

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 800 mg darunavir (som etanolat), 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin og 10 mg tenofoviralfenamid (som fumarat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Gul til gulbrun kapselformet tablett på 22 mm x 11 mm, preget med "8121" på den ene siden og "JG" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Symtuza er indisert til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne og ungdom (12 år eller eldre med kroppsvekt på minst 40 kg).

Genotypetesting bør veilede bruken av Symtuza (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør igangsettes av lege som har erfaring med behandling av hiv-1-infeksjon.

Dosering

Anbefalt doseringsregime hos voksne og ungdom som er 12 år eller eldre, og veier minst 40 kg, er én tablett én gang daglig sammen med mat.

Antiretroviral behandling (ART)-naive pasienter

Anbefalt doseringsregime er én filmdrasjert tablett Symtuza én gang daglig sammen med mat.

ART-erfarne pasienter

En filmdrasjert tablett Symtuza én gang daglig sammen med mat kan brukes hos pasienter med tidligere eksponering for antiretrovirale legemidler men uten darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* som har plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4⁺-celletall ≥ 100 celler x 10⁶/l (se pkt. 5.1).

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

Råd ved glemte doser

Hvis en glemt dose av Symtuza oppdages innen 12 timer etter at dosen vanligvis skal tas, bør pasientene instrueres om å ta den forskrevne dosen med Symtuza sammen med mat så snart som mulig. Hvis en glemt dose oppdages senere enn 12 timer etter at den vanligvis skal tas, skal den ikke tas og pasienten skal fortsette med det vanlige doseringsregimet.

Hvis en pasient kaster opp innen 1 time etter inntak av legemidlet, skal det tas en ny dose med Symtuza sammen med mat så snart som mulig. Hvis en pasient kaster opp senere enn 1 time etter inntak av legemidlet, trenger pasienten ikke ta en ny dose med Symtuza før neste faste planlagte tidspunkt.

Spesielle populasjoner

Eldre

Begrenset informasjon er tilgjengelig for denne populasjonen, og Symtuza skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter over 65 år (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hepatic impairment

Ingen dosejustering av Symtuza er nødvendig hos pasienter med mild (Child-Pugh Class A) eller moderat (Child-Pugh Class B) nedsatt leverfunksjon, men Symtuza bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene, da darunavir og kobicistat, komponentene i Symtuza, metaboliseres av det hepatiske systemet.

Symtuza har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C), og Symtuza må derfor ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Symtuza er nødvendig hos pasienter med estimert glomerulusfiltrasjonshastighet (eGFR) beregnet med Cockcroft-Gault-formelen ($eGFR_{CG}$) ≥ 30 ml/minutt.

Behandling med Symtuza skal ikke innledes hos pasienter med $eGFR_{CG} < 30$ ml/minutt, da det ikke finnes tilgjengelige data vedrørende bruk av Symtuza i denne populasjonen (se pkt. 5.1 og 5.2). Symtuza skal seponeres hos pasienter med $eGFR_{CG}$ som faller under 30 ml/minutt under behandling (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Symtuza hos barn i alderen 3-11 år, eller som veier < 40 kg, har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Av sikkerhetshensyn bør Symtuza ikke brukes til pediatriske pasienter under 3 år (se pkt. 4.4 og 5.3).

Graviditet og postpartum

Behandling med darunavir/kobicistat (to av komponentene i Symtuza) under graviditet medfører lav darunavireksponering (se pkt. 4.4 og 5.2). Behandling med Symtuza skal derfor ikke startes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med Symtuza skal bytte til et alternativt regime (se pkt. 4.4 og 4.6).

Administrasjonsmåte

Symtuza skal tas oralt, én gang daglig med mat (se pkt. 5.2). Tabletten skal ikke knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig (Child-Pugh Class C) nedsatt leverfunksjon.

Samtidig bruk av sterke CYP3A-inducere, som legemidlene listet opp nedenfor, på grunn av faren for tap av terapeutisk effekt (se pkt. 4.5):

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Samtidig bruk av legemidler som de som er listet opp nedenfor, på grunn av faren for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.5):

- alfuzosin
- amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin

- kolkisin, brukt hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.5)
- rifampicin
- ergotderivater (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergonovin)
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- pimozid, kvetiapin, sertindol, lurasidon (se pkt. 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam administrert oralt (for forsiktighet ved parenteralt administrert midazolam, se pkt. 4.5)
- sildenafil, brukt til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (se pkt. 4.5)
- tikagrelor

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

ART-erfarne pasienter

Symtuza bør ikke brukes hos behandlingserfarne pasienter med én eller flere DRV-RAMs (se pkt. 5.1) eller med hiv-1 RNA $\geq 100\,000$ kopier/ml eller CD4+-celletall < 100 celler $\times 10^6/l$.

Graviditet

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg i andre og tredje trimester er vist å medføre lav darunavireksponering, med en reduksjon på ca. 90 % i $C_{\min}$ -nivå (se pkt. 5.2). Kobicistatnivået faller og gir ikke nødvendigvis tilstrekkelig forsterking. Den betydelige reduksjonen i darunavireksponering kan medføre virologisk svikt og økt risiko for overføring av hiv-infeksjon fra mor til barn. Behandling med Symtuza skal derfor ikke startes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med Symtuza skal bytte til et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.6).

Pasienter med samtidig infeksjon med hiv og hepatitt B- eller C-virus

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C behandlet med antiretroviral behandling har økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger.

Sikkerhet og effekt av Symtuza hos pasienter med samtidig infeksjon med hiv-1 og hepatitt C-virus (HCV) har ikke blitt fastslått. Tenofoviralafenamid er aktivt overfor hepatitt B-virus (HBV).

Ved samtidig antiviral behandling mot hepatitt C, se også relevant preparatomtale for disse legemidlene.

Seponering av behandling med Symtuza hos pasienter med samtidig infeksjon med hiv og HBV kan være forbundet med alvorlig akutt forverring av hepatitt. Pasienter med samtidig infeksjon med hiv og HBV som seponerer Symtuza skal overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst flere måneder etter seponering av behandling. Hvis egnet, kan oppstart av hepatitt B-behandling være berettiget. Hos pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose, anbefales ikke seponering av behandling da forverring av hepatitt etter behandling kan medføre leverdekompensering.

Symtuza bør ikke gis samtidig med legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil (f.eks. fumarat, fosfat eller suksinat), lamivudin eller adefovirdipivoksil brukt til behandling av HBV-infeksjon.

Mitokondriell dysfunksjon

Nukleosid- og nukleotidanaloger er vist å medføre varierende grad av mitokondrieskade *in vitro* og *in vivo*. Det har vært rapporter om mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, krampes, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Alle barn

eksponert *in utero* for nukleosid- og nukleotidanaloger skal få klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging samt full utredning for mulig mitokondriell dysfunksjon ved relevante tegn eller symptomer. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

Eldre

På grunn av begrenset erfaring med Symtuza hos pasienter ≥ 65 år, bør man utvise forsiktighet, og økt forekomst av nedsatt leverfunksjon og annen samtidig sykdom og behandling bør tas i betraktning (se pkt. 4.2 og 5.2).

Levertoksisitet

Hepatitt (f.eks. akutt hepatitt, cytolytisk hepatitt) er rapportert med darunavir/ritonavir. I det kliniske utviklingsprogrammet ($n = 3\,063$) ble hepatitt rapportert hos 0,5 % av pasientene som fikk antiretroviral kombinasjonsbehandling med darunavir/ritonavir. Pasienter med underliggende nedsatt leverfunksjon, inkludert kronisk hepatitt B eller C, har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser, inkludert alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. I tilfeller der hepatitt B eller C samtidig behandles med antivirale midler, bør relevant produktinformasjon for disse legemidlene konsulteres.

Relevante laboratorieprøver bør tas før oppstart av behandling med Symtuza, og pasienter bør overvåkes under behandling. Hyppigere ASAT/ALAT-måling bør vurderes hos pasienter med underliggende kronisk hepatitt, cirrhose og pasienter med transaminaseøkning før behandlingsstart, spesielt de første månedene med behandling med Symtuza.

Ved holdepunkter for ny eller forverret nedsatt leverfunksjon (inkludert klinisk signifikant leverenzymøkning og/eller symptomer som fatigue, anoreksi, kvalme, gulsott, mørk urin, øm lever, hepatomegali) hos pasienter som bruker Symtuza, bør midlertidig eller permanent seponering vurderes omgående (se pkt. 5.3).

Nyretoksisitet

Etter markedsføring er tilfeller av nedsatt nyrefunksjon, inkludert akutt nyresvikt og proksimal renal tubulopati, rapportert med legemidler som inneholder tenofoviralfenamid. En potensiell risiko for nyretoksisitet som følge av kronisk eksponering for lave nivåer av tenofovir grunnnet dosering med tenofoviralfenamid kan ikke utelukkes (se pkt. 5.3). Det anbefales at nyrefunksjonen evalueres hos alle pasienter før, eller når man initierer, behandling med Symtuza, og at den også overvåkes under behandling hos alle pasienter, etter klinisk behov. Seponering av Symtuza bør vurderes hos pasienter som utvikler klinisk signifikant nedsatt nyrefunksjon, eller ved tegn på proksimal renal tubulopati.

Nedsatt nyrefunksjon

Kobicistat er vist å redusere estimert kreatininclearance på grunn av hemming av tubulær sekresjon av kreatinin. Denne effekten på serumkreatinin, som medfører redusert estimert kreatininclearance, bør tas hensyn til når Symtuza gis til pasienter hvor estimert kreatininclearance brukes som veiledende for klinisk behandling, inkludert justering av doser av legemidler som brukes samtidig. For mer informasjon, se preparatomtalen for kobicistat.

Pasienter med annen samtidig sykdom

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Symtuza eller dets komponenter har ikke blitt fastslått hos pasienter med alvorlig leversykdom. Symtuza er derfor kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. På grunn av økning i plasmakonsentrasjonen av ubundet darunavir bør Symtuza brukes med forsiktighet hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Pasienter med hemofili

Økt blødning er rapportert, inkludert spontane hudhematomer og hemartrose hos pasienter med hemofili type A og B behandlet med hiv-PI. Hos noen pasienter ble det gitt ekstra faktor VIII. Hos mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene fortsatte behandling med hiv-PI eller behandling ble reintrodusert hvis den var blitt avbrutt. En årsakssammenheng er foreslått, til tross for at

virkningsmekanismen ikke er fastslått. Pasienter med hemofili bør derfor gjøres oppmerksomme på faren for økt blødning.

Alvorlige hudreaksjoner

I det kliniske utviklingsprogrammet for darunavir/ritonavir (n = 3 063) er det rapportert alvorlige hudreaksjoner, som kan ledsages av feber og/eller transaminaseøkninger, hos 0,4 % av pasientene. DRESS (legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer) og Stevens-Johnsons syndrom er rapportert i sjeldne tilfeller (< 0,1 %), og toksisk epidermal nekrolyse og akutt generalisert eksantematøs pustulose er rapportert etter markedsføring. Symtuza skal seponeres omgående ved tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner. Dette kan omfatte, men er ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett med feber, generell sykdomsfølelse, fatigue, muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og/eller eosinofili.

Sulfonamidallergi

Darunavir inneholder en sulfonamidgruppe. Symtuza bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent sulfonamidallergi.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert særlig hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langsiktig eksponering for kombinert antiretroviral behandling (CART) selv om etiologien anses å være multifaktoriell (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp hvis de har verkende og smertefulle ledd, stive ledd, eller har vanskelig for å bevege seg.

Immunrekonstitusjonsinflammasjonssyndrom (IRIS)

Hos hiv-smittede pasienter som behandles med CART, er det rapportert IRIS. Hos hiv-smittede pasienter som har alvorlig immunsvikt når de skal begynne med CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og føre til alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er typisk observert de første ukene eller månedene etter igangsetting av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jirovecii* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Ethvert inflammatorisk symptom bør undersøkes og behandling igangsettes om nødvendig. Det er i tillegg observert reaktivering av herpes simplex og herpes zoster i kliniske studier med darunavir gitt samtidig med lavdose ritonavir.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med IRIS. Tidspunktet når dette inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike hendelser kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.8).

Opportunistiske infeksjoner

Pasienter som får Symtuza eller annen antiretroviral terapi, kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner forbundet med hiv-infeksjon, og bør derfor holdes under nøye klinisk observasjon av lege som har erfaring fra behandling av pasienter med hiv-tilknyttede lidelser.

