TAF-ryhmässä verrattuna darunaviiri (DRV) / kobisistaatti (COBI) + emtrisitabiini (F) / tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (TDF) -ryhmään.

Taulukko 3

Lipidiparametri	Lähtötilanteen mediaani	Suureneminen lähtötilanteesta (mediaani)		
		viikkoon 48 D/C/F/TAF	viikkoon 48 D/C + F/TDF	viikkoon 96* D/C/F/TAF
Kokonaiskolesteroli (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL-kolesteroli (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL-kolesteroli (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Triglyseridit (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

Kaikkien neljän lipidiparametrin $p < 0,001$ D/C/F/TAF-hoidon vertailussa D/C + F/TDF -hoitoon viikolla 48

* Vertailutietoja ei ole saatavissa viikon 48 jälkeen

Luuston ja lihasten poikkeavuudet

Kreatiinifosfokinaasiarvon nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvinaisissa tapauksissa myös rابدomyolyysia on raportoitu HIV-proteasasin estäjähoiton yhteydessä etenkin, jos samanaikaisesti on käytetty nukleosidisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (NRTI-lääkkeitä).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoito (CART) aloittaminen vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektiopotilaille voi laukaista tulehduksellisen reaktion oireetonta opportunisti-infektiota tai opportunisti-infektion jäännöstautia kohtaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Verenvuoto hemofiliapotilailla

Antiretroviraalisia proteaasin estäjiä käyttäneillä hemofiliapotilailla on raportoitu spontaanien verenvuotojen lisääntymistä (ks. kohta 4.4).

Arvioidun kreatiniinipuhdistuman väheneminen

Kobisistaatin on osoitettu suurentavan seerumin kreatiniinipitoisuutta estämällä kreatiniinin erittymistä munuaistiehyeistä vaikuttamatta munuaisten glomerulusten toimintaan, joka arvioidaan esimerkiksi käyttämällä kystatiini C:tä (Cyst C) suodatuksen merkkiaineena.

Aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä vaiheen 3 Symtuza-tutkimuksessa seerumin kreatiniinipitoisuus oli suurentunut ja eGFR_{CG} oli pienentynyt hoidon aikana tehdyn ensimmäisen arvion (viikolla 2) yhteydessä ja pysyi vakaana 96 viikon ajan. Viikolla 48 muutokset lähtötilanteesta olivat D/C/F/TAF-hoitoa saaneilla pienempiä kuin niillä, jotka saivat D/C+F/TDF-hoitoa. eGFR_{CG}-arvon muutoksen mediaani oli D/C/F/TAF-hoitoa saaneilla -5,5 ml/min ja D/C+F/TDF-hoitoa saaneilla -12,0 ml/min ($p < 0,001$). Käytettäessä kystatiini C:tä suodatuksen merkkiaineena CKD-EPI (eGFR_{CKD-EPI CystC})-kaavalla lasketun glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden muutoksen mediaani oli D/C/F/TAF-hoitoa saaneilla 4,0 ml/min/1,73 m² ja D+C+F/TDF-hoitoa saaneilla 1,6 ml/min/1,73 m² ($p < 0,001$). Viikolla 96 eGFR_{CG}-arvon muutoksen mediaani oli D/C/F/TAF-hoitoa saaneilla -5,2 ml/min. Käytettäessä kystatiini C:tä suodatuksen merkkiaineena CKD-EPI (eGFR_{CKD-EPI CystC})-kaavalla lasketun ($N = 22$) glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden muutoksen mediaani oli D/C/F/TAF-hoitoa saaneilla +4,4 ml/min/1,73 m².

Pediatriiset potilaat

Symtuza-valmisteen turvallisuutta pediatriisille potilaille ei ole tutkittu. Symtuza-valmisteen vaikuttavien aineiden turvallisuutta arvioitiin kuitenkin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän osalta kliinisessä tutkimuksessa TMC114-C230 ($N = 12$) ja elvitegraviiria, kobisistaattia, emtrisitabiinia ja tenofoviiralafenamidia sisältävän yhdistelmävalmisteen osalta tutkimuksessa GS-US-292-0106 ($N = 50$). Näistä tutkimuksista saadut tiedot osoittivat, että Symtuza-valmisteen vaikuttavien aineiden kokonaisturvallisuusprofiili iältään 12 – < 18 vuoden ikäisten ja vähintään 40 kg:n painoisten pediatristen potilaiden hoidossa oli samankaltainen kuin aikuisilla potilailla (ks. kohta 5.1).

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on myös B- ja/tai C-hepatiitti

Symtuza-valmisteen vaikuttavien aineiden käytöstä potilaille, joilla on samanaikainen hepatiitti B- ja/tai C-virusinfektio, on vähän tietoja saatavissa.

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) saaneista aiemmin muuta hoitoa saaneista 1 968 potilaasta 236:lla oli myös B- tai C-hepatiitti. Yhteisinfektiota sairastavilla potilailla maksan transaminaasiarvot olivat lähtötilanteessa todennäköisemmin koholla kuin potilailla, joilla ei ollut kroonista virushepatiittia, ja myös transaminaasiarvojen kohoaminen hoidon aikana oli todennäköisempää. Emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin turvallisuutta yhdistelmänä elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa yhdistelmätablettivalmisteena tutkittiin avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-1249) noin 70:llä HIV-/HBV-yhteisinfektiota sairastavalla potilaalla, jotka saivat parhaillaan hoitoa HIV-infektioon. Emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin yhdistelmän turvallisuusprofiili HIV-/HBV-yhteisinfektiota sairastavilla potilailla vaikuttaa tämän suppean kokemuksen perusteella olevan samankaltainen kuin potilailla, joilla on pelkästään HIV-1-infektio (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Symtuza-valmisteen akuutista yliannoksesta ihmisellä on vähän kokemusta. Yliannostustapauksessa potilasta täytyy seurata myrkytysoireiden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8).

Symtuza-yliannostukseen ei ole olemassa spesifistä vastalääkettä. Symtuza-yliannostusta tulee hoitaa yleisillä tukitoimenpiteillä, mukaan lukien potilaan vitaalitoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu.

Darunaviiri ja kobisistaatti sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin, joten ne eivät todennäköisesti poistu elimistöstä merkitsevässä määrin hemodialyysissä tai peritoneaaldialyysissä. Emtrisitabiinia voidaan poistaa hemodialyysillä, joka poistaa noin 30 % emtrisitabiiniannoksesta 3 tunnin dialyysijakson aikana, joka aloitetaan 1,5 tunnin sisällä emtrisitabiiniannoksen antamisesta. Tenofoviiri poistuu elimistöstä tehokkaasti hemodialyysissä, jolloin sen poistumiskerroin on noin 54 %. Ei tiedetä, voidaanko emtrisitabiinia tai tenofoviiria poistaa elimistöstä peritoneaaldialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet; HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR22

Vaikutusmekanismi

Darunaviiri on HIV-1-proteasiinin dimeroinnin ja katalyyttisen vaikutuksen estäjä ($KD = 4,5 \times 10^{-12}M$). Se estää selektiivisesti HI-viruksen koodaamien gag-pol-polyproteiinien pilkkomista infektoituneissa soluissa ja estää näin kypsien, infektiivisten virionien muodostumisen.

