

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### Annostus

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

#### *Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa*

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

#### *Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet potilaat*

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

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

#### *Ohjeet, jos annos unohtuu*

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

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

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät potilaat*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Symtuza-annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan Cockcroft-Gaultin kaavan mukainen glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR<sub>CG</sub>) on  $\geq 30$  ml/min.

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

Symtuza-hoito pitää keskeyttää, jos potilaan eGFR<sub>CG</sub> hidastuu hoidon aikana alle nopeuden 30 ml/min (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

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

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

### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

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

## Antotapa

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Antiretrovirushoitoa aiemmin saaneet potilaat

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

##### Raskaus

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

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

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

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

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

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

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

### Mitokondriovauriot

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

### Läkkäät potilaat

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

### Maksatoksisuus

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

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

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

### Munuaistoksisuus

Tenofoviiralafenamidia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä on myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoitu heikentynyttä munuaisten toimintaa, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta ja proksimaalinen tubulopatia. Munuaistoksisuuden mahdollisuutta, joka aiheutuu tenofoviiralafenamidin käyttöön liittyvästä pitkäkestoisesta altistumisesta pienille tenofoviiripitoisuuksille, ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3). On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden munuaisten toiminta arvioidaan ennen Symtuza-hoitoa tai hoitoa aloitettaessa ja että kaikkien potilaiden munuaisten toimintaa myös seurataan hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilaan munuaisten toiminta heikkenee kliinisesti merkittävästi tai ilmenee proksimaalisen tubulopatian merkkejä, Symtuza-hoidon lopettamista on harkittava.

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Potilaat, joilla on muita samanaikaisia sairauksia

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Hemofiliapotilaat*

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

### Vaikeat ihoreaktiot

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

### Sulfonamidiallergia

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

### Paino ja metaboliset parametrit

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

### Osteonekroosi

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

### Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (IRIS)

Antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla HIV-infektiopotilailla on raportoitu elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymää. Sellaisille HIV-potilaille, joilla on vaikea-asteinen immuunivaje antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehduksellinen reaktio oireettomia tai latenteja opportunistipatogeeneja kohtaan. Tämä reaktio voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai pahentaa aikaisempia oireita. Tällaisia oireita on todettu etenkin yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä näistä reaktioista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* (tunnettiin aiemmin nimellä *Pneumocystis carinii*) aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet pitää arvioida ja

tarvittaessa hoitaa. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää, on todettu myös *herpes simplex*- ja *herpes zoster* -infektioiden uudelleenaktivoitumista.

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

#### Opportunisti-infektiot

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

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

##### *Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö*

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Apuaineet

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

#### Darunaviiri ja kobisistaatti

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

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

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

Symtuza-valmisteen samanaikaisesta käytöstä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on CYP3A-isoentsyymien muodostama aktiivinen metaboliitti / muodostamia aktiivisia metaboliitteja, saattaa aiheutua tällais(t)en aktiivis(t)en metaboliit(t)i(e)n pienentynyt pitoisuus plasmassa ja siten mahdollisesti niiden terapeuttisen vaikutuksen häviäminen. Nämä yhteisvaikutukset kuvataan yhteisvaikutustaulukossa jäljempänä.

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

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

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

#### Emtrisitabiini

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

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

#### Tenofoviiralafenamidi

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

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

#### Yhteisvaikutustaulukko

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

<b>FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE-5) ESTÄJÄT</b>		
<p>Erektiohäiriöiden hoitoon</p> <p>Sildenafilifiili Tadalafilifiili Vardenafifiili</p> <p>Avanafifiili</p>	<p>Darunaviiriin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden PDE-5:n estäjien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Erektiohäiriöiden hoitoon käytettyjen PDE-5:n estäjien ja Syntuza-valmisteen samanaikaisessa käytössä pitää noudattaa varovaisuutta. Jos Syntuza-valmisteen käyttö samanaikaisesti sildenafilifiiliin, vardenafifiiliin tai tadalafilifiiliin kanssa on aiheellista, on suositeltavaa, että maksimiannos on enintään yksi 25 mg:n sildenafiliikerta-annos 48 tunnin kuluessa, yksi 2,5 mg:n vardenafiiikerta-annos 72 tunnin kuluessa tai yksi 10 mg:n tadalafiliikerta-annos 72 tunnin kuluessa.</p> <p>Avanafiiilin ja Syntuza-valmisteen yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Pulmonaalihypertension hoitoon</p> <p>Sildenafilifiili Tadalafilifiili</p>	<p>Darunaviiriin ja kobisistaatin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden PDE-5:n estäjien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Sildenafilifiilin turvallista ja tehokasta annosta pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti Syntuza-valmisteen kanssa ei ole varmistettu. Sildenafilifiiliin liittyvien haittavaikutusten (kuten näköhäiriöiden, hypotension, pitkittyneen erektion ja pyörtymisen) vaara saattaa olla suurentunut. Tämän vuoksi Syntuza-valmisteen ja sildenafilifiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, kun sildenafiliä käytetään pulmonaalihypertension hoitoon (ks. kohta 4.3).</p> <p>Tadalafilifiilin käyttöä pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti Syntuza-valmisteen kanssa ei suositella.</p>
<b>PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT</b>		
<p>Dekslansopratsoli Esomepratsoli Lansopratsoli Omepratsoli Pantopratsoli Rabepratsoli</p>	<p>Mekanismiin liittyviä yhteisvaikutuksia ei teoreettisen arvion perusteella oletettavasti esiinny.</p>	<p>Syntuza-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.</p>

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

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

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

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

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

#### Imetys

Emtrisitabiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyvätkö darunaviiri, kobisistaatti tai tenofoviiralafenamidi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että darunaviiri, kobisistaatti ja tenofoviiri erittyvät rintamaitoon. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa darunaviirin todettiin erittyvän maitoon, ja suuret annokset (1 000 mg/kg/vrk) aiheuttivat jälkeläisille toksisuutta.