Legemiddelinteraksjoner

Samtidig bruk av andre legemidler

Symtuza er indisert til bruk som et komplett regime til behandling av hiv-1-infeksjon og skal ikke gis sammen med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 4.5). Symtuza bør ikke gis samtidig med legemidler som krever farmakokinetisk forsterkning med ritonavir eller kobicistat. Symtuza bør ikke

gis samtidig med legemidler som inneholder tenofovirdisoprosil (som fumarat, fosfat eller suksinat), lamivudin eller adefovirdipivoksil brukt til behandling av HBV-infeksjon.

Pediatrisk populasjon

Symtuza bør ikke brukes til pediatriske pasienter under 3 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med Symtuza. Interaksjoner påvist i studier med enkeltkomponentene i Symtuza, dvs. med darunavir (i kombinasjon med lavdose ritonavir), kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralafenamid, er avgjørende for hvilke interaksjoner som kan forekomme med Symtuza.

Darunavir og kobicistat

Darunavir er en CYP3A-hemmer, en svak CYP2D6-hemmer og en P-gp-hemmer. Kobicistat er en mekanismebasert CYP3A-hemmer og en svak CYP2D6-hemmer. Kobicistat hemmer transportproteinene p-glykoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Kobicistat forventes ikke å hemme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19. Kobicistat forventes ikke å indusere CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, eller P-gp (MDR1).

Samtidig bruk av Symtuza og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A eller transporteres av P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 eller OATP1B3, kan føre til økt systemisk eksponering av disse legemidlene, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger (se pkt. 4.3 eller tabellen under).

Symtuza må ikke kombineres med legemidler med sterkt CYP3A-avhengig clearance, hvor økt systemisk eksponering er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser (smalt terapeutisk vindu).

Samtidig bruk av Symtuza og legemidler som har aktiv(e) metabolitt(er) dannet via CYP3A kan medføre redusert plasmakonsentrasjon av disse aktive metabolittene, noe som igjen kan medføre tap av deres terapeutiske effekt. Disse interaksjonene er beskrevet i interaksjonstabellen under.

Darunavir og kobicistat metaboliseres av CYP3A. Legemidler som induserer CYP3A-aktivitet kan forventes å øke clearance av darunavir og kobicistat og føre til lavere plasmakonsentrasjoner av darunavir og kobicistat (f.eks efavirenz, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, johannesurt) (se pkt. 4.3 og interaksjonstabellen under).

Samtidig bruk av Symtuza og andre legemidler som hemmer CYP3A, kan senke clearance av darunavir og kobicistat og kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av darunavir og kobicistat (f.eks antimykotika av azoltypen, som klotrimazol). Disse interaksjonene er beskrevet i interaksjonstabellen under.

I motsetning til ritonavir, induserer ikke kobicistat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. Ved bytte fra ritonavir som farmakokinetisk forsterker til dette regimet med kobicistat, må det utvises forsiktighet de første to ukene med behandling med Symtuza, spesielt hvis doser av legemidler som brukes samtidig har blitt titrert eller justert under bruk av ritonavir.

Emtricitabin

In vitro og kliniske, farmakokinetiske interaksjonsstudier har vist at potensialet for CYP-medierte interaksjoner som omfatter emtricitabin og andre legemidler er lavt.

Emtricitabin hemmet ikke glukuronideringsreaksjonen til et ikke-spesifikt UGT-substrat *in vitro*. Samtidig bruk av emtricitabin og legemidler som elimineres ved aktiv tubulær sekresjon kan øke konsentrasjonen av emtricitabin og/eller legemidlet som brukes samtidig. Legemidler som reduserer nyrefunksjonen kan øke konsentrasjonen av emtricitabin.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transporteres av P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP). Legemidler som i høy grad påvirker P-gp-aktivitet og BCRP kan medføre endringer i absorpsjonen av tenofoviralfenamid. Legemidler som inducerer P-gp-aktivitet (f.eks. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) forventes å redusere absorpsjonen av tenofoviralfenamid, noe som medfører redusert plasmakonsentrasjon av tenofoviralfenamid, som igjen kan medføre tap av terapeutisk effekt av tenofoviralfenamid og resistensutvikling. Samtidig bruk av tenofoviralfenamid og andre legemidler som hemmer P-gp (f.eks. kobicistat, ritonavir, ciklosporin) forventes å øke absorpsjonen og plasmakonsentrasjonen av tenofoviralfenamid. Det er ikke kjent om samtidig bruk av tenofoviralfenamid og xantinoksidasehemmere (f.eks. febuxostat) vil øke systemisk eksponering av tenofovir.

Tenofoviralfenamid er ikke en hemmer av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Det er ikke en hemmer av CYP3A4 *in vivo*. Tenofoviralfenamid er et substrat for OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Distribusjon av tenofoviralfenamid i kroppen kan påvirkes av aktiviteten til OATP1B1 og OATP1B3.

Interaksjonstabell

Forventede interaksjoner mellom Symtuza og legemidler som potensielt brukes samtidig er oppført i tabell 1 under, og er basert på studier gjennomført med komponentene i Symtuza, som enkeltkomponenter eller kombinert, eller er mulige interaksjoner som kan oppstå.

Interaksjonsstudier med komponentene i Symtuza har kun blitt utført hos voksne.

Interaksjonsprofilen til darunavir er avhengig av om ritonavir eller kobicistat brukes som farmakokinetisk forsterker. Det kan derfor være forskjellige anbefalinger for bruk av darunavir samtidig med andre legemidler. For ytterligere informasjon, se preparatomtale for darunavir.

Eksempler på interaksjoner i listen under er ikke fullstendig. Derfor bør preparatomtalen for hvert legemiddel som administreres samtidig med Symtuza, konsulteres for informasjon relatert til metabolisme, interaksjonsveier, potensielle risiki, og spesifikke forholdsregler for samtidig administrasjon.

Tabell 1: Interaksjoner mellom enkeltkomponentene i Symtuza og andre legemidler		
INTERAKSJONER OG DOSERINGSANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempler, etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
ALFA-ADRENOSEPTORANTAGONIST		
Alfuzozin	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av alfuzosin. (CYP3A4-hemming)	Samtidig bruk av Symtuza og alfuzozin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av alfentanil.	Samtidig bruk av Symtuza kan kreve reduksjon av alfentanildosen og krever overvåking av risiko for langvarig eller forsinket respirasjonshemming.
ANTACIDA		
Aluminium-/magnesiumhydroksid Kalsiumkarbonat	Basert på teoretiske vurderinger forventes ingen mekanistisk interaksjon.	Symtuza og antacida kan brukes samtidig uten dosejustering.

MIDLER MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Meksiletin Propafenon Lidokain (systemisk)	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av disse antiarytmika. (CYP3A-hemming)	Forsiktighet er påkrevd og hvis mulig er overvåking av konsentrasjon anbefalt for disse antiarytmika ved samtidig bruk av Symtuza.
Amiodaron Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		Samtidig bruk av amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin og Symtuza er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Digoksin	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av digoksin. (P-glykoproteinhemming)	Det anbefales at lavest mulig startdose digoksin gis til pasienter som får Symtuza. Digoksindosen bør titreres forsiktig for å få den ønskede kliniske effekten mens pasientens totale kliniske tilstand vurderes.
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin	Basert på teoretiske vurderinger forventes klaritromycin å øke plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat. (CYP3A-hemming) Klaritromycinkonsentrasjonen kan øke ved samtidig bruk av DRV/COBI. (CYP3A-hemming)	Forsiktighet bør utvises når klaritromycin kombineres med Symtuza. For pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør anbefalt dose sjekkes i preparatomtalen for klaritromycin
ANTIKOAGULANTIA/PLATEAGGREGASJONSHEMMERE		
Apiksaban Rivaroksaban	Basert på teoretiske vurderinger kan samtidig bruk av Symtuza og disse antikoagulantia øke antikoagulantkonsentrasjonen. (CYP3A- og/eller P-glykoproteinhemming)	Samtidig bruk av Symtuza og en direkte oral antikoagulant (DOAK) som metaboliseres av CYP3A4 og transporteres av P-gp, er ikke anbefalt da dette kan medføre økt blødningsfare.

Dabigatraneteksilat Edoksaban	dabigatraneteksilat (150 mg): <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg</u> <u>enkelt dose:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C _{max} ↑ 164 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg én</u> <u>gang daglig:</u> dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C _{max} ↑ 99 %	Klinisk monitorering og dosereduksjon er nødvendig når en DOAK som transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban, gis samtidig med Symtuza.
Tikagrelor	Basert på teoretiske vurderinger kan samtidig bruk av DRV/COBI og tikagrelor øke konsentrasjonen av tikagrelor. (CYP3A- og/eller P-glykoproteinhemming).	Samtidig bruk av Symtuza og tikagrelor er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Klopidogrel	Basert på teoretiske vurderinger forventes samtidig bruk av Symtuza og klopidogrel å redusere plasmakonsentrasjonen av klopidogrels aktive metabolitt, noe som kan redusere klopidogrels plateaggregasjonshemmende aktivitet.	Samtidig bruk av Symtuza og klopidogrel er ikke anbefalt. Bruk av andre plateaggregasjonshemmere som ikke påvirkes av CYP-hemming eller -induksjon (f.eks. prasugrel) anbefales (se pkt. 4.3).
Warfarin	Basert på teoretiske vurderinger kan DRV/COBI påvirke warfarins plasmakonsentrasjon.	Det anbefales at den internasjonale normaliserte ratio (INR) bør monitoreres når warfarin gis samtidig med Symtuza.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Basert på teoretiske vurderinger forventes disse antiepileptika å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat og/eller tenofoviralafenamid. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming).	Samtidig bruk av Symtuza og disse antiepileptika er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Okskarbazepin		Samtidig bruk av Symtuza og okskarbazepin anbefales ikke. Alternative antiepileptika bør vurderes.
Klonazepam	Basert på teoretiske vurderinger forventes Symtuza å øke konsentrasjonen av klonazepam. (CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av Symtuza og klonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Naturlegemidler Johannesurt	Basert på teoretiske vurderinger forventes johannesurt å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat og/eller tenofoviralafenamid. (CYP3A- og/eller P-gp-induksjon)	Samtidig bruk av johannesurt og Symtuza er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Paroksetin Sertralin	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av disse antidepressiva. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming) Tidligere data med ritonavirforsterket darunavir har imidlertid vist en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av disse antidepressiva (ukjent mekanisme), noe som kan være spesifikt for ritonavir.	Dersom disse antidepressiva skal brukes sammen med Symtuza, anbefales klinisk monitorering, og en dosejustering av antidepressivumet kan være nødvendig.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av disse antidepressiva. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke metformins plasmakonsentrasjon. (MATE1-hemming)	Tett klinisk overvåkning og dosejustering av metformin er anbefalt hos pasienter som bruker Symtuza.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av domperidon og Symtuza er kontraindisert.
ANTIMYKOTIKA		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av disse antimykotika, og plasmakonsentrasjonen av darunavir, kobicistat og/eller tenofovirafenamid kan økes av disse antimykotika. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	Forsiktighet bør utvises og klinisk overvåkning anbefales. Når samtidig bruk er nødvendig bør den daglige itraconazoldosen ikke overstige 200 mg.
Isavukonazol Posakonazol		
Vorikonazol	Konsentrasjonen av vorikonazol kan øke eller reduseres ved samtidig bruk av DRV/COBI.	Vorikonazol bør ikke kombineres med Symtuza, bortsett fra når bruk av vorikonazol er begrunnet ut fra en nytte/risikovurdering.
GIKTMIDLER		
Kolkisin	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke kolkisins plasmakonsentrasjon. (CYP3A- og/eller P-glykoproteinhemming)	En reduksjon i kolkisindosen eller et avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon hvis behandling med Symtuza er nødvendig. Kombinasjon av kolkisin og Symtuza er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.3).
ANTIMALARIAMIDLER		
Artemeter/lumefantrin	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke lumefantrins plasmakonsentrasjon. (CYP3A-hemming)	Symtuza og artemeter/lumefantrin kan brukes uten dosejustering, men på grunn av økningen av lumefantrineksponeeringen, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet.

ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin	Basert på teoretiske vurderinger forventes rifampicin å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat og/eller tenofovirafenamid. (CYP3A- og/eller P-gp-induksjon)	Kombinasjon av rifampicin og Symtuza er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Basert på teoretiske vurderinger forventes disse antimykobakterielle midlene å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat og/eller tenofovirafenamid. (CYP3A- og/eller P-gp-induksjon)	Bruk av Symtuza samtidig med rifabutin og rifapentin anbefales ikke. Dersom kombinasjonen er nødvendig, er anbefalt dose av rifabutin 150 mg 3 ganger i uken på faste dager (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Økt monitorering av rifabutinrelaterte bivirkninger, inkludert nøytropeni og uveitt, er påkrevd på grunn av en forventet økning av rifabutineksponeringen. Ytterligere dosereduksjon av rifabutin er ikke undersøkt. Man skal være oppmerksom på at dosen på 150 mg to ganger i uken ikke nødvendigvis gir optimal rifabutineksponering, noe som medfører risiko for rifamycinresistens og behandlingssvikt. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer om riktig behandling av tuberkulose hos hiv-smittede pasienter. Anbefalingen er forskjellig fra ritonavirforsterket darunavir. For ytterligere detaljer, se preparatomtalen for darunavir.
ANTINEOPLASTISKE MIDLER		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av disse antineoplastiske legemidlene. (CYP3A-hemming)	Konsentrasjonen av disse legemidlene kan øke ved samtidig bruk av Symtuza, noe som medfører fare for økning av bivirkninger som vanligvis er forbundet med disse legemidlene. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon av et av disse antineoplastiske legemidlene med Symtuza.
Everolimus Irinotekan		Samtidig bruk av everolimus eller irinotekan og Symtuza anbefales ikke.

ANTIPSYKOTIKA/NEVROLEPTIKA		
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av disse antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6- og/eller P-gp-hemming)	Klinisk overvåkning anbefales når Symtuza gis samtidig med perfenazin, risperidon eller tioridazin. For disse antipsykotika bør det vurderes å redusere antipsykotikadosen ved samtidig bruk av Symtuza.
Lurasidon Pimozid Kvetiapin Sertindol		Kombinasjon av lurasidon, pimozid, kvetiapin eller sertindol med Symtuza er kontraindisert (se pkt. 4.3).
β-BLOKKERE		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av disse betablokkerne. (CYP2D6-hemming)	Klinisk overvåkning anbefales ved samtidig bruk av Symtuza og betablokkere, og en lavere dose av betablokkeren bør vurderes.
KALSIUMANTAGONISTER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av disse kalsiumantagonistene. (CYP3A-hemming)	Klinisk overvåkning anbefales når disse legemidlene gis samtidig med Symtuza.
KORTIKOSTEROIDER		
Kortikosteroider som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A (inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon)	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av disse kortikosteroidene (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av Symtuza kortikosteroider (alle administrasjonsveier) som metaboliseres av CYP3A kan øke risikoen for utvikling av systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon. Samtidig bruk av kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A anbefales ikke, med mindre den potensielle fordelene for pasienten er større enn risikoen. I slike tilfeller skal pasientene overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider. Alternative kortikosteroider som er mindre avhengige av CYP3A-metabolisme, f.eks. beklometason, bør vurderes, spesielt ved langtidsbruk.
Deksametason (systemisk)	Basert på teoretiske vurderinger forventes (systemisk) deksametason å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat. (CYP3A-induksjon)	Systemisk deksametason skal brukes med forsiktighet sammen med Symtuza.

ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Basert på teoretiske vurderinger forventes bosentan å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat. (CYP3A-induksjon) Symtuza forventes å øke bosentans plasmakonsentrasjon. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av Symtuza og bosentan anbefales ikke.
ERGOTDERIVATER		
f.eks. Dihydroergotamin Ergometrin Ergotamin Metylergonovin	Basert på teoretiske vurderinger kan DRV/COBI øke ergotderivateksponering.	Samtidig bruk av Symtuza og ergotderivater er kontraindisert (se pkt. 4.3).
HEPATITT C VIRUS (HCV) DIREKTE-VIRKENDE ANTIVIRALE MIDLER		
NS3-4A-hemmere		
Elbasvir/grazoprevir	Basert på teoretiske vurderinger kan Symtuza øke eksponeringen av grazoprevir. (OATP1B1- og CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av Symtuza og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Basert på teoretiske vurderinger kan DRV/COBI øke eksponeringen av glekaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hemming)	Det er ikke anbefalt å administrere Symtuza sammen med glekaprevir/pibrentasvir.
Daklatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Basert på teoretiske vurderinger forventes ingen klinisk relevant interaksjon.	Symtuza og sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir eller daklatasvir kan brukes samtidig uten dosejustering.
Naturlegemidler		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Basert på teoretiske vurderinger kan johannesurt redusere eksponeringen av DRV/COBI (CYP3A4-induksjon) og TAF betydelig. (P-gp-induksjon)	Samtidig bruk av Symtuza og disse legemidlene er kontraindisert (se pkt. 4.3).
HMG CO-A-REDUKTASEHEMMERE		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (10 mg én gang daglig): atorvastatin AUC ↑ 290 % atorvastatin C _{max} ↑ 319 % atorvastatin C _{min} ND Rosuvastatin (10 mg én gang daglig): rosuvastatin AUC ↑ 93 % rosuvastatin C _{max} ↑ 277 % rosuvastatin C _{min} ND	Samtidig bruk av en HMG CoA-reduktasehemmer og Symtuza kan øke plasmakonsentrasjonen av det lipidsenkende midlet, som kan medføre bivirkninger som myopati. Ved behov for samtidig bruk av HMG CoA-reduktasehemmere og Symtuza, anbefales det å starte med laveste dose og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
Lovastatin Simvastatin	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av lovastatin, pitavastatin, pravastatin, lovastatin og simvastatin. (CYP3A-hemming og/eller transport)	Samtidig bruk av Symtuza og lovastatin eller simvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

ANDRE LIPIDMODIFISERENDE MIDLER		
Lomitapid	Basert på teoretiske vurderinger forventes Symtuza å øke eksponeringen av lomitapid ved samtidig bruk. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
H₂-RESEPTORANTAGONISTER		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Basert på teoretiske vurderinger forventes ingen mekanistisk interaksjon.	Symtuza kan gis samtidig med H ₂ -reseptorantagonister uten dosejusteringer.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av disse immunsuppressiva. (CYP3A-hemming) Samtidig bruk av ciklosporin forventes å øke plasmakonsentrasjonen av tenofoviralfenamid. (P-gp-hemming)	Ved samtidig bruk av Symtuza må overvåking av konsentrasjonen av det immunsuppressive midlet utføres. Samtidig bruk av everolimus og Symtuza anbefales ikke.
BETAAGONISTER TIL INHALASJON		
Salmeterol	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke salmeterols plasmakonsentrasjon. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av salmeterol og Symtuza anbefales ikke. Kombinasjonen kan gi økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger av salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.
NARKOTISKE ANALGETIKA/BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET		
Buprenorfin/nalokson	Basert på teoretiske vurderinger kan DRV/COBI øke plasmakonsentrasjonen av buprenorfin og/eller norbuprenorfin.	Dosejustering av buprenorfin er muligens ikke nødvendig ved samtidig bruk av Symtuza, men grundig klinisk overvåking for tegn på opiattoksisitet anbefales.
Metadon	Basert på teoretiske vurderinger kan DRV/COBI øke metadons plasmakonsentrasjon. Med ritonavirforsterket darunavir er det observert en liten reduksjon i metadons plasmakonsentrasjon. For ytterligere detaljer, se preparatomtalen for darunavir.	Ingen dosejustering av metadon forventes å være nødvendig når samtidig bruk av Symtuza initieres. Klinisk overvåking anbefales, da det kan bli nødvendig å justere vedlikeholdsbehandlingen hos enkelte pasienter.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Basert på teoretiske vurderinger kan DRV/COBI øke plasmakonsentrasjonen av disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Klinisk overvåking anbefales ved samtidig bruk av Symtuza og disse analgetika.

ØSTRONGENBASERTE PREVENSJONSMIDLER		
Drospirenon Etinyløstradiol (3 mg/0,02 mg én gang daglig) Etinyløstradiol Noretindron	drospirenon AUC ↑ 58 % drospirenon C _{max} ↑ 15 % drospirenon C _{min} ND etinyløstradiol AUC ↓ 30 % etinyløstradiol C _{max} ↓ 14 % etinyløstradiol C _{min} ND Basert på teoretiske vurderinger kan DRV/COBI påvirke plasmakonsentrasjonen av noretindron.	Alternativ prevensjon eller tilleggsprevensjon anbefales når østrogenbasert prevensjon gis samtidig med Symtuza. Pasienter som bruker østrogen som hormonsubstitusjonsbehandling bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel. Når Symtuza gis samtidig med et legemiddel som inneholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grunn av muligheten for hyperkalemi.
OPIOIDANTAGONIST		
Naloksegol	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av Symtuza og naloksegol er kontraindisert
FOSFODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5)-HEMMERE		
Til behandling av erektil dysfunksjon Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av disse PDE-5-hemmerne. (CYP3A-hemming)	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av PDE-5-hemmere til behandling av erektil dysfunksjon og Symtuza. Hvis samtidig bruk av Symtuza og sildenafil, vardenafil eller tadalafil er indisert, bør sildenafil gitt som enkeltdose ikke overstige 25 mg i løpet av 48 timer, vardenafil gitt som enkeltdose bør ikke overstige 2,5 mg i løpet av 72 timer og tadalafil gitt som enkeltdose bør ikke overstige 10 mg i løpet av 72 timer. Kombinasjon av avanafil og Symtuza er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon Sildenafil Tadalafil	Basert på teoretiske vurderinger forventes DRV/COBI å øke plasmakonsentrasjonen av disse PDE-5-hemmerne. (CYP3A-hemming)	Det er ikke fastslått en sikker og effektiv dose av sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, sammen med Symtuza. Det er økt fare for sildenafilrelaterte bivirkninger (inkludert synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope). Samtidig bruk av Symtuza og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, og Symtuza anbefales ikke.
PROTONPUMPEHEMMERE		
Dekslansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Basert på teoretiske vurderinger forventes ingen mekanistisk interaksjon.	Symtuza kan gis samtidig med protonpumpehemmere uten dosejusteringer.

Amming

Emtricitabin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er ukjent om darunavir, kobicistat eller tenofovirafenamid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at darunavir, kobicistat og tenofovir skilles ut i melk. Rottestudier har vist at darunavir skilles ut i melk og var toksisk hos avkom ved høye nivåer (1 000 mg/kg/dag).

Kvinner bør instrueres til å ikke amme hvis de får Symtuza, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som dier.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata fra mennesker er tilgjengelige for darunavir, kobicistat, emtricitabin eller tenofovirafenamid. Det var ingen effekt på parring eller fertilitet hos dyr (se pkt. 5.3). Basert på dyrestudier forventes ingen effekt på reproduksjon eller fertilitet med Symtuza.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Symtuza har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at svimmelhet kan oppstå ved behandling med Symtuza (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Samlet sikkerhetsprofil for Symtuza er basert på data fra en randomisert, dobbeltblindet, komparativ fase 2-studie, GS-US-299-0102 (N = 103 på darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid [D/C/F/TAF]), data fra to fase 3-studier TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362 på D/C/F/TAF) og TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 på D/C/F/TAF), og alle tilgjengelige data fra kliniske studier og etter markedsføring for dets komponenter. Da Symtuza inneholder darunavir, kobicistat, emtricitabin og tenofovirafenamid, kan bivirkninger forbundet med disse enkeltkomponentene forventes.

De hyppigst rapporterte (> 5 %) bivirkningene hos behandlingsnaive pasienter i fase 2- (GS-299-0102) og fase 3-studiene (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analyse i uke 96) var diaré (22,6 %), hodepine (13,1 %), utslett (12,7 %), kvalme (9,7 %), fatigue (8,0 %) og abdominalsmerter (5,8 %).