Kobisistaatti on CYP3A-alaryhmän P450-sytokromien toimintamekanismin estäjä. Kobisistaatin aiheuttama CYP3A-välitteisen metabolian inhibiatio lisää sellaisten CYP3A-substraattien (kuten darunaviirin) systeemistä altistusta, joiden biologinen hyötyosuus on pieni ja puoliintumisaika on lyhentynyt CYP3A4-riippuvaisen metabolian takia.

Emtrisitabiini on nukleosidikäänteiskopioijan estäjä (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) ja 2'-deoksitydiinin nukleosidianalogi. Solujen entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiinitrifosfaatiksi. Emtrisitabiinitrifosfaatti estää HIV:n replikaation yhdistymällä HIV:n käänteiskopioinnin avulla viruksen DNA:han, minkä seurauksena DNA-ketju päättyy.

Tenofoviirialafenamidi on nukleotidikäänteiskopioijan estäjä (nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NtRTI) ja tenofoviirin fosfonoamidaattiaihiolääke (2'-deoksiadenosiinimonofosfaattianalogi). Tenofoviirialafenamidi pystyy siirtymään soluihin läpäisemällä solukalvon. Koska tenofoviirialafenamidi on stabiilimpi plasmassa ja aktivoituu intrasellulaarisesti katepsiini A:n katalysoiman hydrolyysin ansiosta, tenofoviirialafenamidi konsentroidaan tenofoviiridisoproksiilia tehokkaammin tenofoviiria perifeerisen veren mononukleaarisoluihin (kuten lymfosyytteihin ja muihin HI-viruksen kohdesoluihin) ja makrofageihin. Tämän jälkeen intrasellulaarinen tenofoviiri fosforyloituu farmakologisesti aktiiviseksi tenofoviiridifosfaattimetaboliitiksi. Tenofoviiridifosfaatti estää HI-viruksen replikaatiota liittymällä viruksen DNA:han HIV:n käänteiskopioijaentsyymien avulla, minkä seurauksena DNA-ketju päättyy.

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Darunaviirilla, emtrisitabiinilla ja tenofoviirialafenamidilla osoitettiin kahden lääkeyhdistelmän soluviljelmätutkimuksissa additiivinen ja synergistinen vaikutus viruksia vastaan.

Darunaviiri tehoaa HIV-1-laboratoriokantoihin ja kliinisiin isolaatteihin sekä HIV-2-laboratoriokantoihin akuutisti infektoituneissa T-solulinjoissa, ihmisen ääresveren mononuklearisoluissa ja ihmisen monosyyteissä/makrofageissa (EC_{50} -arvojen mediaani 1,2–8,5 nM [0,7–5,0 ng/ml]). Darunaviirilla on antiviraalista vaikutusta *in vitro* useita HIV-1:n M-alatyypin (A, B, C, D, E, F, G) ja O-alatyypin primaarisia isolaatteja vastaan (EC_{50} -arvot < 0,1–4,3 nM). Nämä EC_{50} -arvot ovat huomattavasti matalampia kuin pitoisuudet, jotka aiheuttavat 50 % solutoksisuuden (87 μ M:sta > 100 μ M:iin).

Kobisistaatilla ei ole havaittavissa olevaa vaikutusta HIV-1-virusta vastaan eikä se antagonisoi darunaviirin, emtrisitabiinin eikä tenofoviirin antiviraalista vaikutusta.

Emtrisitabiinin antiviraalinen aktiivisuus HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiin isolaatteihin arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, MAGI-CCR5-solulinjassa ja perifeerisen veren mononuklearisoluissa. Emtrisitabiinin EC_{50} -arvot olivat välillä 0,0013–0,64 μ M. Emtrisitabiinilla todettiin olevan antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä HIV-1:n linjoja A, B, C, D, E, F ja G vastaan (EC_{50} -arvot olivat 0,007–0,075 μ M), ja sillä osoitettiin olevan kantaspesifinen vaikutus HIV-2-virusta vastaan (EC_{50} -arvot olivat 0,007–1,5 μ M).

Tenofoviirialafenamidin antiviraalinen vaikutus HIV-1:n alatyypin B laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, perifeerisen veren mononuklearisoluissa, primaareissa monosyytti-/makrofagisoluuissa ja CD4+-T-lymfosyyteissä. Tenofoviirialafenamidin EC_{50} -arvot olivat 2,0–14,7 nM. Tenofoviirialafenamidilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä kaikkia HIV-1-ryhmiä vastaan (M, N ja O), mukaan lukien alatyypit A, B, C, D, E, F ja G (EC_{50} -arvot vaihtelivat välillä 0,10–12,0 nM), ja sillä osoitettiin olevan kantaspesifinen vaikutus HIV-2-virusta vastaan (EC_{50} -arvot vaihtelivat välillä 0,91–2,63 nM).

Resistenssi

Darunaviiriresistentin viruksen valikoituminen villityypin HIV-1-kannasta *in vitro* kestää kauan (yli 3 vuotta). Valikoituneet virukset eivät pystyneet kasvamaan, kun darunaviiripitoisuus oli yli 400 nM. Näissä oloissa valikoituneissa viruksissa, joiden herkkyys darunaviirille oli alentunut (vaihteluväli: 23–50-kertainen), todettiin 2–4 proteaasigeenin aminohapposubstituutiota. Virusten heikentynyttä herkkyyttä darunaviirille kokeen näytteessä olleisiin viruksiin ei voitu selittää proteaasin mutaatioiden ilmaantumisella.

HIV-1-proteaasin darunaviiriresistenssiin liittyvät mutaatiot (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L tai M, T74P, L76V, I84V ja L89V) *in vivo* todettiin aiempaa antiretroviraalista hoitoa saaneiden potilaiden kliinisistä tutkimustiedoista. Kaikki nämä potilaat olivat aiemmin saaneet hoitoa proteaasin estäjillä.

Heikentynyt herkkyys emtrisitabiinille liittyy M184V/I-mutaatioihin HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä.