Imeväisikäisillä mahdollisesti ilmenevien haittavaikutusten vuoksi Symtuza-valmistetta saavia naisia on kehoitettava olemaan imettämättä.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

#### Haittavaikutustaulukko

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

**Taulukko 2**

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

<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
melko harvinainen	gynekomastia <sup>a</sup>
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
yleinen	voimattomuus, väsymys
<i>Tutkimukset</i>	
yleinen	suurentunut veren kreatiniinipitoisuus

<sup>a</sup> Muita haittavaikutuksia, joita on havaittu vain darunaviiriin ja ritonaviiriin käytössä muissa tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen

<sup>§</sup> Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tunnistettu haittavaikutus. Tämän haittavaikutuksen esiintyvyys valmisteen markkinoille tulon jälkeen määriteltiin valmisteyhteenvedoa koskevan ohjeiston (2. tarkistettu versio, syyskuu 2009) mukaisesti ”kolmen säännöllä (Rule of 3)”.

### Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

#### *Ihottuma*

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

#### *Metaboliset parametrit*

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

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

### **Taulukko 3**

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

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

\* Vertailutietoja ei ole saatavissa viikon 48 jälkeen

#### *Luuston ja lihasten poikkeavuudet*

Kreatiinifosfokinaasiarvon nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvinaisissa tapauksissa myös rabdomyolyysia on raportoitu HIV-proteaasin estäjähoidon yhteydessä etenkin, jos samanaikaisesti on käytetty nukleosidisia käänteiskopioijaentsyymejä (NRTI-lääkkeitä).

#### *Osteonekroosi*

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

### *Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä*

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

### *Verenvuoto hemofiliapotilailla*

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

### *Arvioidun kreatiniinipuhdistuman väheneminen*

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

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

### Pediatriset potilaat

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

### Muut erityisryhmät

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

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

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### 4.9 Yliannostus

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

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

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

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

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

##### Vaikutusmekanismi

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

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

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

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

##### Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

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



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

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

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

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

### Resistenssi

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

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

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

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

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

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

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

Tutkimus	Hoitoryhmä	Tutkit- tavia, n	PDVF- tutkit- tavia, n (%)	PDVF- tutkit- tavia, n (%)	PDVF- tutkittavia, joilta resistenssi tutkittiin, n (%)	Tutkittavia, joilla ilmennyt $\geq 1$ RAM, n (%)	
						Proteasiin Ensisijainen proteasiin estäjä tai darunaviiri	Käänteiskopioija- entsyymi TDF- /TAF- hoito FTC-hoito
TMC114FD2HTX3001	Symtuza	362	15 (4,1)	9 (2,5)	0	0	1 (M184I/V) <sup>a</sup>
TMC114IFD3013	Symtuza	763	24 (3,1)	4 (0,5)	0	0	0
<b>Vaihe 3 yhteensä</b>	<b>Symtuza</b>	<b>1 125</b>	<b>39 (3,5)</b>	<b>13 (1,2)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,1)</b>

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

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

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

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

#### Kliiniset tiedot

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

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

Yhteensä 725 potilaan iän mediaani oli 34 vuotta (vaihteluväli 18–71), 88,3 % oli miehiä, 83,2 % valkoihaisia, 11,1 % mustaihaisia, 1,5 % aasialaisia. Lähtötilanteessa plasman HIV-1 RNA -pitoisuus oli keskimäärin 4,48 log<sub>10</sub> kopiota/ml (keskihajonta = 0,61) ja lähtötilanteen CD4+-solumäärän mediaani oli 453 x 10<sup>6</sup> solua/l (vaihteluväli 38–1 456 x 10<sup>6</sup> solua/l).

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

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

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

### Muutokset luuntiheysmittauksissa

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

### Muutokset munuaisten toiminnan mittauksissa

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

### HIV-1-infektioon aiemmin hoitoa saaneet potilaat

Vaiheen 3 tutkimuksessa TMC114FD3013 (EMERALD) arvioitiin Symtuza-hoidon tehoa HIV-1-infektiota sairastavilla potilailla, joilla oli virologinen suppressio (HIV-1 RNA -pitoisuus alle 50 kopiota/ml). Potilailla oli virologinen suppressio vähintään 2 kuukauden ajan ja heidän viruskuormansa oli yli 50 HIV-1 RNA -kopiota/ml enintään kerran tutkimukseen mukaan tuloa edeltävän vuoden aikana. Potilaat otettiin mukaan tutkimukseen, jos jokin muu antiretroviraalinen hoito kuin darunaviirihoito oli aiemmin epäonnistunut. Potilailla ei ollut aiemmin tapahtunut

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

Potilaiden iän mediaani oli 46 vuotta (vaihteluväli 19–78), 82 % oli miehiä, 75,5 % valkoihoisia, 20,9 % mustaihoisia ja 2,3 % aasialaisia. Lähtötilanteen CD4+-solumäärän mediaani oli  $628 \times 10^6$  solua/mm<sup>3</sup> (vaihteluväli 111–1 921  $\times 10^6$  solua/mm<sup>3</sup>). Tutkimuksen EMERALD viikkojen 48 ja 96 virologiset hoitotulokset esitetään taulukossa 6.