De hyppigst rapporterte (> 5 %) bivirkningene hos suppresserte behandlingserfarne pasienter (EMERALD-studien TMC114IFD3013, analyse i uke 96) var diaré (10,5 %), hodepine (10,4 %), artralgi (7,7 %), abdominalsmerter (7,5 %), fatigue (5,9 %) og utslett (5,1 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er presentert etter organklasser (SOC) og frekvenskategori i tabell 2. Frekvenskategoriene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Tabell 2

MedDRA organklasser og frekvenskategorier	Bivirkning
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
vanlige	anemi
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
vanlige	(legemiddel)overfølsomhet
mindre vanlige	immunrekonstitusjonsinflammasjonssyndrom

<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
vanlige	diabetes mellitus, anoreksi, hyperkolesterolemi, økt lipoprotein med lav tetthet, hypertriglyseridemi, hyperlipidemi, dyslipidemi
mindre vanlige	hyperglykemi
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
vanlige	unormale drømmer
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
svært vanlige	hodepine
vanlige	svimmelhet
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
svært vanlige	diaré
vanlige	oppkast, kvalme, abdominalsmerter, abdominal distensjon, dyspepsi, flatulens
mindre vanlige	akutt pankreatitt, økte pankreasenzymer
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
vanlige	økte leverenzymer
mindre vanlige	akutt hepatitt ^a , cytolytisk hepatitt ^a
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
svært vanlige	utslett (inkludert makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst, kløende utslett, generelt utslett og allergisk dermatitt)
vanlige	kløe, urtikaria
mindre vanlige	angioødem
sjeldne	legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer ^a , Stevens-Johnsons syndrom ^a
ikke kjent	toksisk epidermal nekrolyse ^a , akutt generalisert eksantematøs pustulose ^a
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
vanlige	artralgi, myalgi
mindre vanlige	osteonekrose
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
sjeldne	krystallnefropati ^{a§}
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	
mindre vanlige	gynekomasti ^a
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
vanlige	asteni, fatigue
<i>Undersøkelser</i>	
vanlige	økt blodkreatinin

^a Ytterligere bivirkninger kun sett med darunavir/ritonavir i andre studier eller etter markedsføring

[§] Bivirkning identifisert etter markedsføring. I henhold til guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 2, September 2009), ble frekvensen av denne bivirkningen etter markedsføring fastslått ved bruk av "Regelen om 3".

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utslett

Utslett er en vanlig bivirkning hos pasienter som behandles med darunavir. Utslett var stort sett milde til moderate, oppsto ofte de fire første behandlingsukene og opphørte ved fortsatt dosering (se pkt. 4.4). I fase 2/3-studiene hos behandlingsnaive pasienter fikk 12,7 % (59/465) av pasientene som fikk Symtuza utslett (hvorav de fleste var grad 1), 1,5 % (7/465) av pasientene seponerte behandlingen på grunn av utslett, hvorav én grunnet utslett og overfølsomhet. I fase 3-studien hos suppresserte behandlingserfarne pasienter (EMERALD-studien TMC114IFD3013) fikk 5,1 % (39/763) av pasientene som fikk Symtuza utslett (de fleste var grad 1), og ingen seponerte behandlingen på grunn av utslett.

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

I fase 3-studien av Symtuza hos behandlingsnaive pasienter, ble det observert økninger fra baseline i de fastende lipidparameterne totalkolesterol, direkte lavtetthetslipoprotein (LDL)- og høytetthetslipoprotein (HDL)-kolesterol og triglyserider i uke 48 og 96 (se tabell 3). Median økninger fra baseline var større i D/C/F/TAF-gruppen sammenlignet med darunavir (DRV)/ kobicistat (COBI)+emtricitabin (F)/ tenofovirdisoproksilfumarat (TDF)-gruppen i uke 48.

Tabell 3

Lipidparameter	Baseline median	Median økning fra baseline i		
		Uke 48 D/C/F/TAF	Uke 48 D/C + F/TDF	Uke 96* D/C/F/TAF
Totalkolesterol (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL-kolesterol (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Triglyserider (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 for alle 4 lipidparametre ved sammenligning av D/C/F/TAF og D/C + F/TDF i uke 48

* Ingen komparatordata tilgjengelige etter uke 48

Forstyrrelser i muskler og skjelett

Økt kreatinkinase (CK), myalgi, myositt og sjeldne tilfeller av rabdomyolyse er rapportert ved bruk av hiv-proteasehemmere, særlig i kombinasjon med NRTIer.

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksposering for CART. Frekvens av dette er ukjent (se pkt. 4.4).

Immunrekonstitusjonsinflammasjonssyndrom

Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt ved tidspunktet for CART, kan det oppstå en betennelsesreaksjon overfor asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert.

Tidspunktet når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og disse hendelsene kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Blødninger hos pasienter med hemofili

Det er rapportert økning av spontane blødninger hos pasienter med hemofili som får antiretrovirale proteasehemmere (se pkt. 4.4).

Redusert estimert kreatininclearance

Kobicistat øker serumkreatinin på grunn av hemming av tubulær sekresjon av kreatinin uten påvirkning av renal glomerulusfunksjon som vurdert, for eksempel, ved bruk av cystatin C (Cyst C) som filtrasjonsmarkør.

I fase 3-studien av Symtuza hos behandlingsnaive pasienter forelå det økninger i serumkreatinin og reduksjoner i $eGFR_{CG}$ ved første vurdering etter behandlingsstart (uke 2) som forble stabile i 96 uker. I uke 48 var endringene fra baseline mindre med D/C/F/TAF enn med D/C+F/TDF. Median endring i $eGFR_{CG}$ var -5,5 ml/minutt med D/C/F/TAF og -12,0 ml/minutt med D/C+F/TDF ($p < 0,001$). Ved bruk av Cyst C som filtrasjonsmarkør, var median endringer i estimert glomerulusfiltrasjonshastighet beregnet ved hjelp av CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI\ CystC}$)-formelen henholdsvis 4,0 ml/minutt/1,73 m² og 1,6 ml/minutt/1,73 m² ($p < 0,001$). I uke 96 var median endring i $eGFR_{CG}$ -5,2 ml/minutt med D/C/F/TAF. Ved bruk av Cyst C som filtrasjonsmarkør, var median endring i estimert glomerulusfiltrasjonshastighet beregnet ved hjelp av CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI\ CystC}$)-formelen ($N = 22$) +4,4 ml/minutt/1,73 m² med D/C/F/TAF.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til Symtuza hos pediatriske pasienter har ikke blitt undersøkt. Sikkerheten til komponentene i Symtuza ble imidlertid evaluert i den kliniske studien TMC114-C230 ($N = 12$) for darunavir med ritonavir og GS-US-292-0106 ($N = 50$) for en fastdosekombinasjon inneholdende elvitegravir, kobicistat, emtricitabin og tenofoviralfenamid. Data fra disse studiene viste at samlet sikkerhetsprofil for komponentene i Symtuza hos pediatriske pasienter i alderen 12 til < 18 år som veide minst 40 kg var tilsvarende som observert hos den voksne populasjonen (se pkt. 5.1).

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon

Det foreligger begrenset informasjon om bruk av Symtuza-komponentene hos pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon.

Av 1 968 behandlingserfarne pasienter som fikk darunavir og ritonavir 600/100 mg to ganger daglig, hadde 236 pasienter også hepatitt B eller C. Pasienter med samtidig kronisk viral hepatitt hadde større sannsynlighet for å ha forhøyede levertransaminaser ved baseline og få behandlingsutløste levertransaminaseøkninger enn de uten. Sikkerheten til emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose ble evaluert hos ca. 70 pasienter med samtidig hiv/HBV-infeksjon som fikk behandling for hiv i en ublindert klinisk studie (GS-US-292-1249). Basert på denne begrensede erfaringen synes sikkerhetsprofilen til emtricitabin/tenofoviralfenamid hos pasienter med samtidig hiv/HBV-infeksjon å være tilsvarende som hos pasienter med hiv-1-monoinfeksjon (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med akutt overdosering med Symtuza hos mennesker. Dersom overdosering oppstår må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8).

Det finnes intet spesifikt antidot mot overdosering med Symtuza. Behandling ved overdosering med Symtuza består av generelle støttetiltak som inkluderer monitorering av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status.

Siden darunavir og kobicistat har høy grad av plasmaproteinbinding, er det usannsynlig at de fjernes i signifikant grad ved hemodialyse eller peritonealdialyse. Emtricitabin kan fjernes ved hemodialyse, som fjerner ca. 30 % av emtricitabindosen over en 3 timers dialyseperiode som startes innen 1,5 timer

etter emtricitabindosering. Tenofovir fjernes effektivt ved hemodialyse med en ekstraksjonskoeffisient på ca. 54 %. Det er ukjent om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, antivirale midler for behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner, ATC-kode: J05AR22

Virkningsmekanisme

Darunavir hemmer den dimeriserende og den katalytiske aktiviteten til hiv-1-protease (K_D på $4,5 \times 10^{-12} M$). Den hemmer selektivt spaltning av hiv-kodede Gag-Pol polyproteiner hos virusinfiserte celler, og forhindrer derved dannelse av modne infeksiose viruspartikler.

Kobicistat er en mekanismebasert hemmer av cytokrom P450 i CYP3A-undergruppen. Kobicistats hemming av CYP3A-mediert metabolisme øker systemisk eksponering av CYP3A-substrater, som darunavir, hvor biotilgjengeligheten er begrenset og halveringstiden redusert på grunn av CYP3A-avhengig metabolisme.

Emtricitabin er en nukleosid revers transkriptasehemmer (NRTI) og en nukleosidanalogue av 2'-deoksytydin. Emtricitabin fosforyleres av cellulære enzymer og danner emtricitabintrifosfat. Emtricitabintrifosfat hemmer hiv-replikering ved inkorporering i viralt DNA via hiv-revers transkriptase (RT), som fører til DNA-kjedeterminering.

Tenofoviralafenamid er en nukleotid revers transkriptasehemmer (NtRTI) og fosfonoamidat-prolegemiddel av tenofovir (2'-deoksyadenosin monofosfatanalogue). Celler er permeable for tenofoviralafenamid, og grunnet økt plasmastabilitet og intracellulær aktivering ved hydrolyse via katepsin A, er tenofoviralafenamid mer effektivt enn disoproksil til å konsentrere tenofovir i perifere mononukleære blodceller (PBMCeller) (inkludert lymfocytter og andre målceller for hiv) og makrofager. Intracellulær tenofovir fosforyleres deretter til den farmakologisk aktive metabolitten tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat hemmer hiv-replikering ved inkorporering i viralt DNA via hiv-RT, som fører til DNA-kjedeterminering.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Darunavir, emtricitabin og tenofoviralafenamid viste additiv til synergistisk antiviral aktivitet i kombinasjonsstudier med to legemidler i cellekultur.

Darunavir viser aktivitet mot laboratoriestammer og kliniske isolater av hiv-1 og laboratoriestammer av hiv-2 i akutt infiserte T-cellelinjer, humane PBMCeller og humane monocytter/makrofager med median EC_{50} -verdier fra 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir viser antiviral aktivitet *in vitro* mot et bredt panel av hiv-1 gruppe M (A, B, C, D, E, F, G) og gruppe O primærisolater med EC_{50} -verdier fra < 0,1 til 4,3 nM. Disse EC_{50} -verdiene er godt under konsentrasjonsområdet for 50 % cellulær toksisitet fra 87 μM til > 100 μM .

Kobicistat har ingen påviselig antiviral aktivitet overfor hiv-1 og motvirker ikke den antivirale effekten av darunavir, emtricitabin eller tenofovir.

Den antivirale aktiviteten til emtricitabin i laboratorie- og kliniske isolater av hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjen og PBMCeller. EC_{50} -verdiene for emtricitabin varierte fra 0,0013 til 0,64 μM . Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot hiv-1-subtypene A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} -verdier varierte fra 0,007 til 0,075 μM) og stammespesifikk aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -verdier varierte fra 0,007 til 1,5 μM).

Den antivirale aktiviteten til tenofoviralafenamid i laboratorie- og kliniske isolater av hiv-1-subtype B ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, PBMCeller, primære monocytter/makrofager og

CD4+-T-lymfocytter. EC₅₀-verdiene for tenofoviralafenamid varierte fra 2,0 til 14,7 nM. Tenofoviralafenamid viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot alle hiv-1-grupper (M, N og O), inkludert subtypene A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-verdier varierte fra 0,10 til 12,0 nM) og viste stammespesifikk aktivitet mot hiv-2 (EC₅₀-verdier varierte fra 0,91 til 2,63 nM).

Resistens

In vitro-seleksjon av darunavirresistent virus fra villtype hiv-1 var langvarig (> 3 år). De selekterte virusene kunne ikke vokse i nærvær av darunavirkonsentrasjoner over 400 nM. Virus selektert under disse forholdene og som viste nedsatt følsomhet overfor darunavir (23 til 50 ganger) hadde 2 til 4 aminosyresubstitusjoner i proteasegenet. Nedsatt følsomhet overfor darunavir hos virusene som fremkom i seleksjonsforsøket kunne ikke forklares av utvikling av disse proteasemutasjonene.