HIV-1-isolaatit, joiden herkkyys tenofoviirialafenamidille on heikentynyt, ilmentävät K65R-mutaatiota HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä, minkä lisäksi HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä on havaittu ohimenevästi K70E-mutaatiota. HIV-1-isolaattien, joissa on K65R-mutaatio, herkkyys abakaviirille, emtrisitabiinille, tenofoviirille ja lamivudiinille on hieman heikentynyt.

Resistenssin ilmeneminen HIV-1-infektiota sairastavilla aiemmin hoitamattomilla potilailla ja potilailla, joilla oli virologinen suppressio

Vaiheen 3 tutkimusten TMC114FD2HTX3001 (AMBER), jossa oli mukana aiemmin hoitamattomia potilaita, ja TMC114IFD3013 (EMERALD), jossa mukana olleilla aiemmin hoitoa saaneilla potilailla oli virologinen suppressio, 96 viikon hoidon aikana resistenssi testattiin niiden potilaiden näytteistä, joilla oli todettu tutkimussuunnitelmassa määritelty virologinen epäonnistuminen ja joilla HIV-1 RNA-määrä oli \geq 400 kopiota/ml epäonnistumisajankohtana tai myöhempinä ajankohtina. Symtuza-ryhmissä ilmennyt resistenssi esitetään taulukossa 4. Ei darunaviirihoitoa, ensisijaista proteaasin estäjähoitoa tai havaittuja TDF/TAF-resistenssiin liittyviä mutaatioita.

Taulukko 4. Tutkimuksissa AMBER ja EMERALD (viikko 96) ilmennyt resistenssi

Tutkimus	Hoitoryhmä	Tutkit- tavia, n	PDVF- tutkit- tavia, n (%)	PDVF- tutkit- tettiin, n (%)	Proteaasi Ensisijainen proteaasin estäjä tai darunaviiri	Tutkittavia, joilla ilmennyt ≥ 1 RAM, n (%)	
						TDF- /TAF- hoito	Käänteiskopioija- entsyymi FTC-hoito
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
Vaihe 3 yhteensä	Symtuza	1 125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a Viikolla 36 havaittu M184M/I/V, FTC-resistenssin mukainen. Tällä tutkittavalla oli seulonnassa K103N-mutaatio, mikä viittaa tartuntaan NNRTI-resistentille kannalle.

DRV = darunaviiri; FTC = emtrisitabiini; PDVF = tutkimussuunnitelmassa määritelty hoidon virologinen epäonnistuminen; RAM = resistenssiin liittyvä mutaatio; TDF = tenofoviiridisoproksiilifumaraatti; TAF = tenofoviirialafenamidi

Ristiresistenssi HIV-1-infektiota sairastavilla aiemmin hoitamattomilla potilailla ja potilailla, joilla oli virologinen suppressio

Emtrisitabiinille resistentti virus, jossa oli M184M/I/V-mutaatio, oli ristiresistentti lamivudiinille, mutta edelleen herkkä abakaviirille, stavudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille.

Kliiniset tiedot

Potilaat, joiden HIV-1-infektiota ei ollut aiemmin hoidettu

Aiemmin hoitamattomat potilaat satunnaistettiin kaksoissokkotutkimuksessa TMC114FD2HTX3001 (AMBER) kerran päivässä otettavaan joko Symtuza-hoitoon (N = 362) tai darunaviiria ja kobisistaattia vakioannoksina sisältävästä yhdistelmästä ja emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia vakioannoksina sisältävästä yhdistelmästä (F/TDF) koostuvaan yhdistelmähoitoon (N = 363). Virologiseksi vasteeksi määriteltiin < 50 kopiota/ml, joka todettiin snapshot-menetelmällä (ks. taulukko 5).

Yhteensä 725 potilaan iän mediaani oli 34 vuotta (vaihteluväli 18–71), 88,3 % oli miehiä, 83,2 % valkoihoisia, 11,1 % mustaihoisia, 1,5 % aasialaisia. Lähtötilanteessa plasman HIV-1 RNA -pitoisuus oli keskimäärin 4,48 log₁₀ kopiota/ml (keskihajonta = 0,61) ja lähtötilanteen CD4+-solumäärän mediaani oli 453 x 10⁶ solua/l (vaihteluväli 38–1456 x 10⁶ solua/l).

Taulukko 5. Tutkimuksen AMBER virologiset hoitotulokset viikoilla 48 ja 96 (FDA:n Snapshot-algoritmi)

	Viikko 48		Viikko 96*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
Virologinen vaste, %			
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	91,4 %	88,4 %	85,1 %
Hoitojen välinen ero ^a	2,7 (95 %:n luottamusväli: -1,6; 7,1)		-
Virologinen epäonnistuminen^b	4,4 %	3,3 %	5,5 %
HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml	2,5 %	2,5 %	1,7 %
Lopetti hoidon sen virologisen epäonnistumisen vuoksi	0,3 %	0	1,4 % ^d
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen saatavissa ollut tieto HIV-1 RNA -pitoisuudesta oli ≥ 50 kopiota/ml	1,7 %	0,8 %	2,5 %
Ei virologisia tietoja^c	4,1 %	8,3 %	9,4 %
Syyt			
Tutkimukseen osallistuminen keskeytyi haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi	2,2 %	4,4 %	2,2 %

Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen saatavissa ollut tieto HIV-1 RNA -pitoisuudesta oli < 50 kopiota/ml	1,1 %	2,5 %	5,8 %
Tiedot puuttuvat aikaikkunan ajankohdassa, mutta jatkaa mukana tutkimuksessa	0,8 %	1,4 %	1,4 %
Virologinen vaste (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml; Snapshot-analyysi) potilaiden osajoukoittain, n/N (%)			
Ikä			
< 50 vuotta	299/326 (91,7 %)	293/331 (88,5 %)	276/326 (84,7 %)
≥ 50 vuotta	32/36 (88,9 %)	28/32 (87,5 %)	32/36 (88,9 %)
Sukupuoli			
Mies	292/318 (91,8 %)	289/322 (89,8 %)	270/318 (84,9 %)
Nainen	39/44 (88,6 %)	32/41 (78,0 %)	38/44 (86,4 %)
Etninen tausta			
Mustaihoinen	34/40 (85,0 %)	34/40 (85,0 %)	28/40 (70,0 %)
Muu kuin mustaihoinen	281/305 (92,1 %)	275/309 (89,0 %)	266/305 (87,2 %)
Lähtötilanteen viruskuorma			
≤ 100 000 kopiota/ml	278/303 (91,7 %)	265/293 (90,4 %)	260/303 (85,8 %)
> 100 000 kopiota/ml	53/59 (89,8 %)	56/70 (80,0 %)	48/59 (81,4 %)
Lähtötilanteen CD4+-solumäärä			
< 200 solua/mm ³	16/22 (72,7 %)	25/29 (86,2 %)	16/22 (72,7 %)
≥ 200 solua/mm ³	315/340 (92,6 %)	296/334 (88,6 %)	292/340 (85,9 %)
CD4+-solumäärän keskimuutos lähtötilanteesta	188,7	173,8	228,8

