

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 800 mg darunavir (sem etanólat), 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabin og 10 tenofovir alafenamíð (sem fumarat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Gul til gulbrún hylkislega tafla, 22 mm x 11 mm, áletruð með „8121“ á annarri hliðinni og „JG“ á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Symtuza er ætlað til meðferðar við HIV veirusýkingu af gerð 1 (HIV-1) hjá fullorðnum og unglíngum (12 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 40 kg).

Hafa skal próf á arfgerð til hliðsjónar við notkun Symtuza (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðhöndlun HIV-1 sýkingar skal hefja meðferðina.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 40 kg er ein tafla tekin einu sinni á sólarhring með mat.

#### *Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð*

Ráðlagður skammtur er ein filmuhúðuð tafla af Symtuza einu sinni á sólarhring með mat.

#### *Sjúklingar sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð*

Nota má eina filmuhúðaða töflu af Symtuza einu sinni á sólarhring með mat hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirulyf en eru ekki með stökkbreytingar sem tengjast darunavir ónæmi (DRV-RAMs)\* og eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi  $\geq 100$  frumur  $\times 10^6/l$  (sjá kafla 5.1).

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

#### *Ráðleggingar um hvernig bregðast skuli við þegar skammti hefur verið sleppt*

Í þeim tilvikum sem ekki eru liðnar meira en 12 klst. frá venjubundnum tíma sem taka hefði átt Symtuza skammt skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka ávísaðan Symtuza skammt með fæðu eins fljótt og hægt er. Ef ekki uppgötvast að skammti hafi verið sleppt fyrr en liðnar eru meira en 12 klst. frá venjubundnum tíma sem taka hefði átt skammtinn, á að sleppa honum og fylgja síðan venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingur kastar upp innan 1 klst. eftir að hafa tekið lyfið á að taka annan skammt af Symtuza með mat eins fljótt og hægt er. Ef sjúklingur kastar upp meira en 1 klst. eftir að hafa tekið lyfið þarf hann ekki að taka annan skammt af Symtuza fyrr en á næsta áætlaða tíma.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá þessum sjúklingum og þess vegna skal gæta varúðar við notkun Symtuza hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum af Symtuza hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B), hins vegar skal gæta varúðar við notkun Symtuza hjá þessum sjúklingum þar sem darunavir og cobicistat, innihaldsefni Symtuza, umbrotna í lifur.

Symtuza hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og þess vegna má ekki nota Symtuza hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum af Symtuza hjá sjúklingum með áætlaðan gauklasíunarhraða (eGFR) eftir Cockcroft-Gault reiknilíkani ( $eGFR_{CG} \geq 30$  ml/mín).

Ekki skal hefja meðferð með Symtuza hjá sjúklingum með  $eGFR_{CG} < 30$  ml/mín. þar sem engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun Symtuza hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.1 og 5.2). Hætta skal notkun Symtuza hjá sjúklingum þegar  $eGFR_{CG}$  lækkar undir 30 ml/mín. meðan á meðferð stendur (sjá kafla 5.1 og 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Symtuza hjá börnum á aldrinum 3-11 ára eða sem vega < 40 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki má nota Symtuza handa börnum yngri en 3 ára af öryggisástæðum (sjá kafla 4.4 og 5.3).

### *Meðganga og eftir fæðingu*

Meðferð með darunaviri/cobicistati (tvö innihaldsefni Symtuza) á meðgöngu leiðir til lítillar útsetningar fyrir darunaviri (sjá kafla 4.4 og 5.2). Því skal ekki hefja meðferð með Symtuza á meðgöngu og skipta skal yfir á aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með Symtuza stendur (sjá kafla 4.4 og 4.6).