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

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

### Pediatriset potilaat

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

Avoim vaiheen 2 tutkimus (TMC114-C230) tehtiin darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin farmakokinetiikan, turvallisuuden, siedettävyyden ja tehon tutkimiseksi 12 antiretroviruslääkkeillä aiemmin hoitamattomalla HIV-1-infektiota sairastavalla pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 12 vuodesta alle 18 vuoteen ja painoivat vähintään 40 kg. Nämä potilaat saivat darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää 800/100 mg kerran vuorokaudessa yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Virologiseksi vasteeksi määriteltiin plasman HIV-1 RNA -viruskuorman väheneminen vähintään 1,0 log<sub>10</sub> lähtötilanteesta (ks. taulukko 7).

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

<sup>a</sup> Puuttuvat tiedot korvattu TLOVR-algoritmin mukaisesti.

<sup>b</sup> Tutkimuksen keskeyttäminen luetaan epäonnistumiseksi. Keskeyttäneille potilaille annettiin laskelmissa muutosarvoksi 0.

Tutkimuksessa GS-US-292-0106 emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin tehoa, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa tutkimuksessa, jossa 50 nuorta HIV-1-infektiopotilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, sai emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia (10 mg), jotka annettiin elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Potilaiden iän mediaani oli 15 vuotta (vaihteluväli 12–17), 56 % oli naisia, 12 % aasialaisia ja 88 % mustaihoisia. Lähtötilanteessa plasman HIV-1 RNA -pitoisuuden mediaani oli 4,7 log<sub>10</sub> kopiota/ml, CD4+-solumäärän mediaani oli 456 solua/mm<sup>3</sup> (vaihteluväli 95–1 110) ja CD4+-solujen prosentuaalisen osuuden mediaani oli 23 % (vaihteluväli 7–45 %). Kaikkiaan 22 %:lla potilaista plasman HIV-1 RNA -pitoisuus oli lähtötilanteessa > 100 000 kopiota/ml. 48 viikon kohdalla 92 % (46/50) saavutti HIV-1 RNA -pitoisuuden < 50 kopiota/ml, mikä vastasi vasteiden määrää tutkimuksissa, joihin osallistui aikuisia HIV-1-infektiopotilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa. CD4+-solumäärä oli suurentunut lähtötilanteesta viikolle 48 keskimäärin 224 solua/mm<sup>3</sup>. E/C/F/TAF-valmisteelle (elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi) ei todettu ilmaantuvan resistenssiä viikkoon 48 mennessä.

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

### Imeytyminen

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

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

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

### Jakautuminen

#### *Darunaviiri*

Darunaviiri sitoutuu plasman proteiineihin noin 95-prosenttisesti. Darunaviiri sitoutuu pääasiassa plasman happamaan  $\alpha_1$ -glykoproteiiniin.

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

#### *Kobisistaatti*

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

#### *Emtrisitabiini*

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

#### *Tenofoviiralafenamidi*

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

## Biotransformaatio

### *Darunaviiri*

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

### *Kobisistaatti*

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

### *Emtrisitabiini*

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

### *Tenofoviirialafenamidi*

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

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

## Eliminaatio

### *Darunaviiri*

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

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

### *Kobisistaatti*

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

### *Emtrisitabiini*

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

### *Tenofoviirialafenamidi*

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

### Erytisryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

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

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

#### *Sukupuoli*

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

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### Darunaviiri

[<sup>14</sup>C]-darunaviirilla ja ritonaviirilla tehdyn massatasetutkimuksen tulokset osoittivat, että noin 7,7 % darunaviiriannoksesta erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa.

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



### Kobisistaatti

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

### Emtrisitabiini

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

### Tenofoviiralafenamidi

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Darunaviiri

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

### Kobisistaatti

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

### Emtrisitabiini

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

### Tenofoviiralafenamidi

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

### Samanaikainen hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektio

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

### Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

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

**Taulukko 8**

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

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

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Darunaviiri

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

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

#### Kobisistaatti

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

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

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

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

#### Emtrisitabiini

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

Emtrisitabiini on osoittanut lievää karsinogeenisuutta hiirillä ja rotilla.

#### Tenofoviirialafenamidi

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

Tenofoviirialafenamidi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kolloidinen vedetön piidioksidi

#### Tabletin kalvopäällyste

Makrogoli 4 000  
Poly(vinyylialkoholi), osittain hydrolysoitu  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 6 viikkoa

### **6.4 Säilytys**

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

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

Yksi purkki sisältää 30 tablettia.