- a Perustuu ositteella korjattuun Mantelin-Haenszelin testiin, jossa ositustekijät ovat HIV-1 RNA -pitoisuus (≤ 100 000 tai > 100 000 kopiota/ml) ja CD4+-solumäärä (< 200 tai ≥ 200 solua/μl).
- b Mukana tutkittavat, joiden HIV-1 RNA -pitoisuus ≥ 50 kopiota/ml viikon 48/96 aikaikkunassa; tutkimukseen osallistumisen tutkijan arvioiman tehon puuttumisen tai häviämisen vuoksi varhaisessa vaiheessa keskeyttäneet tutkittavat; muun syyn kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puuttumisen tai häviämisen vuoksi tutkimukseen osallistumisen keskeyttäneet tutkittavat, joiden viruskuorma oli keskeyttämisajankohtana ≥ 50 kopiota/ml.
- c Viikon 48 aikaikkuna: Päivä 295 – Päivä 378; Viikon 96 aikaikkuna: Päivä 631 – Päivä 714
- d Viiden tutkittavan osallistuminen tutkimukseen keskeytettiin tutkijan arvion perusteella (lääkärin päätös) tehoon liittyvistä syistä, ja näistä kolmella viimeinen hoidonaikainen HIV-1 RNA -pitoisuus oli < 50 kopiota/ml.
- * Vertailutietoja ei ole saatavissa viikon 48 jälkeen

Muutokset luuntiheysmittauksissa

Symtuza-hoitoon liittyi aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä vaiheen 3 tutkimuksessa TMC114FD2HTX3001 epäolennaisia muutoksia luuntiheysmittauksissa verrattuna vertailuryhmässä (DRV/COBI+F/TDF) DXA-mittauksella todettuun lonkan (prosenttimuutos pienimmän neliön menetelmällä: 0,17 % vs -2,69 %, p < 0,001) ja lannerangan (prosenttimuutos pienimmän neliön menetelmällä: -0,68 % vs -2,38 %, p = 0,004) luuntiheyden vähenemiseen 48 viikon hoidon jälkeen. Lonkan ja selkärangan alueen luuntiheysmittauksissa 96 viikon Symtuza-hoidon jälkeen todetut prosenttimuutokset (95 %:n luottamusväli) lähtötilanteesta olivat lonkan osalta -0,26 % (-0,96; 0,45) ja selkärangan alueella -0,93 % (-1,82; -0,05).

Muutokset munuaisten toiminnan mittauksissa

Aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa Symtuza-hoidon vaikutus Cockcroft-Gaultin menetelmällä laskettuun glomerulusten suodatusnopeuteen oli vähäisempi vertailuryhmään (DRV/COBI+F/TDF) verrattuna.

HIV-1-infektioon aiemmin hoitoa saaneet potilaat

Vaiheen 3 tutkimuksessa TMC114IFD3013 (EMERALD) arvioitiin Symtuza-hoidon tehoa HIV-1-infektiota sairastavilla potilailla, joilla oli virologinen suppressio (HIV-1 RNA -pitoisuus alle 50 kopiota/ml). Potilailla oli virologinen suppressio vähintään 2 kuukauden ajan ja heidän viruskuormansa oli yli 50 HIV-1 RNA -kopiota/ml enintään kerran tutkimukseen mukaan tuloa edeltävän vuoden aikana. Potilaat otettiin mukaan tutkimukseen, jos jokin muu antiretroviraalinen hoito kuin darunaviirihoito oli aiemmin epäonnistunut. Potilailla ei ollut aiemmin tapahtunut

darunaviiria sisältävän hoidon virologista epäonnistumista, ja jos tieto historiallisista genotyypeistä oli saatavissa, potilaalla ei ollut darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita. Potilailla oli säännöllinen antiretroviraalinen hoito (vähintään 6 kuukautta), joka koostui tehostetusta proteaasin estäjästä (joko darunaviiri kerran päivässä tai atatsanaviiri [kumpikin tehostettu ritonaviirilla tai kobisistaatilla] tai lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä) yhdistelmänä emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa. Potilaat joko siirtyivät Symtuza-hoittoon (N = 763) tai jatkoivat aiempaa hoitoa (N = 378) (satunnaistaminen 2:1).

Potilaiden iän mediaani oli 46 vuotta (vaihteluväli 19–78), 82 % oli miehiä, 75,5 % valkoihoisia, 20,9 % mustaihoisia ja 2,3 % aasialaisia. Lähtötilanteen CD4+-solumäärän mediaani oli 628×10^6 solua/mm³ (vaihteluväli 111–1921 $\times 10^6$ solua/mm³). Tutkimuksen EMERALD viikkojen 48 ja 96 virologiset hoitotulokset esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6. Tutkimuksen EMERALD virologiset hoitotulokset viikoilla 48 ja 96			
	Viikko 48		Viikko 96*
	Symtuza N = 763	bPI+F/TDF N = 378	Symtuza N = 763
Kumulatiivinen tutkimussuunnitelmassa määritelty virologinen rebound^a, %			
Tutkimussuunnitelmassa määritelty rebound-prosentti	2,5 %	2,1 %	3,1 %
(95 %:n luottamusväli) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Prosenttiosuoksien ero	0,4 (95 %:n luottamusväli: -1,5; 2,2)		-
FDA:n Snapshot-algoritmillä todettu hoitotulos			
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	94,9 %	93,7 %	90,7 %
Virologinen epäonnistuminen^c	0,8 %	0,5 %	1,2 %
Hoitojen välinen ero ^d	0,3 (95 %:n luottamusväli: -0,7; 1,2)		
HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml	0,5 %	0,5 %	0,7 % ^f
Virologinen epäonnistuminen, johti hoidon lopettamiseen	0	0	0
Virologinen epäonnistuminen, tutkittava lopetti hoidon muusta syystä ja viimeinen tieto viruskuormasta HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml	0,3 %	0	0,5 %
Ei virologisia tietoja^e	4,3 %	5,8 %	8,1 %
Syyt			
Tutkimukseen osallistuminen keskeytyi haattatapahtuman tai kuoleman vuoksi	1,4 %	1,1 %	2,4 %
Tutkimukseen osallistuminen keskeytyi muusta syystä	2,5 %	4,2 %	5,0 %
Tiedot puuttuvat aikaikkunan ajankohdassa, mutta jatkaa mukana tutkimuksessa	0,4 %	0,5 %	0,8 %
Kumulatiivinen tutkimussuunnitelmassa määritelty virologinen rebound osajoukoittain, %			
Ikä			
< 50 vuotta	13/507 (2,6 %)	7/252 (2,8 %)	18/507 (3,6 %)
≥ 50 vuotta	6/256 (2,3 %)	1/126 (0,8 %)	6/256 (2,3 %)
Sukupuoli			
Mes	14/623 (2,2 %)	7/313 (2,2 %)	20/623 (3,2 %)
Nainen	5/140 (3,6 %)	1/65 (1,5 %)	4/140 (2,9 %)
Etninen tausta			
Mustaihoinen	6/155 (3,9 %)	1/82 (1,2 %)	7/155 (4,5 %)
Muu kuin mustaihoinen	13/597 (2,2 %)	7/293 (2,4 %)	17/597 (2,8 %)
Aiempiä antiretroviraalisen hoidon epäonnistumisia			
0	16/647 (2,5 %)	8/325 (2,5 %)	19/647 (2,9 %)
≥ 1	3/116 (2,6 %)	0/53 (0 %)	5/116 (4,3 %)