In vivo darunavirresistensrelaterte mutasjoner (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V og L89V) i hiv-1 protease er hentet fra kliniske studiedata fra ART-erfarne pasienter, hvorav alle var proteasehemmererfarne.

Redusert følsomhet overfor emtricitabin er forbundet med M184V/I-mutasjoner i hiv-1-RT.

Hiv-1-isolater med redusert følsomhet overfor tenofoviralafenamid uttrykker en K65R-mutasjon i hiv-1-RT. I tillegg er en forbigående K70E-mutasjon i hiv-1-RT observert. Hiv-1-isolater med K65R-mutasjonen har lavgradig redusert følsomhet for abakavir, emtricitabin, tenofovir og lamivudin.

Resistensutvikling hos hiv-1-infiserte, behandlingsnaive og virologisk suppresserte pasienter

I løpet av 96 ukers behandling i fase 3-studiene TMC114FD2HTX3001 (AMBER) hos behandlingsnaive pasienter og TMC114IFD3013 (EMERALD) hos virologisk suppresserte behandlingserfarne pasienter, ble det foretatt resistenstesting av prøver fra pasienter som fikk protokolldefinert virologisk svikt (PDVF) og hadde hiv-1 RNA $\geq$ 400 kopier/ml ved svikt eller på et senere tidspunkt. Resistensutvikling i Symtuzagruppene er vist i tabell 4. Ingen DRV-, primær PI- eller TDF/TAF-resistensrelaterte mutasjoner ble observert.

Tabell 4: Resistensutvikling i AMBER- og EMERALD-studiene (uke 96)

Studie	Behandlings-gruppe	Forsøks-personer, n	Forsøks-personer med PDVF, n (%)	Forsøks-personer med PDVF evaluert for resistens, n (%)	Forsøkspersoner med $\geq$ 1 utviklet RAM, n (%)		
					Protease Primær PI/DRV	Revers transkriptase TDF/TAF	FTC
TMC114FD2HTX3001	Symtuza	362	15 (4,1)	9 (2,5)	0	0	1 (M184I/V) ^a
TMC114IFD3013	Symtuza	763	24 (3,1)	4 (0,5)	0	0	0
Totalt fase 3	Symtuza	1 125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a I uke 36 ble M184M/I/V observert, som ga resistens overfor FTC. Denne forsøkspersonen hadde en K103N-mutasjon ved screening, som indikerer overført NNRTI-resistens.

DRV = darunavir; FTC = emtricitabin; PDVF = protokolldefinert virologisk svikt; PI = proteasehemmer; RAM = resistensrelatert mutasjon; TDF = tenofovirdisoproksilfumarat; TAF = tenofoviralafenamid

Kryssresistens hos hiv-1-infiserte, behandlingsnaive og virologisk suppresserte pasienter

Emtricitabinresistent virus med M184M/I/V-mutasjon var kryssresistent mot lamivudin, men beholdt følsomhet overfor abakavir, stavudin, tenofovir og zidovudin.

Kliniske data

Hiv-1 behandlingsnaive pasienter

I den dobbelt-blinde fase 3-studien TMC114FD2HTX3001 (AMBER), ble behandlingsnaive pasienter randomisert til å få Symtuza (N = 362) eller en kombinasjon av fastdosekombinasjon av darunavir og kobicistat og fastdosekombinasjon av emtricitabin og tenofovirdisoproksilfumarat (F/TDF) (N = 363) én gang daglig. Virologisk respons ble definert som < 50 kopier/ml ved bruk av snapshot-metode (se tabell 5).

De 725 pasientene hadde en median alder på 34 år (18-71 år), 88,3 % var menn, 83,2 % var hvite, 11,1 % svarte og 1,5 % asiatiske. Gjennomsnittlig baseline hiv-1 RNA og median baseline CD4+-celletall i plasma var henholdsvis 4,48 log₁₀ kopier/ml (SD = 0,61) og 453 x 10⁶ celler/l (38 – 1 456 x 10⁶ celler/l).

Tabell 5: Virologiske resultater i AMBER i uke 48 og 96 (FDA snapshot)			
	Uke 48		Uke 96*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
Virologisk respons, %			
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	91,4 %	88,4 %	85,1 %
Behandlingsforskjell ^a	2,7 (95 % KI: -1,6; 7,1)		
Virologisk svikt^b	4,4 %	3,3 %	5,5 %
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml	2,5 %	2,5 %	1,7 %
Virologisk svikt som medførte seponering	0,3 %	0	1,4 % ^d
Seponert studielegemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml	1,7 %	0,8 %	2,5 %
Ingen virologiske data^c	4,1 %	8,3 %	9,4 %
Årsaker			
Avbrøt studien pga. bivirkning eller død	2,2 %	4,4 %	2,2 %
Seponert studielegemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	1,1 %	2,5 %	5,8 %
Manglende data i vinduet, men med i studien	0,8 %	1,4 %	1,4 %
Virologisk respons (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml; snapshot-analyse) av subgrupper, n/N (%)			
Alder			
< 50 år	299/326 (91,7 %)	293/331 (88,5 %)	276/326 (84,7 %)
≥ 50 år	32/36 (88,9 %)	28/32 (87,5 %)	32/36 (88,9 %)
Kjønn			
Mann	292/318 (91,8 %)	289/322 (89,8 %)	270/318 (84,9 %)
Kvinne	39/44 (88,6 %)	32/41 (78,0 %)	38/44 (86,4 %)
Rase			
Svart	34/40 (85,0 %)	34/40 (85,0 %)	28/40 (70,0 %)
Ikke-svart	281/305 (92,1 %)	275/309 (89,0 %)	266/305 (87,2 %)
Baseline virusmengde			
≤ 100 000 kopier/ml	278/303 (91,7 %)	265/293 (90,4 %)	260/303 (85,8 %)
> 100 000 kopier/ml	53/59 (89,8 %)	56/70 (80,0 %)	48/59 (81,4 %)
Baseline CD4+-celletall			
<200 celler/mm ³	16/22 (72,7 %)	25/29 (86,2 %)	16/22 (72,7 %)
≥200 celler/mm ³	315/340 (92,6 %)	296/334 (88,6 %)	292/340 (85,9 %)
CD4+-celletall, gjennomsnittlig endring fra baseline	188,7	173,8	228,8

- ^a Basert på stratumjustert MH-test hvor stratifiseringsfaktorer er hiv-1 RNA-nivå ($\leq 100\,000$ eller $> 100\,000$ kopier/ml) og CD4+-celletall (< 200 eller ≥ 200 celler/ μ l).
- ^b Inkluderte forsøkspersoner som hadde hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml i uke 48/96-vinduet; forsøkspersoner som seponerte tidlig grunnet mangel eller tap av effekt basert på utprøvers vurdering; forsøkspersoner som seponerte av andre grunner enn en bivirkning, død eller mangel eller tap av effekt og ved tidspunkt for seponering hadde hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml.
- ^c Uke 48-vindu: Dag 295 – dag 378; Uke 96-vindu: Dag 631 – dag 714
- ^d Fem forsøkspersoner ble tatt ut av studien av effektrelaterte årsaker basert på utprøvers vurdering (legens valg), hvorav 3 hadde siste hiv-1 RNA på behandling < 50 kopier/ml.
- * Ingen komparatordata tilgjengelige etter uke 48

Endringer i målinger av benmineraltetthet

I fase 3-studien TMC114FD2HTX3001 med behandlingsnaive pasienter var Symtuza forbundet med ingen eller mindre reduksjon i benmineraltetthet (BMD, bone mineral density) sammenlignet med DRV/COBI+F/TDF, målt ved DXA analyse av hofte (minste kvadraters gjennomsnittlig prosentendring på: 0,17 % vs -2,69 %, $p < 0,001$) og korsrygg (minste kvadraters gjennomsnittlig prosentendring på: -0,68 % vs -2,38 %, $p = 0,004$) etter 48 ukers behandling. Etter 96 ukers behandling med Symtuza var (95 % KI) prosentendring fra baseline i BMD i hofte- og korsryggregionen henholdsvis: -0,26 (-0,96; 0,45) % og -0,93 (-1,82; -0,05) %.

Endringer i målinger av nyrefunksjon

I studier med behandlingsnaive pasienter var Symtuza forbundet med lavere påvirkning på den estimerte glomerulære filtreringsraten med Cockcroft-Gault metoden sammenlignet med kontrollgruppe (DRV/COBI+F/TDF).

Hiv-1 behandlingserfarne pasienter

Fase 3-studien TMC114IFD3013 (EMERALD) evaluerte effekten av Symtuza hos virologisk supprimerte (hiv-1 RNA mindre enn 50 kopier/ml) hiv-1-infiserte pasienter. Pasientene var virologisk supprimerte i minst 2 måneder og hadde ikke mer enn én gang hatt en virusmengdeøkning til over 50 hiv-1 RNA-kopier/ml siste år før inklusjon. Pasienter kunne delta i studien hvis de tidligere hadde hatt svikt på et ARV-regime uten darunavir. Pasientene hadde aldri hatt virologisk svikt på et darunavirbasert regime, og dersom historiske genotyper var tilgjengelige, var det fravær av darunavir-RAMs. Pasientene stod på et stabilt ARV-regime (i minst 6 måneder) bestående av en forsterket proteasehemmer [enten darunavir én gang daglig eller atazanavir (begge forsterket med ritonavir eller kobicistat), eller lopinavir med ritonavir] kombinert med emtricitabin og TDF. De byttet til Symtuza (N = 763) eller fortsatte på sitt behandlingsregime (N = 378) (randomisert 2:1).

Pasientene hadde en median alder på 46 år (19-78 år), 82 % var menn, 75,5 % hvite, 20,9 % svarte og 2,3 % asiatiske. Median baseline CD4+-celletall var 628×10^6 celler/ mm^3 (111-1 921 $\times 10^6$ celler/ mm^3). Virologiske resultater i uke 48 og 96 i EMERALD-studien er vist i tabell 6.

Tabell 6: Virologiske resultater i EMERALD-studien i uke 48 og uke 96			
	Uke 48		Uke 96*
	Symtuza N = 763	bPI+F/TDF N = 378	Symtuza N = 763
Kumulativt protokolldefinert virologisk tilbakefall ^a , %			
Protokolldefinert tilbakefallsandel	2,5 %	2,1 %	3,1 %
(95 % KI) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Forskjell i proporsjoner	0,4 (95 % KI: -1,5; 2,2)		-
FDA snapshot-resultat			
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	94,9 %	93,7 %	90,7 %
Virologisk svikt ^c	0,8 %	0,5 %	1,2 %
Behandlingsforskjell ^d	0,3 (95 % KI: -0,7; 1,2)		
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml	0,5 %	0,5 %	0,7 % ^f
Virologisk svikt - som medførte seponering	0	0	0
Virologisk svikt - seponert av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml	0,3 %	0	0,5 %
Ingen virologiske data ^e	4,3 %	5,8 %	8,1 %
Årsaker			

Avbrøt studien pga. bivirkning eller død	1,4 %	1,1 %	2,4 %
Avbrøt studien av andre grunner	2,5 %	4,2 %	5,0 %
Manglende data i vinduet men med i studien	0,4 %	0,5 %	0,8 %
Kumulativt protokolldefinert virologisk tilbakefall etter subgruppe, %			
Alder			
< 50 år	13/507 (2,6 %)	7/252 (2,8 %)	18/507 (3,6 %)
≥ 50 år	6/256 (2,3 %)	1/126 (0,8 %)	6/256 (2,3 %)
Kjønn			
Mann	14/623 (2,2 %)	7/313 (2,2 %)	20/623 (3,2 %)
Kvinne	5/140 (3,6 %)	1/65 (1,5 %)	4/140 (2,9 %)
Rase			
Svart	6/155 (3,9 %)	1/82 (1,2 %)	7/155 (4,5 %)
Ikke-svart	13/597 (2,2 %)	7/293 (2,4 %)	17/597 (2,8 %)
Tidligere ARV-svikt			
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 påfølgende hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml, eller ved seponering eller i uke 48/96 uavhengig av årsak (én enkelt) hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml fra (og med) baseline

^b Tosidig Eksakt Clopper-Pearson 95 % KI

^c Inkluderte forsøkspersoner som hadde ≥ 50 kopier/ml i uke 48/96-vinduet; forsøkspersoner som seponerte tidlig grunnet mangel eller tap av effekt i henhold til utprøvers vurdering; forsøkspersoner som seponerte av andre grunner enn en bivirkning, død eller mangel eller tap av effekt og ved tidspunkt for seponering hadde hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml.