Pakkauskoot: yhden purkin tai kolmen purkin kartonkikotelo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin purkkia)

Purkkeja ei saa jaella erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Älä käytä, jos purkin avaamisesta on kulunut yli 6 viikkoa.

Avaamispvm: \_\_\_\_\_

Hävittämispvm: \_\_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Tabletit säilyvät alkuperäispakkauksen ulkopuolella enintään 7 päivää.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

symtuza

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletit  
darunaviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin purkkia)  
Purkkeja ei saa jaella erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Tabletit säilyvät alkuperäispakkauksen ulkopuolella enintään 7 päivää.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit darunaviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Symtuza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Symtuza-tabletteja
3. Miten Symtuza-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Symtuza-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Symtuza on ja mihin sitä käytetään**

Symtuza on antiretroviruslääke, jota käytetään ihmisen immuunikatovirus 1 -infektion (HIV-1-infektion) hoitoon. Sitä käytetään aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, jotka painavat vähintään 40 kg. Symtuza sisältää neljää vaikuttavaa ainetta:

- darunaviiria, joka on proteaasin estäjäksi kutsuttu HIV-lääke
- kobisistaattia, joka tehostaa darunaviirin vaikutusta
- emtrisitabiinia, joka on nukleosidirakenteiseksi käänteiskopioijaentsyymien estäjäksi kutsuttu HIV-lääke
- tenofoviirialafenamidia, joka on nukleotidirakenteiseksi käänteiskopioijaentsyymien estäjäksi kutsuttu HIV-lääke.

Symtuza vähentää HIV-1-virusmäärää elimistössä ja parantaa siten immuunijärjestelmän (elimistön luonnollisten puolustusmekanismien) toimintaa sekä vähentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien kehittymisen riskiä. Symtuza ei kuitenkaan paranna HIV-infektiota.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Symtuza-tabletteja**

**Älä ota Symtuza-tabletteja**

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) darunaviirille, kobisistaatille, emtrisitabiinille, tenofoviirialafenamidille tai Symtuza-tablettien jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on **vaikea maksasairaus**. Kysy asiaa lääkäriltäsi, jos et tiedä, miten vaikea maksasairautesi on. Lisätutkimukset voivat olla tarpeen.

Kerro lääkärille **kaikista** käyttämistäsi lääkkeistä, mukaan lukien suun kautta, hengitettynä tai pistoksina otettavista tai iholle annosteltavista lääkkeistä.

**Älä käytä Symtuza-tabletteja yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:**

Jos käytät jotakin näistä valmisteista, pyydä lääkäriäsi vaihtamaan se johonkin toiseen lääkkeeseen.

Lääke	Käyttöaihe
<i>Alfutsosiini</i>	eturauhasen liikakasvun hoito
<i>Amiodaroni, dronedaroni, ivabradiini, kinidiini tai ranolatsiini</i>	tiettyjen sydänsairauksien, kuten rytmihäiriöiden, hoito
<i>Karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini</i>	kouristuskohtausten estohoito
<i>Kolkisiini</i> (jos sinulla on munuaisten/maksan toimintahäiriöitä)	kihdin hoito
<i>Lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävä yhdistelmävalmiste</i>	HIV-lääke
<i>Rifampisiini</i>	joidenkin infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoito
<i>Pimotsidi, lurasidoni, ketiapiini tai sertindoli</i>	psykkisten sairauksien hoito
<i>Torajyväalkaloidit</i> , kuten <i>ergotamiini, dihydroergotamiini, ergometriini ja metyyliergonoviini</i>	migreenin hoito
<i>Mäkikuisma (Hypericum perforatum)</i>	rohdoslääke, jota käytetään masennuksen hoitoon
<i>Elbasviiri/gratsopreviiri</i>	hepatiitti C -infektion hoito
<i>Lovastatiini, simvastatiini ja lomitapidi</i>	kolesterolia alentavia lääkkeitä
<i>Triatsolaami tai midatsolaami (suun kautta)</i>	nukahtamista auttavat ja/tai ahdistuneisuutta vähentävät lääkkeet
<i>Sildenafil</i>	korkean keuhkoverenpaineen hoito. Sildenafilille on myös muita käyttötarkoituksia. Ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja Symtuza.
<i>Avanafiili</i>	erektiohäiriöiden hoito
<i>Tikagrelori</i>	verihiihtaleiden toisiinsa takertumista estävä lääke potilaille, joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti
<i>Naloksegoli</i>	opioideista aiheutuvan ummetuksen hoito
<i>Dapoksetiini</i>	ennenaikaisen siemensyöksyn hoito
<i>Domperidoni</i>	pahoinvoinnin ja oksentelun hoito

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Symtuza-tabletteja.

Symtuza-tabletteja käyttäville henkilöille voi edelleen kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriisi.

Symtuza-hoitoa saaville voi ilmaantua ihottumaa. Ihottuma voi kehittyä harvoissa tapauksissa vaikeasteiseksi tai mahdollisesti hengenvaaralliseksi. Jos sinulle ilmaantuu ihottumaa, ota yhteyttä lääkäriin.

Symtuza-valmisteen pitkäaikaisen käytön yhteydessä saattaa ilmetä munuaisvaivoja.