- ^a 2 peräkkäistä tulosta HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml tai jos tutkittavan osallistuminen tutkimukseen keskeytyi tai viikolla 48/96 mistä tahansa syystä, HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml (kerran) lähtötilanteen jälkeen (lähtötilanne mukaan lukien)
- ^b Kaksitahoisen Clopper–Pearsonin tarkan testin 95 %:n luottamusväli
- ^c Mukana tutkittavat, joilla ≥ 50 kopiota/ml viikon 48/96 aikaikkunassa; tutkimukseen osallistumisen tutkijan arvioiman tehon puuttumisen tai häviämisen vuoksi varhaisessa vaiheessa keskeyttäneet tutkittavat; muun syyn kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puuttumisen tai häviämisen vuoksi tutkimukseen osallistumisen keskeyttäneet tutkittavat, joiden viruskuorma oli keskeyttämisajankohtana ≥ 50 kopiota/ml.
- ^d Perustuu tehostetulla proteaasin estäjällä (bPI) korjattuun Mantelin-Haenszelin testiin seulonnassa (atatsanaviiri yhdistelmänä ritonaviirin tai kobisistaatin kanssa, darunaviiri yhdistelmänä ritonaviirin tai kobisistaatin kanssa, lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä)
- ^e Viikon 48 aikaikkuna: Päivä 295 – Päivä 378; Viikon 96 aikaikkuna: Päivä 631 – Päivä 714
- ^f Näillä tutkittavilla havaittiin viikolla 96 seuraavat viruskuormaa osoittavat arvot: 54 kopiota/ml, 78 kopiota/ml, 111 kopiota/ml, 152 kopiota/ml ja 210 kopiota/ml.
- * Vertailutietoja ei ole saatavissa viikon 48 jälkeen

Pediatriset potilaat

Symtuza-valmisteen käytön tueksi antiretroviruslääkkeillä aiemmin hoitamattomien 12 – < 18 vuoden ikäisten ja vähintään 40 kg:n painoisten nuorten potilaiden hoitoon on saatu tietoja kahdesta HIV-1-infektiota sairastavalla pediatrisella potilaalla tehdystä tutkimuksesta (TMC114-C230 ja GS-US-292-0106). Ks. lisätietoja darunaviirin sekä emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmävalmisteen valmisteyhteenvedoista.

Avoim vaiheen 2 tutkimus (TMC114-C230) tehtiin darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin farmakokinetiikan, turvallisuuden, siedettävyyden ja tehon tutkimiseksi 12 antiretroviruslääkkeillä aiemmin hoitamattomalla HIV-1-infektiota sairastavalla pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 12 vuodesta alle 18 vuoteen ja painoivat vähintään 40 kg. Nämä potilaat saivat darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää 800/100 mg kerran vuorokaudessa yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Virologiseksi vasteeksi määriteltiin plasman HIV-1 RNA -viruskuorman väheneminen vähintään 1,0 log₁₀ lähtötilanteesta (ks. taulukko 7).

Taulukko 7. Antiretroviruslääkkeillä aiemmin hoitamattomien nuorten virologinen hoitotulos viikolla 48 (TLOVR-algoritmi)	
TMC114-C230	
Hoitotulos viikolla 48	Darunaviiri/ritonaviiri (N = 12)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml ^a	83,3 % (10)
CD4+-solumäärän prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (mediaani)	14
CD4+-solumäärän muutos lähtötilanteesta (keskiarvo) ^b	221
Plasman viruskuorman väheneminen $\geq 1,0$ log ₁₀ lähtötilanteesta	100 %

^a Puuttuvat tiedot korvattu TLOVR-algoritmin mukaisesti.

^b Tutkimuksen keskeyttäminen luetaan epäonnistumiseksi. Keskeyttäneille potilaille annettiin laskelmissa muutosarvoksi 0.

Tutkimuksessa GS-US-292-0106 emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin tehoa, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa tutkimuksessa, jossa 50 nuorta HIV-1-infektiopotilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, sai emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia (10 mg), jotka annettiin elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Potilaiden iän mediaani oli 15 vuotta (vaihteluväli 12–17), 56 % oli naisia, 12 % aasialaisia ja 88 % mustaihoisia. Lähtötilanteessa plasman HIV-1 RNA -pitoisuuden mediaani oli 4,7 log₁₀ kopiota/ml, CD4+-solumäärän mediaani oli 456 solua/mm³ (vaihteluväli 95–1 110) ja CD4+-solujen prosentuaalisen osuuden mediaani oli 23 % (vaihteluväli 7–45 %). Kaikkiaan 22 %:lla potilaista plasman HIV-1 RNA -pitoisuus oli lähtötilanteessa > 100 000 kopiota/ml. 48 viikon kohdalla 92 % (46/50) saavutti HIV-1 RNA -pitoisuuden < 50 kopiota/ml, mikä vastasi vasteiden määrää tutkimuksissa, joihin osallistui aikuisia HIV-1-infektiopotilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa. CD4+-solumäärä oli suurentunut lähtötilanteesta viikolle 48 keskimäärin 224 solua/mm³. E/C/F/TAF-valmisteelle (elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi) ei todettu ilmaantuvan resistenssiä viikkoon 48 mennessä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Symtuza-valmisteen käytöstä HIV-1-infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Symtuza-valmisteen kaikkien vaikuttavien aineiden biologinen hyötyosuus oli verrannollinen samanaikaisesti erillisinä valmisteina annettujen 800 mg:n darunaviiriannosten, 150 mg:n kobisistaattiannosten ja 200/10 mg:n emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin yhdistelmävalmisteannosten kanssa. Bioekvivalenssi varmistettiin terveillä tutkittavilla (N = 96) ruokailun jälkeen annetuilla kerta-annoksilla.