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

^e Uke 48-vindu: Dag 295 – dag 378; Uke 96-vindu: Dag 631 – dag 714

^f Følgende virusmengdeverdier ble observert for disse forsøkspersonene i uke 96: 54 kopier/ml, 78 kopier/ml, 111 kopier/ml, 152 kopier/ml og 210 kopier/ml.

* Ingen komparatordata tilgjengelige etter uke 48

Pediatrisk populasjon

Bruk av Symtuza hos ART-naive ungdom i alderen 12 år til < 18 år som veier minst 40 kg, støttes av to studier med hiv-1-infiserte pediatriske pasienter (TMC114-C230 og GS-US-292-0106). For mer informasjon, se preparatomtaler for darunavir og emtricitabin/tenofovirafenamid.

En åpne fase 2-studie (TMC114-C230) ble gjennomført for å evaluere farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av darunavir med lavdose ritonavir hos 12 ART-naive hiv-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 12 til under 18 år som veide minst 40 kg. Disse pasientene fikk darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Virologisk respons ble definert som en reduksjon i hiv-1 RNA virusmengde i plasma på minst 1,0 log₁₀ fra baseline (se tabell 7).

Tabell 7: Virologiske resultater hos ART-naive ungdom i uke 48 (TLOVR-algoritme)	
TMC114-C230	
Resultater i uke 48	Darunavir/ritonavir (N = 12)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	83.3 % (10)
CD4+ prosent median endring fra baseline	14
CD4+-celletall, gjennomsnittlig endring fra baseline ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ reduksjon fra baseline i virusmengde i plasma	100 %

^a Beregning basert på TLOVR-algoritmen.

^b Ikke fullført regnes som svikt: pasienter som seponerte prematurt regnes med en endring tilsvarende 0.

I studien GS-US-292-0106 ble effekt, sikkerhet og farmakokinetikk for emtricitabin og tenofovirafenamid evaluert i en ublind studie hvor 50 hiv-1-infiserte, behandlingsnaive ungdomer fikk emtricitabin og tenofovirafenamid (10 mg) gitt sammen med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose. Pasientene hadde en median alder på 15 år (12-17 år), 56 % var jenter, 12 % var asiatiske og 88 % var svarte. Ved baseline var median hiv-1 RNA i plasma 4,7 log₁₀ kopier/ml, median CD4+-celletall var 456 celler/mm³ (95-1 110) og median CD4+ % var 23 % (7-45 %). Totalt hadde 22 % baseline hiv-1 RNA > 100 000 kopier/ml i plasma. Etter 48 uker

hadde 92 % (46/50) oppnådd hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, tilsvarende responsandelen i studier med behandlingsnaive hiv-1-infiserte voksne. Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+-celletall i uke 48 var 224 celler/mm³. Det ble ikke påvist oppstått resistens overfor E/C/F/TAF (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid) fram til uke 48.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Symtuza i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av hiv-1-infeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Biotilgjengeligheten til alle komponentene i Symtuza var sammenlignbar med biotilgjengeligheten når darunavir 800 mg, kobicistat 150 mg og emtricitabin/tenofoviralfenamid 200/10 mg ble gitt sammen som separate formuleringer. Bioekvivalens ble fastslått etter administrering av enkeltdoser etter et måltid hos friske forsøkspersoner (N = 96).

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av en enkeltdose på 600 mg darunavir alene var ca. 37 %, som økte til ca. 82 % administrert sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig. Absolutt biotilgjengelighet fra emtricitabin 200 mg kapsel var 93 %.

Alle komponentene ble raskt absorbert etter oralt inntak av Symtuza hos friske forsøkspersoner. Maksimal plasmakonsentrasjon av darunavir, kobicistat, emtricitabin og tenofoviralfenamid ble oppnådd henholdsvis 4, 4, 2 og 1,5 timer etter dosering. Biotilgjengeligheten til komponentene i Symtuza ble ikke påvirket av å bli administrert oralt som en delt tablett sammenlignet med administrering som en tablett som ble svelget hel.

Eksponeringen av darunavir og kobicistat gitt som Symtuza var henholdsvis 30-45 % og 16-29 % lavere ved fastende sammenlignet med ikke-fastende tilstand. For emtricitabin var C_{max} 1,26 ganger høyere ved fastende tilstand, mens arealet under kurven (AUC) var sammenlignbar ved ikke-fastende og fastende tilstand. For tenofoviralfenamid var C_{max} 1,82 ganger høyere ved fastende tilstand, mens AUC var 20 % lavere til sammenlignbar ved fastende i forhold til ikke-fastende tilstand. Symtuza tabletter skal tas sammen med mat. Typen mat påvirker ikke eksponeringen av Symtuza.

Distribusjon

Darunavir

Ca. 95 % av darunavir er bundet til plasmaproteiner. Darunavir bindes hovedsakelig til surt α_1 -glykoprotein i plasma.

Etter intravenøs administrasjon var distribusjonsvolumet til darunavir alene $88,1 \pm 59,0$ l (gjennomsnitt $\pm$ SD), som økte til $131 \pm 49,9$ l (gjennomsnitt $\pm$ SD) administrert sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Kobicistat

97 % til 98 % av kobicistat er bundet til humane plasmaproteiner, og gjennomsnittlig forhold mellom konsentrasjonen i plasma og blod var ca. 2.

Emtricitabin

In vitro var binding av emtricitabin til humane plasmaproteiner < 4 % og uavhengig av konsentrasjon i området 0,02-200 μ g/ml. Ved maksimal plasmakonsentrasjon var gjennomsnittlig forhold mellom konsentrasjonen i plasma og blod ca. 1,0, og gjennomsnittlig forhold mellom konsentrasjonen i sæd og plasma var ca. 4,0.

Tenofoviralfenamid

In vitro var binding av tenofovir til humane plasmaproteiner < 0,7 % og er uavhengig av konsentrasjon i området 0,01-25 μ g/ml. *Ex vivo* binding av tenofoviralfenamid til humane plasmaproteiner i prøver tatt i kliniske studier var ca. 80 %.

Biotransformasjon

Darunavir

In vitro-eksperimenter med humane levermikrosomer (HLM) indikerer at darunavir hovedsakelig gjennomgår oksidativ metabolisme. Darunavir metaboliseres i stor grad av CYP-systemet i leveren og nesten utelukkende av isozym CYP3A4. En [¹⁴C]-darunavirstudie hos friske forsøkspersoner viste at mesteparten av radioaktiviteten i plasma etter en enkeltdose på 400/100 mg darunavir og ritonavir skyldtes den aktive modersubstansen. Minst 3 oksidative darunavirmetabolitter er identifisert hos mennesker, og alle viste aktivitet som var minst 10 ganger mindre enn darunavirs aktivitet mot villtype hiv.

Kobicistat

Kobicistat metaboliseres via CYP3A (hoved)- og CYP2D6 (i liten grad)-mediert oksidasjon og gjennomgår ikke glukuronidering. Etter oralt inntak av [¹⁴C]-kobicistat var 99 % av sirkulerende radioaktivitet i plasma uendret kobicistat. Lave nivåer av metabolitter observeres i urin og feces og bidrar ikke til kobicistats CYP3A-hemmende effekt.

Emtricitabin

In vitro-studier indikerer at emtricitabin ikke er en hemmer av CYP-enzymene hos mennesker. Etter administrering av [¹⁴C]-emtricitabin ble hele dosen gjenfunnet i urin (ca. 86 %) og feces (ca. 14 %). Tretten prosent av dosen ble gjenfunnet i urinen som tre antatte metabolitter. Biotransformasjon av emtricitabin omfatter oksidering av tiolgruppen med dannelselse av 3'-sulfoksiddiastereomerer (ca. 9 % av dosen) og konjugering med glukuronsyre med dannelselse av 2'-O-glukuronid (ca. 4 % av dosen). Ingen andre metabolitter kunne identifiseres.

Tenofoviralfenamid

Metabolisme er en viktig eliminasjonsvei for tenofoviralfenamid hos mennesker, og står for > 80 % av en oral dose. *In vitro*-studier har vist at tenofoviralfenamid metaboliseres til tenofovir (hovedmetabolitt) av katepsin A i PBMCeller (inkludert lymfocytter og andre målceller for hiv) og makrofager, og av karboksylesterase-1 i hepatocytter. *In vivo* hydrolyseres tenofoviralfenamid inne i cellene og danner tenofovir (hovedmetabolitt), som fosforyleres til den aktive metabolitten tenofovirdifosfat.

In vitro metaboliseres ikke tenofoviralfenamid av CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralfenamid metaboliseres minimalt av CYP3A4. Ved administrering samtidig med den moderate CYP3A-inducermarkøren efavirenz ble ikke eksponeringen for tenofoviralfenamid signifikant påvirket. Etter administrering av tenofoviralfenamid viste [¹⁴C]-radioaktivitet i plasma en tidsavhengig profil med tenofoviralfenamid som den dominerende substansen de første timene og urinsyre i den resterende perioden.

Eliminasjon

Darunavir

Etter en dose på 400/100 mg [¹⁴C]-darunavir og ritonavir, kunne ca. 79,5 % og 13,9 % av [¹⁴C]-darunavirdosen gjenfinnes i henholdsvis feces og urin. Uendret darunavir utgjorde ca. 41,2 % og 7,7 % av den administrerte dosen i henholdsvis feces og urin.

Intravenøs clearance av darunavir alene (150 mg) og gitt sammen med lavdose (100 mg) ritonavir var henholdsvis 32,8 l/time og 5,9 l/time. Median terminal plasmahalveringstid for darunavir etter inntak av Symtuza er 5,5 timer.

Kobicistat

Etter oralt inntak av [¹⁴C]-kobicistat ble 86 % og 8,2 % av dosen gjenfunnet i henholdsvis feces og urin. Median terminal plasmahalveringstid for kobicistat etter inntak av Symtuza er 3,6 timer.

Emtricitabin

Emtricitabin utskilles hovedsakelig via nyrene med komplett gjenfinning av dosen i urin (ca. 86 %) og feces (ca. 14 %). Tretten prosent av emtricitabindosen ble gjenfunnet i urinen som tre metabolitter.

Systemisk clearance av emtricitabin var gjennomsnittlig 307 ml/minutt. Etter oralt inntak av Symtuza er median terminal eliminasjonshalveringstid for emtricitabin ca. 17,2 timer.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid utskilles hovedsakelig etter metabolisering til tenofovir. Median terminal eliminasjonshalveringstid for tenofoviralfenamid var 0,3 timer administrert som Symtuza. Tenofovir elimineres fra kroppen via nyrene ved både glomerulusfiltrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Tenofovir har en median plasmahalveringstid på ca. 32 timer. Nyreutskillelse av intakt tenofoviralfenamid er en mindre viktig eliminasjonsvei hvor mindre enn 1 % av dosen elimineres i urin. Den farmakologisk aktive metabolitten, tenofovirdifosfat, har en halveringstid på 150-180 timer i PBM Cer.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til Symtuza har ikke blitt undersøkt hos pediatriske pasienter. Det finnes imidlertid farmakokinetiske data for de forskjellige komponentene i Symtuza, som indikerer at doser på 800 mg darunavir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin og 10 mg tenofoviralfenamid gir tilsvarende eksponeringer hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre, som veier minst 40 kg.

Eldre

Begrenset farmakokinetisk informasjon er tilgjengelig hos eldre (alder ≥ 65 år) for Symtuza så vel som dets enkeltkomponenter.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av hiv-infiserte pasienter viste at darunavirs farmakokinetikk varierer lite i aldersintervallet (18 til 75 år) vurdert hos hiv-infiserte pasienter (N = 12, alder ≥ 65 år) (se pkt. 4.4).

Det er ikke påvist klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller som følge av alder for kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid i aldersgruppen ≤ 65 år.

Kjønn

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste litt høyere darunavireksponering (16,8 %) hos hiv-1-infiserte kvinner enn menn. Denne forskjellen er ikke klinisk relevant.

Det er ikke påvist klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller som følge av kjønn for kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid.

Nedsatt nyrefunksjon

Symtuza har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det finnes farmakokinetikkdata for (enkel)komponentene i Symtuza.

Darunavir

Massebalansestudier med [^{14}C]-darunavir med ritonavir viste at ca. 7,7 % av den administrerte darunavirdosen skilles ut uendret i urin.