Keskustele lääkärin kanssa ennen Symtuza-tablettien ottamista. Kerro heti lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla on ollut **maksasairaus**, kuten hepatiitti B ja/tai C -infektio. Lääkäri saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä Symtuza-tablettien käytöstä.
- jos sinulla on **hepatiitti B** -infektio, maksasairaus saattaa pahentua Symtuza-tablettien käytön lopettamisen jälkeen. On tärkeää, ettet lopeta Symtuza-tablettien käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.
- jos sinulla on ollut **munuaissairaus** tai jos tutkimuksissa on ilmennyt **munuaisiin liittyviä ongelmia** ennen hoitoa tai hoidon aikana. Ennen Symtuza-hoidon aloittamista jatai hoidon aikana lääkäri saattaa määrätä otettavaksi verikokeita munuaisten toiminnan seuraamiseksi. Lääkäri arvioi, sopiiko Symtuza-hoito sinulle.
- jos sinulla on **diabetes**. Symtuza saattaa suurentaa verensokeriarvoja.
- jos havaitset mitään **infektion oireita** (esimerkiksi turvonneet imusolmukkeet tai kuume). Joillekin potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja joilla on esiintynyt heikentyneen immuunijärjestelmän vuoksi epätavallisia infektioita (opportunistisia infektioita), voi kehittyä

aiempien infektioiden merkkejä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy torjumaan infektiota, joita sinulla on saattanut olla ilman selviä oireita.

- jos huomaat oireita, kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, kerro siitä välittömästi lääkärille. Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös **autoimmuunisairauksia** (immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan), koska elimistön immuunipuolustusjärjestelmä paranee. Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen.
- jos sinulla on **hemofilia (verenvuototauti)**. Symtuza saattaa lisätä verenvuotoriskiä.
- jos olet **allerginen sulfonamideille** (käytetään esim. tiettyjen infektioiden hoitoon).
- jos havaitset mitään **lihaksiin tai luustoon liittyviä ongelmia**. Joillekin HIV-lääkkeitä käyttävillä potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luuvaurio luun verenkierron heikentyessä). Tällainen saattaa olla todennäköisempää pitkäkestoisen HIV-hoidon, immuunijärjestelmän vaikea-asteisemmän vaurioitumisen, ylipainon, alkoholin käytön tai kortikosteroideiksi kutsuttujen lääkkeiden käytön yhteydessä. Osteonekroosin oireita niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, kerro siitä lääkärille.

### **Iäkkäät**

Symtuza-tabletteja on käytetty vain pienellä joukolla vähintään 65-vuotiaita potilaita. Jos kuulut tähän ikäryhmään, keskustele lääkärisi kanssa siitä, voitko käyttää Symtuza-tabletteja.

### **Lapset ja nuoret**

**Symtuza-tabletteja ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaille lapsille eikä alle 40 kg:n painoisille lapsille**, koska sitä ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla.

### **Muut lääkevalmisteet ja Symtuza**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Tiettyjä lääkkeitä **ei saa käyttää samanaikaisesti** Symtuza-tablettien kanssa. Nämä luetellaan kohdassa **Älä käytä Symtuza-tabletteja yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa**.

Symtuza-tabletteja ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten viruslääkkeiden kanssa, jotka sisältävät niiden vaikutusta tehostavaa ainetta tai joiden vaikutusta pitää tehostaa jollakin toisella viruslääkkeellä. Joissakin tapauksissa muiden lääkkeiden annosta voidaan joutua muuttamaan. Kerro siis aina lääkärillesi muista käyttämistäsi HIV-lääkkeistä ja noudata huolellisesti lääkärisi ohjeita lääkkeiden yhteiskäytöstä.

Symtuza-tabletteja ei myöskään saa käyttää yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät tenofoviiridisoproksiilia (esim. fumarati-, fosfaatti- tai sukkinatissuolamuodossa), lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia, eikä lääkkeiden kanssa, joiden vaikutusta pitää tehostaa ritonaviirilla tai kobisistaatilla.

Symtuza-tablettien vaikutukset voivat heikentyä, jos käytät jotakin seuraavista valmisteista. Kerro lääkärille, jos käytät:

- *bosentaania* (korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *deksametasonia* (injektioina) (kortikosteroidi)
- *rifapentiiniä, rifabutiinia* (bakteeri-infektioiden hoitoon)
- *okskarbatsepiinia* (kouristuskohtausten estoon).

Muiden lääkkeiden vaikutukset saattavat muuttua, jos otat Symtuza-tabletteja, ja lääkärisi saattaa määrätä lisäverikokeita. Kerro lääkärille, jos käytät:

- *amlodipiinia, diltiatseemia, disopyramidia, felodipiinia, flekainidia, meksiletiiniä, nikardipiinia, nifedipiinia, propafenonia, lidokaiinia, verapamiilia* (sydäntaudin hoitoon), koska näiden lääkkeiden hoitovaikutus voi voimistua tai haittavaikutukset lisääntyä