Imeytyminen

Yhden ainoana lääkevalmisteena otetun 600 mg:n darunaviiriannoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 37 %, ja kaksi kertaa vuorokaudessa otettu 100 mg ritonaviiria suurensi sitä noin 82 %:iin. 200 mg:n emtrisitabiinikapselin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 93 %.

Terveille tutkittaville suun kautta annetun Symtuza-valmisteen kaikki vaikuttavat aineet imeytyivät nopeasti. Plasman maksimipitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika oli darunaviirilla 4,00 tuntia, kobisistaatilla 4,00 tuntia, emtrisitabiinilla 2,00 tuntia ja tenofoviiralafenamidilla 1,50 tuntia annon jälkeen. Symtuza-valmisteen vaikuttavien aineiden biologinen hyötyosuus ei muuttunut, kun valmiste otettiin puolitetuna suun kautta verrattuna tabletin nielemiseen kokonaisena.

Symtuza-valmisteena annetun darunaviirin altistus oli 30–45 % pienempi ja kobisistaatin 16–29 % pienempi paastotilassa verrattuna valmisteen ottamiseen ruokailun jälkeen. Emtrisitabiinin C_{max} oli 1,26 kertaa suurempi paastotilassa, kun taas pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala (AUC) oli paastotilassa ja ruokailun jälkeen verrannollinen. Tenofoviiralafenamidin C_{max} oli paastotilassa 1,82 kertaa suurempi, kun taas AUC oli paastotilassa 20 % pienempi kuin ruokailun jälkeen. Symtuza-tabletit pitää ottaa ruoan kanssa. Ruoan tyyppi ei vaikuta Symtuza-altistukseen.

Jakautuminen

Darunaviiri

Darunaviiri sitoutuu plasman proteiineihin noin 95-prosenttisesti. Darunaviiri sitoutuu pääasiassa plasman happamaan α_1 -glykoproteiiniin.

Laskimoon yksinään annetun darunaviirin jakautumistilavuus oli $88,1 \pm 59,0$ l (keskiarvo \pm keskihajonta), ja se suureni tasolle $131 \pm 49,9$ l (keskiarvo \pm keskihajonta), jos samanaikaisesti käytettiin ritonaviiria annoksena 100 mg kahdesti vuorokaudessa.

Kobisistaatti

Kobisistaatti sitoutuu 97–98-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, ja plasman ja veren välinen pitoisuuden keskimääräinen suhde oli noin 2.

Emtrisitabiini

Emtrisitabiinin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* oli < 4 % ja pitoisuudesta riippumatonta välillä 0,02–200 $\mu\text{g/ml}$. Kun huippupitoisuus plasmassa oli saavutettu, plasman ja veren välinen pitoisuuden suhde oli keskimäärin noin 1,0, ja siemennesteen ja plasman välinen pitoisuuden suhde oli keskimäärin noin 4,0.

Tenofoviiralafenamidi

Tenofoviirin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* on $< 0,7$ % ja pitoisuudesta riippumatonta välillä 0,01–25 $\mu\text{g/ml}$. Kliinisten tutkimusten aikana kerätyissä näytteissä tenofoviiralafenamidi sitoutui ihmisen plasman proteiineihin *ex vivo* noin 80-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Darunaviiri

In vitro -kokeet ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että darunaviiri metaboloituu pääasiassa hapettumalla. Darunaviiri metaboloituu suuressa määrin maksan CYP-järjestelmän kautta ja lähes pelkästään CYP3A4-isoentsyymin vaikutuksesta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä [¹⁴C]-darunaviiritutkimuksessa todettiin, että suurin osa plasmassa todetusta darunaviirin ja ritonaviirin (400/100 mg) kerta-annoksen radioaktiivisuudesta oli peräisin alkuperäisestä vaikuttavasta aineesta. Ihmisellä on tunnistettu ainakin kolme hapettumisen kautta muodostunutta darunaviirimetaboliittia. Näiden metaboliittien teho villityypin HIV-kantaa vastaan oli poikkeuksetta vähintään 10 kertaa heikompi kuin darunaviirin.

Kobisistaatti

Kobisistaatti metaboloituu CYP3A- (pääreitti) ja CYP2D6 (sivureitti) -välitteisen hapettumisen kautta eikä se glukuronisoidu. Sen jälkeen kun [¹⁴C]-kobisistaattia oli otettu suun kautta, 99 % verenkierrossa todetusta plasman radioaktiivisuudesta oli muuttumatonta kobisistaattia. Pieniä määriä metaboliitteja havaitaan virtsassa ja ulosteessa eikä niillä ole vaikutusta kobisistaatin tuottamaan CYP3A:n estoon.

Emtrisitabiini

In vitro -tutkimusten mukaan emtrisitabiini ei ole ihmisen CYP-entsyymien estäjä. [¹⁴C]-emtrisitabiinin antamisen jälkeen koko emtrisitabiiniannos erittyi virtsaan (noin 86 %) ja ulosteeseen (noin 14 %). Kolmesta prosentista annoksesta erittyi virtsaan kolmena oletettuna metaboliittina. Emtrisitabiinin biotransformaatio käsittää tioliosan hapettumisen, jolloin muodostuu 3'-sulfoksididiastereomeerejä (noin 9 % annoksesta), ja konjugoitumalla glukuronihapon kanssa muodostuu 2'-O-glukuronidia (noin 4 % annoksesta). Muita metaboliitteja ei ollut tunnistettavissa.

Tenofoviiralafenamidi

Tenofoviiralafenamidin tärkein eliminaatioreitti ihmisillä on metabolia, jonka osuus suun kautta otetusta annoksesta on > 80 %. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että tenofoviiralafenamidi metaboloituu tenofoviiriksi (päämetaboliitti) katepsiini A:n vaikutuksesta perifeerisen veren mononuklearisoluissa (lymfosyytit ja muut HI-viruksen kohdesolut mukaan lukien) ja makrofageissa; ja karboksyyliesteri-1:n vaikutuksesta maksasoluissa. *In vivo* tenofoviiralafenamidi hydrolysoituu solujen sisällä, jolloin muodostuu tenofoviiria (päämetaboliitti), joka fosforyloituu vaikuttavaksi metaboliitiksi, tenofoviiridifosfaatiksi.

Tenofoviiralafenamidi ei metaboloitu *in vitro* entsyymien CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 tai CYP2D6 välityksellä. Tenofoviiralafenamidi metaboloituu erittäin vähäisesti CYP3A4:n välityksellä. Samanaikainen käyttö kohtalaisesti CYP3A:ta indusoivan efavirensin kanssa ei vaikuttanut merkittävästi tenofoviiralafenamidialistukseen. Tenofoviiralafenamidin antamisen jälkeen [¹⁴C]-radioaktiivisuudella oli plasmassa ajasta riippuvainen profiili, ja tenofoviiralafenamidia esiintyi runsaimmin ensimmäisten tuntien aikana ja virtsahappona sen jälkeen.