Til tross for at darunavir ikke er undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, viste populasjonsfarmakokinetiske analyser at darunavirs farmakokinetikk ikke ble nevneverdig påvirket hos hiv-infiserte pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR_{CG} 30-60 ml/minutt, N = 20) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kobicistat

En studie av farmakokinetikken til kobicistat ble foretatt hos forsøkspersoner uten hiv-1-infeksjon med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR_{CG} under 30 ml/minutt). Det ble ikke observert noen signifikant forskjell i kobicistats farmakokinetikk mellom forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og friske forsøkspersoner, i samsvar med lav nyreclearance av kobicistat.

Emtricitabin

Gjennomsnittlig systemisk emtricitabineksponering var høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($eGFR_{CG} < 30$ ml/minutt) ($33,7 \mu g \cdot t/ml$) enn hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon ($11,8 \mu g \cdot t/ml$).

Tenofoviralfenamid

Det er ikke påvist klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller for tenofoviralfenamid, eller tenofovir, mellom friske forsøkspersoner og pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($eGFR_{CG} > 15$ men < 30 ml/minutt) i studier av tenofoviralfenamid. Det finnes ingen farmakokinetikkdata for tenofoviralfenamid hos pasienter med $eGFR_{CG} < 15$ ml/minutt.

Nedsatt leverfunksjon

Symtuza har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det finnes farmakokinetikkdata for (enkelt)komponentene i Symtuza.

Darunavir

Darunavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. I en studie med gjentatt dosering av darunavir/ritonavir (600/100 mg) to ganger daglig, ble det vist at total plasmakonsentrasjon av darunavir hos personer med mild (Child-Pugh Class A, N=8) og moderat (Child-Pugh Class B, N=8) nedsatt leverfunksjon var sammenlignbar med plasmakonsentrasjonen hos friske forsøkspersoner. Konsentrasjonen av ubundet darunavir var imidlertid henholdsvis ca. 55 % (Child-Pugh Class A) og 100 % (Child-Pugh Class B) høyere. Den kliniske betydningen av denne økningen er ukjent. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på darunavirs farmakokinetikk er ikke undersøkt (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Kobicistat

Kobicistat metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. En studie av kobicistats farmakokinetikk ble utført hos forsøkspersoner uten hiv-1-infeksjon med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class B). Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i kobicistats farmakokinetikk mellom forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon og friske forsøkspersoner. Effekt av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C) på farmakokinetikken til kobicistat har ikke blitt undersøkt.

Emtricitabin

Farmakokinetikken til emtricitabin har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men emtricitabin metaboliseres ikke signifikant av leverenzymmer, så effekten av leverfunksjon burde være begrenset.

Tenofoviralfenamid

Det er ikke påvist klinisk relevante endringer i tenofovirs farmakokinetikk hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Effekt av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C) på farmakokinetikken til tenofoviralfenamid har ikke blitt undersøkt.

Samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon

Farmakokinetikkdata fra de kliniske studiene var ikke tilstrekkelige til å fastslå effekt av hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon på farmakokinetikken til darunavir, kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid (se pkt. 4.4 og 4.8).

Graviditet og postpartum

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig under graviditet medfører lav darunavireksponering (se tabell 8). Hos kvinner som fikk darunavir/kobicistat under graviditetens andre trimester, var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total darunavir C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 49 %, 56 % og 92 % lavere sammenlignet med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var verdiene for total darunavir C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 37 %, 50 % og 89 % lavere sammenlignet med postpartum. Ubundet fraksjon var også betydelig redusert, inkludert ca. 90 % reduksjon av C_{min} -nivået. Hovedårsaken til disse lave eksponeringene er en kraftig reduksjon i kobicistateksponeringen som følge av graviditetsrelatert enzyminduksjon (se nedenfor).

Tabell 8

Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, under graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum			
Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt ± SD)	Graviditetens andre trimester (n=7)	Graviditetens tredje trimester (n=6)	Postpartum (6-12 uker) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC_{24h} , ng.time/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

Kobicistateksponeringen var lavere under graviditet, noe som kan medføre suboptimal forsterking av darunavir. Under graviditetens andre trimester var kobicistat C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 50 %, 63 % og 83 % lavere sammenlignet med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var kobicistat C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 27 %, 49 % og 83 % lavere sammenlignet med postpartum.

Det foreligger ingen farmakokinetikkdata for emtricitabin og tenofoviralfenamid under graviditet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Darunavir

Prekliniske data for darunavir indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. Darunavir har ingen effekt på fertilitet eller tidlig embryoutvikling og viser ingen teratogenitet ved eksponeringsnivåer under de ved anbefalt klinisk dose hos mennesker.

Hos juvenile rotter som fikk darunavir inntil dag 23-26 (tilsvarende under 2 års alder hos mennesker), ble det observert økt mortalitet med kramper hos enkelte dyr. Disse funnene kunne tilskrives umodne leverenzymmer og blod-hjernebarriere. På grunn av usikkerhet rundt utviklingen av blod-hjernebarrieren og leverenzymmer hos mennesker, bør ikke Symtuza brukes hos pediatriske pasienter under 3 år.

Kobicistat

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Det ble ikke observert teratogene effekter i studier av utviklingstoksitet hos rotter og kaniner. Hos rotter forekom bendannelsesforandringer i ryggsoyle og brystben hos fostre ved en dose som ga signifikant maternell toksisitet.

Ex vivo kaninstudier og *in vivo* hundestudier indikerer at kobicistat har et lite potensial for QT-forlengelse, og kan forlenge PR-tiden litt og redusere venstre ventrikkels funksjon ved en gjennomsnittlig konsentrasjon som er minst 10 ganger høyere enn eksponeringen hos mennesker ved den anbefalte døgndosen på 150 mg.

En langtidsstudie av karsinogenitet hos rotter viste karsinogenitet av kobicistat spesifikk for denne arten, som ikke antas å ha noen relevans for mennesker. En langtidsstudie av karsinogenitet hos mus viste ikke karsinogenitet.

Emtricitabin

Prekliniske data for emtricitabin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Emtricitabin har vist lav karsinogenitet hos mus og rotter.

Tenofoviralafenamid

Prekliniske studier av tenofoviralafenamid hos rotter og hunder indikerer at skjelett og nyrer er de primære målorganene for toksisitet. Skjelettoksisitet ble sett som redusert benmineralitet hos rotter og hunder ved tenofovireksponeringer minst fire ganger høyere enn forventet etter administrering av Symtuza. Det var en minimal histiocytinfiltrering i øyet hos hunder ved eksponering for tenofoviralafenamid og tenofovir henholdsvis ca. 15 og 40 ganger høyere enn forventet etter administrering av Symtuza.

Tenofoviralafenamid var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksisitetsanalyser.

Da tenofovireksponeringen hos rotter og mus var lavere etter administrering av tenofoviralafenamid sammenlignet med tenofovirdisoproksil, ble det utført karsinogenitetsstudier samt en peri-postnatal studie hos rotter kun med tenofovirdisoproksil. Ingen spesiell fare for mennesker ble funnet i konvensjonelle studier av karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotter og kaniner viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Tenofovirdisoproksil reduserte imidlertid overlevelsesindeksen og vekten til avkom i en peri-postnatal toksisitetsstudie ved maternelltoksiske doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Silika, kolloidal vannfri

Tablettdrasjering

Makrogol 4 000

Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert

Talkum

Titandioksid (E 171)

Jernoksid gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter første åpning: 6 uker

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen med tørremidlet i boksen for å beskytte tablettene mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Tabletter kan oppbevares utenfor originalpakningen i opp til 7 dager og skal deretter kastes hvis ubrukt. Tabletter oppbevart utenfor originalpakningen skal ikke legges tilbake i beholderen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit, høytetthetspolyetylen (HDPE)-boks med silikagel tørremiddel (i en separat pose eller beholder) med barnesikret polypropylen (PP)-kork med induksjonsforsegling.

1 boks inneholder 30 tabletter.

Pakningsstørrelser med én boks eller tre bokser per eske.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1225/001 – 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1225/002 – 90 filmdrasjerte tabletter (3 x 30)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. september 2017
Dato for siste fornyelse: 24. mai 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 800 mg darunavir (som etanolat), 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin og 10 mg tenofoviralfenamid (som fumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter (3 bokser inneholdende 30 tabletter hver)

Boksene skal ikke distribueres enkeltvis.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Skal brukes innen 6 uker etter at boksen er åpnet.

Åpnet dato: _____

Kastes dato: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Oppbevaring utenfor originalpakningen er tillatt i opp til 7 dager.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1225/001 – 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1225/002 – 90 filmdrasjerte tabletter (3 x 30)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

symtuza

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT FOR BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletter
darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 800 mg darunavir (som etanolat), 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin og 10 mg tenofoviralfenamid (som fumarat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter
90 filmdrasjerte tabletter (3 bokser inneholdende 30 tabletter hver)
Boksene skal ikke distribueres enkeltvis.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket. Oppbevaring utenfor originalpakningen er tillatt i opp til 7 dager.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/17/1225/001 – 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1225/002 – 90 filmdrasjerte tabletter (3 x 30)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Symtuza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Symtuza
3. Hvordan du bruker Symtuza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Symtuza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Symtuza er og hva det brukes mot

Symtuza er et antiretroviralt legemiddel som brukes til behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus 1 (hiv-1). Det brukes til voksne og ungdom fra 12 års alder som veier minst 40 kg. Symtuza inneholder fire virkestoffer:

- darunavir, en hiv-medisin som kalles en proteasehemmer
- kobicistat, en forsterker for darunavir
- emtricitabin, en hiv-medisin som kalles en nukleosid revers transkriptasehemmer
- tenofoviralfenamid, en hiv-medisin som kalles en nukleotid revers transkriptasehemmer

Symtuza reduserer hiv-1 i kroppen din og vil forbedre immunsystemet ditt (kroppens naturlige forsvar) og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-infeksjon utvikler seg, men Symtuza kurerer ikke hiv-infeksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Symtuza

Bruk ikke Symtuza

- dersom du er **allergisk** (overfølsom) overfor darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Snakk med legen, hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta ytterligere prøver.

Snakk med legen om **alle** legemidler du tar, inkludert legemidler som inntas via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden.

Bruk ikke Symtuza sammen med noen av de følgende legemidlene

Hvis du bruker noen av disse, snakk med legen angående bytte til et annet legemiddel.

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
<i>Alfuzosin</i>	til behandling av forstørret prostata
<i>Amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin</i>	til behandling av visse hjertelidelser (f.eks. unormal hjerterytme)

<i>Karbamazepin, fenobarbital og fenytoin</i>	til forebygging av krampeanfall
<i>Kolkisin</i> (dersom du har nyre-/leverproblemer)	til behandling av urinsyregikt
<i>Kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir</i>	legemiddel mot hiv
<i>Rifampicin</i>	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
<i>Pimozid, lurasidon, kvetiapin eller sertindol</i>	til behandling av sinnslidelser
<i>Ergotalkaloider som ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin og metylergonovin</i>	til behandling av migrenehodepine
<i>Johannesurt (Hypericum perforatum)</i>	et naturpreparat som brukes mot depresjon
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	til behandling av hepatitt C-infeksjon
<i>Lovastatin, simvastatin og lomitapid</i>	til å senke kolesterolnivået
<i>Triazolam eller midazolam</i> (tatt gjennom munnen)	for å få sove og/eller dempe angst
<i>Sildenafil</i>	til behandling av en hjerte- og lungesykdom med høyt blodtrykk i lungekretsløpet. Det finnes annen bruk av sildenafil. Se avsnittet "Andre legemidler og Symtuza".
<i>Avanafil</i>	til behandling av impotens
<i>Tikagrelor</i>	for å hindre at blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
<i>Naloksegol</i>	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
<i>Dapoksetin</i>	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
<i>Domperidon</i>	til behandling av kvalme og oppkast

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Symtuza.

Personer som tar Symtuza, kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

Personer som tar Symtuza, kan få hudutslett. I sjeldne tilfeller kan et utslett bli alvorlig eller potensielt livstruende. Kontakt lege dersom du får utslett.

Det er en mulighet for at du kan oppleve nyreproblemer når du tar Symtuza i lengre tid.

Snakk med lege før du bruker Symtuza. Informer legen umiddelbart hvis noe av dette er aktuelt for deg.