- *bosentaania* (korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *apiksabaania, dabigatraanieteksilaattia, edoksabaania, rivaroksabaania, varfariinia, klopidogreelia* (veren hyytymisen vähentämiseen), koska niiden hoitovaikutus tai haittavaikutukset voivat muuttua
- *klonatsepaamia* (epileptisten kohtausten estämiseen)
- *estrogeenipohjaista* hormonaalista ehkäisyä tai hormonikorvaushoitoa. Syntuza saattaa heikentää näiden lääkitysten tehoa. Jos käytät ehkäisyvalmisteita raskauden ehkäisyyn, muun kuin hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä suositellaan.
- *etinyyliestradiolia/drospirenonia*. Syntuza saattaa lisätä drospirenoniin liittyvää kohonneiden kaliumpitoisuuksien riskiä.
- *kortikosteroideja, mukaan lukien beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni, triamsinoloni*. Näitä lääkkeitä käytetään allergioiden, astman, tulehduksellisten suolistosairauksien, ihon, silmien, nivelten ja lihasten tulehduksellisten sekä muiden tulehduksellisten sairauksien hoitoon. Nämä lääkkeet otetaan yleensä suun kautta, hengitettynä tai pistoksena tai ne annostellaan iholle. Jos muita vaihtoehtoja ei voi käyttää, näitä lääkkeitä tulee käyttää vasta lääkärin arvion jälkeen, ja lääkärisi on seurattava tilaasi huolellisesti kortikosteroidien haittavaikutusten varalta.
- *buprenorfiinia/naloksonia, metadonia* (lääkkeitä opioidiriippuvuuden hoitoon)
- *salmeterolia* (astman hoitoon)
- *artemeetteriä/lumefantriinia* (malarian hoitoon käytettävä yhdistelmävalmiste)
- *dasatinibia, irinotekaani, nilotinibia, vinblastiinia, vinkristiiniä* (syöpälääkkeitä)
- *sildenafilia, tadalafilia, vardenafilia* (erektiohäiriöiden tai keuhkoverenpainetaudiksi kutsutun sydämen ja keuhkojen sairauden hoitoon)
- *glekapreviiria/pibrentasviiria* (hepatiitti C -virusinfektion hoitoon)
- *fentanyyliä, oksikodonia, tramadolialia* (kivun hoitoon)
- *fesoterodiini, solifenasiini* (urologisten häiriöiden hoitoon).

Lääkärisi saattaa määrätä lisäverikokeita, ja joidenkin lääkkeiden annosta pitää ehkä muuttaa, sillä niiden samanaikainen käyttö Syntuza-tablettien kanssa saattaa vaikuttaa niiden tai Syntuza-tablettien hoitovaikutukseen tai haittavaikutuksiin. Kerro lääkärille, jos käytät:

- *dabigatraanieteksilaattia, edoksabaania, varfariinia* (veren hyytymisen vähentämiseen)
- *alfentaniilia* (injektioina käytettävä voimakas, lyhytvaikutteinen kipulääke, jota käytetään kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä)
- *karvedilolia, metoprololia, timololia* (sydänsairauksien hoitoon)
- *digoksiinia* (tiettyihin sydänvaivoihin käytettävä sydänlääke)
- *klaritromysiiniä* (antibiootti)
- *klotrimatsolia, flukonatsolia, isavukonatsolia, itrakonatsolia, posakonatsolia* (sieni-infektioiden hoitoon). *Vorikonatsolia* saa käyttää vain lääkärin harkinnan mukaan.
- *atorvastatiinia, fluvastatiinia, pitavastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia* (kolesteroliarvojen alentamiseen). Lihasvaurion riski saattaa suurentua. Lääkäri arvioi, mikä kolesteroliarvoja alentava hoito sopii parhaiten juuri sinun tilanteeseesi.
- *rifabutiinia* (bakteeri-infektioiden hoitoon)
- *tadalafilia, sildenafilia, vardenafilia* (erektiohäiriöiden tai korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *amitriptyliiniä, desipramiinia, imipramiinia, nortriptyliiniä, paroksetiinia, sertraliinia, tratsodonia* (masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon)
- *perfenatsiinia, risperidonia, tioridatsiinia* (psykiatristen sairauksien hoitoon)
- *siklosporiinia, everolimuusia, takrolimuusia, sirolimuusia* (immuunijärjestelmän vaimentamiseen), koska näiden lääkkeiden hoitovaikutus saattaa voimistua tai haittavaikutukset lisääntyä.
- *kolkisiinia* (kihdin hoitoon). Jos sinulla on munuaisten tai maksan toimintahäiriöitä, ks. kohta **Älä käytä Syntuza-tabletteja yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa.**
- *bupironia, kloratsepaattia, diatsepaamia, estatsolaamia, fluratsepaamia tai tsolpideemiä tai midatsolaamia*, jos käytät sitä injektioina (lääkkeitä inihäiriöiden tai ahdistuneisuuden hoitoon)
- *metformiinia* (tyypin 2 diabeteksen hoitoon).

Tämä ei ole täydellinen lista lääkkeistä. Kerro terveydenhuollon ammattilaiselle *kaikista* käyttämästäsi lääkkeistä.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos olet raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista. Raskaana olevat naiset eivät saa käyttää Symtuza-valmistetta.

Symtuza-valmistetta saavat naiset eivät saa imettää, sillä imeväiselle voi aiheutua haittavaikutuksia.

Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapsen äidinmaidon välityksellä. Jos imetät tai harkitset imettämistä, keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Symtuza voi aiheuttaa huimausta. Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinua huimaa Symtuza-tablettien ottamisen jälkeen.