Eliminaatio

Darunaviiri

[¹⁴C]-darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (annos 400/100 mg) jälkeen noin 79,5 % [¹⁴C]-darunaviirista erittyi ulosteeseen ja noin 13,9 % virtsaan. Noin 41,2 % ulosteeseen erittyneestä määrästä ja noin 7,7 % virtsaan erittyneestä määrästä oli muuttumattomassa muodossa olevaa darunaviiria.

Laskimoon annetun pelkän darunaviirin (150 mg) puhdistuma oli 32,8 l/h. Kun samanaikaisesti annettiin myös pieni ritonaviiriannos (100 mg), darunaviirin puhdistuma oli 5,9 l/h. Darunaviirin terminaalisen puoliintumisajan mediaani plasmassa Symtuza-valmisteen antamisen jälkeen oli 5,5 tuntia.

Kobisistaatti

Kun [¹⁴C]-kobisistaattia annettiin suun kautta, 86 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 8,2 % virtsaan. Kobisistaatin terminaalisen puoliintumisajan mediaani plasmassa Symtuza-valmisteen antamisen jälkeen oli 3,6 tuntia.

Emtrisitabiini

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta, ja koko annos erittyy virtsaan (noin 86 %) ja ulosteeseen (noin 14 %). Kolmetoista prosenttia emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min. Suun kautta annetun Symtuza-valmisteen sisältämän emtrisitabiinin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan mediaani on 17,2 tuntia.

Tenofoviiralafenamidi

Tenofoviiralafenamidi eliminoituu pääasiassa tenofoviiriksi metaboloitumisensa jälkeen. Symtuza-valmisteen otetun tenofoviiralafenamidin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan mediaani oli 0,3 tuntia. Tenofoviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta sekä glomerulussuodatuksella että aktiivisella tubulaarisella erityksellä. Tenofoviirin puoliintumisajan mediaani plasmassa on noin 32 tuntia. Muuttumatonta tenofoviiralafenamidia erittyy vain vähän munuaisten kautta; tätä reittiä poistuu virtsaan < 1 % annoksesta. Farmakologisesti aktiivisen metaboliitin tenofoviiridifosfaatin puoliintumisaika perifeerisen veren mononuklearisoluissa (PBMC) on 150–180 tuntia.

Eritisyryhmät

Pediatriiset potilaat

Symtuza-valmisteen farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla. Symtuza-valmisteen eri vaikuttavien aineiden farmakokineettiset tiedot kuitenkin osoittavat, että 800 mg:n darunaviiriannoksista, 150 mg:n kobisistaattiannoksista, 200 mg:n emtrisitabiiniannoksista ja 10 mg:n tenofoviiralafenamidiannoksista aiheutuva altistus on aikuisilla samankaltainen kuin vähintään 12-vuotiailla vähintään 40 kg:n painoisilla nuorilla.

Iäkkäät potilaat

Symtuza-valmisteesta sekä sen erillisistä vaikuttavista aineista on saatavissa vähän iäkkäitä (≥ 65-vuotiaita) koskevia farmakokineettisiä tietoja.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei darunaviirin farmakokineetiikassa ollut kovinkaan suuria ikään (18–75 vuotta) liittyviä eroja HIV-infektoituneilla potilailla (N = 12, ikä ≥ 65 vuotta) (ks. kohta 4.4).

Kobisistaattia, emtrisitabiinia tai tenofoviiralafenamidia käytettäessä ≤ 65-vuotiailla ei ole todettu iästä johtuvia kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä eroja.

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että HIV-1-infektoituneiden naisten darunaviirialtistus on hieman korkeampi (16,8 %) kuin miesten. Ero ei ole kliinisesti merkitsevä.

Kobisistaattia, emtrisitabiinia tai tenofoviiralafenamidia käytettäessä ei ole todettu sukupuolesta johtuvia kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä eroja.

Munuaisten vajaatoiminta

Symtuza-valmistetta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Symtuza-valmisteen (erillisistä) vaikuttavista aineista on farmakokineettisiä tietoja.

Darunaviiri

[¹⁴C]-darunaviirilla ja ritonaviirilla tehdyn massatsetutkimuksen tulokset osoittivat, että noin 7,7 % darunaviiriannoksesta erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa.

Darunaviiria ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR_{CG}] 30–60 ml/min, N = 20) ei vaikuttanut merkittävästi darunaviirin farmakokineetiikkaan HIV-infektoituneilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kobisistaatti

Kobisistaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, mutta joilla oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR_{CG}] alle 30 ml/min). Kobisistaatin farmakokinetiikassa ei havaittu merkitseviä eroja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä, mikä on johdonmukaista kobisistaatin vähäisen munuaispuhdistuman kanssa.

Emtrisitabiini

Keskimääräinen systeeminen emtrisitabiinialtistus oli suurempi potilailla, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR_{CG}] < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml), verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia (11,8 µg•h/ml).

Tenofoviiralafenamidi

Tenofoviiralafenamidin tai tenofoviirin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja terveiden tutkittavien ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR_{CG}] > 15, mutta < 30 ml/min) sairastavien potilaiden välillä tenofoviiralafenamidin tutkimuksissa. Tenofoviiralafenamidia koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole olemassa potilaista, joiden eGFR_{CG} on < 15 ml/min.

Maksan vajaatoiminta

Symtuza-valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Symtuza-valmisteen (erillisistä) vaikuttavista aineista on farmakokineettisiä tietoja.

Darunaviiri

Darunaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) tehdyssä moniannostutkimuksessa todettiin, että darunaviirin kokonaispitoisuudet plasmassa olivat lievää (Child–Pugh-luokka A, N = 8) ja keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka B, N = 8) maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla samaa luokkaa kuin terveillä vapaaehtoisilla. Sitoutumattoman darunaviirin pitoisuudet olivat kuitenkin noin 55 % (Child–Pugh-luokka A) ja 100 % (Child–Pugh-luokka B) korkeammat. Tämän nousun kliinistä merkitystä ei tunneta. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutuksia darunaviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Kobisistaatti

Kobisistaatti metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Kobisistaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, mutta joilla oli keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B). Kobisistaatin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä. Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokka C) vaikutusta kobisistaatin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Emtrisitabiini

Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa. Emtrisitabiini ei kuitenkaan metaboloitu merkittävästi maksan entsyymien välityksellä, joten maksan vajaatoiminnan vaikutuksen pitäisi olla vähäinen.