- hvis du har hatt **leverproblemer**, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon. Legen må vurdere hvor alvorlige leversykdommen er før det avgjøres om du kan ta Symtuza.
- hvis du har **hepatitt B**-infeksjon, kan leverproblemene forverres etter at du har sluttet med Symtuza. Det er viktig at du ikke slutter å ta Symtuza uten å snakke med legen først.
- hvis du har hatt **nyresykdom**, eller hvis prøver har vist **problemer med nyrene**, før eller under behandling. Før du starter behandlingen og under behandlingen med Symtuza, kan legen bestille flere blodprøver for å overvåke funksjonen til nyrene dine. Legen må vurdere om Symtuza er riktig legemiddel for deg.
- hvis du har **diabetes**. Symtuza kan øke sukkernivået i blodet.
- hvis du merker **symptomer på infeksjon** (f.eks. hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere uvanlige infeksjoner på grunn av et svekket immunsystem (opportunistiske infeksjoner), kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter at du har begynt med hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons som gjør kroppen i bedre stand til å kjempe mot infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.

- hvis du merker symptomer som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, informer legen umiddelbart. I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan **autoimmune sykdommer** (hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner til behandling av din hiv-infeksjon, som følge av en forbedring i kroppens immunrespons. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart.
- hvis du har **hemofili**. Symtuza kan øke risikoen for blødning.
- hvis du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes f.eks til behandling av visse infeksjoner).
- hvis du merker **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar legemidler mot hiv kan utvikle en skjelettsykdom kalt osteonekrose (skjelettskade grunnet manglende blodtilførsel). Dette kan være mer sannsynlig ved langtidsbehandling av hiv, mer alvorlig skadet immunsystem, overvekt, eller bruk av alkohol eller legemidler som kalles kortikosteroider. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer legen hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre

Symtuza har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Snakk med legen din om du kan bruke Symtuza hvis du er i denne aldersgruppen.

Barn og ungdom

Symtuza er ikke til bruk hos barn under 12 år, eller som veier mindre enn 40 kg, da det ikke er undersøkt hos barn under 12 år.

Andre legemidler og Symtuza

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med Symtuza. Disse er nevnt under overskriften **"Bruk ikke Symtuza sammen med noen av de følgende legemidlene"**.

Symtuza må ikke brukes sammen med andre antivirale legemidler som inneholder en forsterker eller andre antivirale legemidler som krever forsterkning. I noen tilfeller kan det være nødvendig å endre dosen av andre legemidler. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Du skal heller ikke ta Symtuza sammen med legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil (f.eks. som fumarat, fosfat eller suksinat), lamivudin eller adefovirdipivoksil, eller legemidler som krever forsterkning med ritonavir eller kobicistat.

Effekten av Symtuza kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:

- *Bosentan* (til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Deksametason* (til injeksjon) (kortikosteroid)
- *Rifapentin, rifabutin* (til behandling av bakterieinfeksjoner)
- *Okskarbazepin* (for å forebygge krampeanfall).

Effekten av andre legemidler kan påvirkes dersom du tar Symtuza, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, felodipin, flekainid, meksiletin, nikardipin, nifedipin, propafenon, lidokain, verapamil* (mot hjertesykdom) fordi effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
- *Bosentan* (til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet).
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidoogrel* (for å redusere blodlevring) fordi effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan påvirkes.
- *Klonazepam* (for å forebygge krampeanfall).
- *Østrogen-basert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi*. Symtuza kan redusere effekten av disse. Ved bruk til prevensjon anbefales ikke-hormonell prevensjon.

- *Etinyløstradiol/drospirenon*. Symtuza kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av drospirenon.
- *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, inflammatoriske tarmsykdommer, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom du ikke kan bruke andre legemidler skal disse midlene kun brukes etter en medisinsk vurdering og under tett oppfølging av legen din, for å følge med på om du får bivirkninger av kortikosteroider.
- *Buprenorfin/nalokson, metadon* (legemidler til behandling av opioidavhengighet)
- *Salmeterol* (legemiddel til behandling av astma)
- *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler til behandling av malaria)
- *Dasatinib, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (legemidler til behandling av kreft)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom med høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (til behandling av hepatitt C-virusinfeksjon)
- *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)
- *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling av urinveislidelser).

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosen av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller effekt av disse eller av Symtuza kan påvirkes når de kombineres. Fortell legen din om du tar:

- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterkt og korttidsvirkende smertestillende injeksjonsmedisin som brukes ved operasjoner)
- *Karvedilol, metoprolol, timolol* (til behandling av hjertesykdom)
- *Digoksin* (til behandling av visse hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Klotrimazol, flukonazol, isavukonazol, itraconazol, posakonazol* (til behandling av soppinfeksjoner). *Vorikonazol* skal kun brukes etter medisinsk vurdering.
- *Atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (til å senke kolesterolnivået). Risikoen for muskelskade kan være økt. Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best i din situasjon.
- *Rifabutin* (mot bakterieinfeksjoner)
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (til behandling av depresjon og angst)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (legemidler mot sinnslidelser)
- *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til demping av immunsystemet) fordi effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan øke.
- *Kolkisin* (til behandling av urinsyregikt). Dersom du har nyre- og/eller leverproblemer, se avsnittet **"Bruk ikke Symtuza sammen med noen av de følgende legemidlene"**.
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam* brukt som injeksjon (legemidler til behandling av søvnvansker eller angst)
- *Metformin* (til behandling av type 2-diabetes).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om **alle** legemidler du tar.

Graviditet og amming

Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Gravide kvinner bør ikke bruke Symtuza.

Kvinner bør ikke amme hvis de får Symtuza, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner

Symtuza kan gi svimmelhet. Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt Symtuza.

Symtuza inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Symtuza

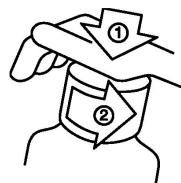
Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom fra 12 års alder, som veier minst 40 kg, er én tablett hver dag sammen med mat.

Du må ta Symtuza hver dag og alltid sammen **med mat**. Du må spise et måltid eller et mellommåltid innen 30 minutter før du tar Symtuza. Type mat er ikke viktig.

- Tabletten skal ikke knuses, men svelges hel. Tabletten kan tas med væske som vann, melk eller ernæringsdrikk. Ta Symtuza omtrent til samme tid hver dag.

Fjerning av den barnesikre korken



Plastboksen har en barnesikret kork og skal åpnes som følger:

- Press skrukorken av plast ned samtidig som den vris mot klokken.
- Fjern den løse korken.

Dersom du tar for mye av Symtuza

Kontakt legen din eller nærmeste akuttmottak umiddelbart for å få råd. Ta med deg tablettboksen så du kan vise hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Symtuza

Det er viktig å ikke glemme en dose med Symtuza.

Dersom du har glemt en dose:

- **Hvis du oppdager det innen 12 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Symtuza, må du ta tabletten umiddelbart sammen med mat. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- **Hvis du oppdager det 12 timer eller mer** etter tidspunktet du vanligvis tar Symtuza, skal du ikke ta den glemte dosen og ta neste dose med mat til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Hvis du kaster opp innen 1 time etter inntak av legemidlet, skal du ta en ny dose med Symtuza sammen med mat så snart som mulig. Hvis du kaster opp senere enn 1 time etter inntak av legemidlet, trenger du ikke ta en ny dose med Symtuza før neste faste planlagte tidspunkt.

Kontakt legen hvis du er usikker på hva du skal gjøre hvis du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandling med Symtuza uten å snakke med legen din først

Legemidler mot hiv kan gjøre at du føler deg bedre. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å ta Symtuza. Snakk med legen din først.

Når du begynner å få lite igjen av Symtuza, få tak i mer fra legen din eller apoteket. Dette er svært viktig fordi mengden av virus kan begynne å øke dersom behandlingen med legemidlet avbrytes, selv for en kort tid. Sykdommen kan deretter bli vanskeligere å behandle.

Dersom du har både hiv-infeksjon og hepatitt B, er det svært viktig at du ikke slutter å ta Symtuza uten å snakke med legen først. Det kan være nødvendig å ta blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling med Symtuza. Hos noen pasienter med fremskreden leversykdom eller -cirrhose, kan avbrudd av behandling medføre forverring av hepatitt, som kan være livstruende.

Informér legen umiddelbart om nye eller uvanlig symptomer etter at du har avsluttet behandlingen, særlig symptomer du forbinder med hepatitt B-infeksjon.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér legen din dersom du får noen av følgende bivirkninger.

Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med Symtuza. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, vil legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å få leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan omfatte at huden eller det hvite i øynene blir gul, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett kan ramme flere enn 1 av 10 pasienter som får Symtuza. Selv om de fleste utslett er milde og forsvinner etter en stund når behandlingen fortsettes, kan utslett av og til være alvorlige eller muligens livstruende. Det er viktig at du snakker med legen din hvis du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av Symtuza må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger, sett hos inntil 1 av 10 pasienter, var diabetes, økt fettinnhold i blodet og symptomer på infeksjon. Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) er rapportert hos inntil 1 av 100 pasienter.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- diaré
- utslett

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- lavt antall røde blodlegemer (anemi)
- allergiske reaksjoner som elveblest (urtikaria), kløe
- redusert matlyst (anoreksi)
- unormale drømmer
- oppkast, smerter eller hevelser i magen, fordøyelsesbesvær, oppblåsthet (luft i magen)
- unormale blodprøvesvar, som visse prøver for nyrefunksjonen. Legen din forklarer deg dette.
- svimmelhet
- leddsmerter
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakhet
- svakhet
- tretthet (fatigue)
- kvalme

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne)

- symptomer på infeksjon eller på autoimmune sykdommer (immunrekonstitusjonsinflammasjonssyndrom)
- forstørrede bryster
- osteonekrose (skjelettskade grunnet manglende blodtilførsel)
- unormale blodprøvesvar, som visse prøver for bukspyttkjertelfunksjonen. Legen din forklarer deg dette.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1 000 personer)

- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, tretthet, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- alvorlig utslett med blemmer og hudavskalling, særlig rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (Stevens-Johnsons syndrom)
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Bivirkninger med ukjent forekomst: et utslett kan bli alvorlig og eventuelt livstruende:

- utslett med blemmer og hudavskalling på store deler av kroppen
- rødt utslett dekket med små pussfylte klumper, som kan spres over hele kroppen, noen ganger med feber

Noen bivirkninger er typiske for legemidler mot hiv tilsvarende Symtuza. Disse er:

- økt blodsukker og forverret diabetes
- muskelsmerter, ømhet eller svakhet. I sjeldne tilfeller kan disse muskelforstyrrelsene være alvorlige
- immunrekonstitusjonsinflammasjonssyndrom. Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon (AIDS) og tidligere opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner på grunn av et svekket immunsystem), kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt hiv-behandling, inkludert Symtuza. I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner til behandling av din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart.

Informér legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Under hiv-behandling kan det oppstå en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Dette er delvis knyttet til forbedret helsetilstand og livsstil, og for blodlipider i noen tilfeller til hiv-medisiner. Legen din vil ta prøver for slike endringer.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Symtuza

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Skal brukes innen 6 uker etter at boksen er åpnet.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Hold boksen tett lukket.** Tabletter kan oppbevares utenfor originalpakningen i opp til 7 dager og skal deretter kastes hvis ubrukt. Tabletter oppbevart utenfor originalpakningen skal ikke legges tilbake i beholderen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Symtuza

Virkestoffer er darunavir, kobicistat, emtricitabin og tenofoviralfenamid. 1 filmdrasjert tablett (tablett) inneholder 800 mg darunavir (som etanolat), 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin og 10 mg tenofoviralfenamid (som fumarat).

Andre innholdsstoffer er

Tablettkjerne:

Tablettkjernen inneholder krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose og kolloidalt silikondioksid (se avsnitt 2 "Symtuza inneholder natrium").

Filmdrasjering:

Filmdrasjeringen inneholder polyetyleneglykol (makrogol), polyvinylalkohol (delvis hydrolysert), talkum, titandioksid (E 171) og gult jernoksid (E 172).

Hvordan Symtuza ser ut og innholdet i pakningen

Gul til gulbrun kapselformet, filmdrasjert tablett med "8121" på den ene siden og "JG" på den andre siden.

Symtuza leveres i bokser med 30 tabletter (med silikagel tørremiddel som skal oppbevares i boksen for å beskytte tablettene). Silikagel tørremidlet ligger i en separat pose eller beholder og skal ikke svelges.

Symtuza tabletter er tilgjengelige i pakninger inneholdende én boks eller tre bokser per eske. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.