### **Symtuza sisältää natriumia**

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

## **3. Miten Symtuza-tabletteja otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

**Suositteltu annos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille vähintään 40 kg:n painoisille lapsille on yksi tabletti joka päivä ruokailun yhteydessä.**

Sinun on otettava Symtuza-tabletteja joka päivä. Tabletti otetaan aina **ruokailun yhteydessä**. Syö ateria tai välipala korkeintaan 30 minuuttia ennen kuin otat Symtuza-annoksen. Kaikenlaiset ruoat käyvät yhtä hyvin.

- Tablettia ei saa murskata, vaan se on nieltävä kokonaisena. Tabletti voidaan ottaa jonkin juoman, esim. veden, maidon tai jonkin ravintojuoman, kanssa. Ota Symtuza joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä.

### **Lapsiturvallisen korkin avaaminen**



Muovipurkin korkki on lapsiturvallinen ja avataan seuraavasti:

- Paina muovista kierrekorkkia alaspäin ja kierrä sitä samalla vastapäivään.
- Poista irti kierretty korkki.

### **Jos otat enemmän Symtuza-tabletteja kuin sinun pitäisi**

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimpään päivystyspoliklinikkaan neuvojen saamiseksi. Ota tablettipurkki mukaasi, jotta voit näyttää, mitä olet ottanut.

### **Jos unohdat ottaa Symtuza-tabletteja**

On tärkeää, ettei Symtuza-annos jää ottamatta.

Jos unohdat annoksen

- **Jos huomaat asian 12 tunnin kuluessa** Symtuza-tablettien tavanomaisesta ottamisajankohdasta, ota tabletti mahdollisimman pian ruoan kanssa. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

- **Jos huomaat asian 12 tunnin kuluttua tai myöhemmin** Symtuza-tablettien tavanomaisesta ottamisajankohdasta, älä ota unohtunutta tablettia. Ota seuraavat annokset tavanomaiseen aikaan ruoan kanssa. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos oksennat 1 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta, ota mahdollisimman pian uusi Symtuza-annos ruoan kanssa. Jos oksennat yli 1 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisen jäkeen, sinun ei tarvitse ottaa uutta Symtuza-annosta ennen kuin seuraavana tavanomaisena lääkkeenottoajankohtana.

Jos unohdat ottaa annoksen tai oksennat ja olet epävarma, miten toimia, ota yhteyttä lääkäriin.

**Älä lopeta Symtuza-tablettien käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa** HIV-lääkitys voi parantaa vointiasi. Älä lopeta Symtuza-tablettien käyttöä, vaikka vointisi olisikin parempi. Keskustele asiasta ensin lääkärisi kanssa.

**Kun Symtuza-tabletit alkavat olla vähissä**, ota yhteyttä lääkäriin reseptin uusimiseksi tai mene apteekkiin saadaksesi lisää tabletteja. Tämä on erittäin tärkeää, koska virusmäärä voi alkaa lisääntyä, jos lääkkeen käyttö lopetetaan lyhyeksikin aikaa. Sairautta voi tämän jälkeen olla vaikeampi hoitaa.

**Jos sinulla on sekä HIV- että hepatiitti B -infektio**, on erittäin tärkeää, että et lopeta Symtuza-tablettien ottamista keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa. Sinulta saattaa olla tarpeen ottaa verikokeita usean kuukauden ajan Symtuza-hoidon lopettamisen jälkeen. Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, hoidon lopettaminen saattaa pahentaa hepatiittia, mikä saattaa olla hengenvaarallista.

**Kerro heti lääkärille** hoidon lopettamisen jälkeen ilmaantuvista uusista tai epätavallisista oireista, etenkin hepatiitti B -infektioon liittyvistä oireista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Kerro lääkärille, jos sinulle kehittyy jokin seuraavista haittavaikutuksista.**

Maksaongelmia, jotka voivat toisinaan olla vaikeita, on raportoitu. Lääkärin pitää teettää verikokeita, ennen kuin aloitat Symtuza-valmisteen käytön. Jos sinulla on krooninen B- tai C-hepatiitti-infektio, lääkärin pitää teettää verikokeita useammin, koska maksaongelmien kehittymisen mahdollisuus on kohdallasi tavallista suurempi. Kerro lääkärillesi, jos havaitset maksavaivojen oireita tai merkkejä, joihin kuuluvat ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, tumma (teen värinen) virtsa, vaaleat ulosteet (suolen liikkeit), pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus tai oikealla puolella kylkiluiden alla tuntuva kipu, särky tai kipu ja epämukavat tuntemukset.

Useammalle kuin yhdelle kymmenestä Symtuza-valmistetta käyttävästä potilaasta voi ilmaantua ihottumaa. Ihottuma on useimmiten lievää ja häviää jonkin ajan kuluttua, kun hoitoa jatketaan, mutta toisinaan se voi olla vaikea-asteista ja mahdollisesti hengenvaarallista. Jos sinulle ilmaantuu ihottumaa, on tärkeää käänny lääkärin puoleen. Lääkärisi kertoo sinulle, miten oireita voidaan hoitaa ja tuleeko sinun lopettaa Symtuza-hoito.