Tenofoviiralafenamidi

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu tenofoviirin farmakokinetiikassa kliinisesti merkityksellisiä muutoksia. Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokka C) vaikutusta tenofoviiralafenamidin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Samanaikainen hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektio

Kliinisistä tutkimuksista saadut farmakokineettiset tiedot ovat riittämättömät, jotta voitaisiin tehdä päätelmiä hepatiitti B- ja/tai C-virusinfektion vaikutuksesta darunaviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin tai tenofoviiralafenamidin farmakokinetiikkaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän (800 mg/150 mg kerran vuorokaudessa) raskauden aikaisessa käytössä altistus darunaviirille on pieni (ks. taulukko 8). Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) keskimääräiset yksilölliset arvot olivat darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää raskauden aikana käyttäneillä naisilla seuraavat synnytyksen jälkeiseen aikaan verrattuna: toisella raskauskolmanneksella C_{max} 49 %, AUC_{24h} 56 % ja C_{min} 92 % pienemmät, ja kolmannella raskauskolmanneksella C_{max} 37 %, AUC_{24h} 50 % ja C_{min} 89 % pienemmät. Myös sitoutumaton fraktio oli pienentynyt huomattavasti, muun muassa C_{min} -arvo pieneni noin 90 %. Pienen altistuksen pääasiallinen syy on raskauteen liittyvän entsyymi-induktion seurauksena tapahtuva kobisistaattialtistuksen huomattava väheneminen (ks. jäljempänä).

Taulukko 8

Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 800/150 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen			
Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokinetiikka (keskiarvo ± keskihajonta)	Toinen raskauskolmannes (n = 7)	Kolmas raskauskolmannes (n = 6)	Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 6)
C_{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Kobisistaattialtistus oli raskauden aikana pienempi, mikä saattaa heikentää darunaviiria tehostavaa vaikutusta. Toisella raskauskolmanneksella kobisistaatin C_{max} oli 50 %, AUC_{24h} 63 % ja C_{min} 83 % pienempi verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan. Kolmannella raskauskolmanneksella kobisistaatin C_{max} oli 27 %, AUC_{24h} 49 % ja C_{min} 83 % pienempi verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin raskauden aikaisesta käytöstä ei ole farmakokineettisiä tietoja saatavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Darunaviiri

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Darunaviiri ei vaikuta hedelmällisyyteen eikä alkion varhaisvaiheen kehitykseen eikä darunaviiri ole teratogeeninen pienemmällä altistuksella kuin ihmiselle suositelluista kliinisistä annoksista aiheutuva altistus.

Kun keskenkasvuisille rotille annettiin darunaviiria elinpäiviin 23–26 asti (vastaa ihmisellä alle 2 vuoden ikää), havaittiin kuolleisuuden lisääntymistä, johon joillakin eläimillä liittyi kouristuksia. Nämä löydökset liittyivät maksaentsyymien ja veri-aivoesteen kehittymättömyyteen. Ihmisen veri-aivoesteen ja maksaentsyymien kehittymisnopeuteen liittyvien epävarmuustekijöiden vuoksi Syntuza-valmistetta ei saa käyttää alle 3-vuotiaille lapsipotilaille.

Kobisistaatti

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja kaneilla ei kehitystoksisuustutkimuksissa havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Rotilla ilmeni luutumismuutoksia sikiöiden selkärangassa ja rintalastassa annoksella, joka aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta.

Kaneilla tehtyjen *ex vivo* -tutkimusten ja koirilla tehtyjen *in vivo* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kobisistaatilla on vähäiset mahdollisuudet QT-ajan pidentämiseen ja että se voi hieman

pidentää PR-väliä ja heikentää vasemman kammion toimintaa keskimäärin vähintään 10 kertaa suurempina pitoisuuksina kuin ihmisen saama altistus käytettäessä suositeltua 150 mg:n päiväannosta.

Kobisistaatin pitkäaikaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla on havaittu tälle lajille ominaista tuumorigeenistä potentiaalia, mutta tällä ei katsota olevan vaikutusta ihmisiin. Pitkäaikaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä ei havaittu karsinogeenisuutta.

Emtrisitabiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta tai lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien, emtrisitabiinilla tehtyjen konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Emtrisitabiini on osoittanut lievää karsinogeenisuutta hiirillä ja rotilla.

Tenofoviiralafenamidi

Rotilla ja koirilla tehdyissä ei-kliinisissä tenofoviiralafenamiditutkimuksissa ilmeni, että luusto ja munuaiset ovat toksisuuden ensisijaiset kohde-elimet. Luustotoksisuus on havaittu pienentyneenä luun mineraalitiheytenä (BMD) rotilla ja koirilla tenofoviirialtistuksilla, jotka olivat vähintään neljä kertaa suurempia kuin Syntuza-valmisteen annon jälkeen odotetut altistukset. Koirien silmissä havaittiin hyvin vähäinen histiosyytti-infiltraatio tenofoviirialafenamidialtistuksen ollessa noin 15 kertaa suurempi ja tenofoviirialtistuksen ollessa noin 40 kertaa suurempi kuin Syntuza-valmisteen annon jälkeen odotetut altistukset.

Tenofoviirialafenamidi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä.

Koska tenofoviirialtistus on rotilla ja hiirillä tenofoviirialafenamidin annon jälkeen pienempi tenofoviiridisoproksiiliin verrattuna, karsinogeenisuustutkimukset ja rotan peri-postnataalinen tutkimus tehtiin vain tenofoviiridisoproksiililla. Karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen, tiineyteen tai sikiöön liittyviin tekijöihin. Tenofoviiridisoproksiili kuitenkin pienensi poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peri-postnataalisessa toksisuustutkimuksessa emolle toksisilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi

Tabletin kalvopäällyste

Makrogoli 4000
Poly(vinyylialkoholi), osittain hydrolysoitu
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 6 viikkoa

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa ja kuivausaine purkin sisällä. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Tabletit säilyvät alkuperäispakkauksen ulkopuolella enintään 7 päivää, jonka jälkeen käyttämättömät tabletit pitää hävittää. Alkuperäispakkauksen ulkopuolella säilytettyjä tabletteja ei saa laittaa takaisin purkkiin.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoinen suurtiheyspolyeteenipurkki (HDPE-purkki), jossa on silikageelikuivausainetta (erillisessä pussissa tai purkissa) ja joka on suljettu polypropeenista valmistetulla turvasulkimella (PP-suljin) ja induktiosinettiivisteellä.

Yksi purkki sisältää 30 tablettia.

Pakkauskoot: yhden purkin tai kolmen purkin kartonkikotelo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1225/001 – 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1225/002 – 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 x 30)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. syyskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. toukokuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05/2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.