Muita vaikea-asteisia haittavaikutuksia, joita esiintyi enintään yhdellä potilaalla kymmenestä, olivat diabetes, suurentunut veren rasvapitoisuus ja infektion oireet. Haimatulehduksia (pankreatiittia) on raportoitu enintään yhdellä potilaalla sadasta.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- ripuli
- ihottuma.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- vähäinen veren punasolumäärä (anemia)
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma (urtikaria), kutina
- heikentynyt ruokahalu
- poikkeavat unet
- oksentelu, vatsakipu tai vatsan turvotus, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat
- poikkeavuudet verikoetuloksissa, kuten joissakin munuaisten laboratoriotuloksissa. Lääkäri kertoo sinulle tästä.
- heitehuimaus
- nivelkipu
- lihaskipu, lihaskramppi tai -heikkous
- heikotus
- väsymys (uupumus)
- pahoinvointi.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- ihon ja muiden kudosten (useimmiten huulten tai silmien) vaikea-asteinen turpoaminen
- infektio-oireet tai autoimmuunisairaus (elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä)
- rintarauhasten suureneminen
- osteonekroosi, (luuvaurio luun verenkierron heikentyessä)
- poikkeavuudet verikoetuloksissa, kuten joissakin haiman laboratoriotuloksissa. Lääkäri kertoo sinulle tästä
- darunaviirikiteet munuaisissa, mistä aiheutuu munuaissairaus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- reaktio, josta käytetään nimitystä DRESS (vaikea ihottuma, johon voi liittyä kuumetta, väsymystä, kasvojen tai imusolmukkeiden turvotusta, eosinofiilien [eräiden valkosolujen] määrän lisääntymistä tai maksa-, munuais- tai keuhkovaikutuksia)
- vaikea-asteinen ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista, etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (Stevens–Johnsonin oireyhtymä).

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon: ihottuma saattaa kehittyä vaikea-asteiseksi tai mahdollisesti henkeä uhkaavaksi:

- ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja ihon laaja-alaista kuoriutumista keholla
- punainen ihottuma, jota peittävät pienet märän täyttämät näppylät, jotka voivat levitä koko keholle; tähän liittyy toisinaan kuumetta.

Jotkin haittavaikutukset ovat tyypillisiä Syntuza-valmisteen kaltaisille HIV-lääkkeille. Näitä ovat:

- kohonneet verensokeriarvot ja diabeteksen paheneminen
- lihaskipu, lihasten arkuus tai heikkous. Harvinaisissa tapauksissa nämä lihashäiriöt ovat olleet vakavia.
- immuunireaktivaatio-oireyhtymä. Joillekin potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin esiintynyt opportunistisia infektioita (immuunipuolustusjärjestelmän heikentymisestä aiheutuvia epätavallisia infektioita), voi kehittyä aiempien infektioiden merkkejä ja oireita pian HIV-lääkityksen, myös Syntuza-valmisteen käytön, aloittamisen jälkeen. Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmentua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmentuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmentua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen.

**Jos huomaat jonkin näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.**

HIV-lääkehoidon aikana saattaa esiintyä painon nousua sekä veren rasva- ja glukoosipitoisuuden suurenemista. Tämä liittyy osittain terveyteen ja elämäntapaan ja veren rasva-arvojen osalta toisinaan myös HIV-lääkkeiden käyttöön. Lääkäri seuraa tällaisia muutoksia verikokeiden avulla.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V **luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta**. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Syntuza-tablettien säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä, jos purkin avaamisesta on kulunut yli 6 viikkoa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. **Pidä purkki tiiviisti suljettuna.** Tabletit säilyvät alkuperäispakkauksen ulkopuolella enintään 7 päivää, jonka jälkeen käyttämättömät tabletit pitää hävittää. Alkuperäispakkauksen ulkopuolella säilytetyt tabletit ei saa laittaa takaisin purkkiin.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Syntuza sisältää**

Vaikuttavat aineet ovat darunaviiri, kobisistaatti, emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää 800 mg darunaviiria (etanolaattina), 150 mg kobisistaattia, 200 mg emtrisitabiinia ja 10 mg tenofoviirialafenamidia (fumaraattina).

#### **Muut aineet ovat**

##### *Tablettiydin:*

Tablettiydin sisältää kroskarmelloosinatriumia, magnesiumstearaattia, mikrokiteistä selluloosaa ja kolloidista piidioksidia (ks. kohta 2 Syntuza sisältää natriumia).

##### *Kalvopäällyste:*

Kalvopäällyste sisältää polyetyleeniglykolia (makrogoli), polyvinyylialkoholia (osittain hydrolysoitu), talkkia, titaanidioksidia (E171) ja keltaista rautaoksidia (E172).

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Keltainen tai kellertävänruskea kapselinmuotoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”8121” ja vastakkaiselle puolelle ”JG”.

Syntuza on pakattu 30 tabletin purkkiin (jossa on silikageelikuivausainetta, joka on pidettävä purkissa tablettien suojaamiseksi). Silikageelikuivausaine on erillisessä pussissa tai säiliössä eikä sitä saa niellä. Syntuza-tabletteja on saatavana yhden purkin tai kolme purkkia sisältävinä kartonkipakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **Myyntiluvan haltija**

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

#### **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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

**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

**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

**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

**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

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .**

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