## Lyfjagjöf

Symtuza er til inntöku, einu sinni á sólarhring með mat (sjá kafla 5.2). Töfluna má ekki mylja.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Samhliðanotkun með öflugum CYP3A virkjum eins og lyfjunum sem eru talin upp hér fyrir neðan vegna hættu á tapaðri verkun (sjá kafla 4.5):

- carbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

Samhliðanotkun með lyfjum eins og þeim sem eru talin upp hér fyrir neðan vegna hættu á alvarlegum og/eða lífshættulegum aukaverkunum (sjá kafla 4.5):

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

- colchicin þegar það er notað hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.5)
- rifampicin
- ergotafleiður (t.d. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metýlergonovin)
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- pimizid, quetiapín, sertindól, lurasidon (sjá kafla 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam til inntöku (sjá kafla 4.5 hvað varðar varnaðarorð vegna midazolams sem gefið er með inndælingu)
- sildenafil - þegar það er notað til að meðhöndla lungnaslagæðaháþrýsting, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomítapíð (sjá kafla 4.5)
- ticagrelor

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Sjúklingar sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð

Symtuza má ekki nota handa meðferðarreyndum sjúklingum sem eru með eina eða fleiri stökkbreytingar sem tengjast darunavírónæmi (DRV-RAMs) (sjá kafla 5.1) eða með HIV-1-RNA  $\geq 100.000$  eintök/ml eða CD4+ frumufjölda  $< 100$  frumur  $\times 10^6/l$ .

##### Meðganga

Sýnt hefur verið fram á að meðferð með darunavíri/cobicistati 800/150 mg á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu leiði til lítillar útsetningar fyrir darunavíri með u.þ.b. 90% lækkingu á  $C_{min}$  gildum (sjá kafla 5.2). Cobicistat gildi lækka og veita mögulega ekki nægilega örvun. Þessi verulega minnkun á útsetningu fyrir darunavíri getur leitt til meðferðarbrests og aukinnar hættu á smiti HIV sýkingar frá móður til barns. Því skal ekki hefja meðferð með Symtuza á meðgöngu og skipta skal yfir á aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með Symtuza stendur (sjá kafla 4.2 og 4.6).

##### Sjúklingar sem samtímis eru sýktir af HIV og lifrabólgu B eða C veiru

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá andretróveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir í lifur.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Symtuza hjá sjúklingum sem samtímis eru sýktir af HIV-1 og lifrabólgu C veiru (HCV). Tenofovir alafenamíð er virkt við lifrabólgu B veiru (HBV).

Þegar sjúklingur er samtímis í andretróveirumeðferð við lifrabólgu C skal einnig leita upplýsinga í viðeigandi samantektum á eiginleikum þessara lyfja.

Þegar meðferð með Symtuza er hætt hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HIV og HBV getur slíkt tengst alvarlegri bráðri versnun lifrabólgu. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HIV og HBV sem hætta notkun Symtuza, bæði með klínísku eftirliti og rannsóknum, í að minnsta kosti nokkra mánuði eftir að meðferð er hætt. Ef við á má hefja meðferð við lifrabólgu B. Hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulífur er ekki mælt með að meðferð sé hætt þar sem versnun lifrabólgu eftir að meðferð lýkur gæti leitt til lifrabilunar.

Ekki skal gefa Symtuza samhliða lyfjum sem innihalda tenofovir disoproxil (t.d. fumarat, fosfat eða succinat), lamivudín eða adefovir dipivoxil, sem notuð eru til meðferðar við HBV sýkingu.

##### Starfstruflun í hvatberum

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* og *in vivo* að núklesið- og núklotíðhliðstæður valda mismiklum skemmdum á hvatberum. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem útsett voru fyrir núklesiðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu. Helstu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru kvillar tengdir blóðgildum (blóðleysi, daufkyrningafæð) og efnaskiptakvillar (laktathækkun í blóði, blóðfítuhækkun). Þessar aukaverkanir eru oft skammvinnar. Tilkynnt hefur verið um nokkra síðkomna taugakvilla (ofstæling, krampar, óeðlileg

hegðun). Sem stendur er ekki vitað hvort þessir taugakvillar séu skammvinnir eða varanlegir. Fylgjast skal með öllum börnum sem útsett eru fyrir núklesið- eða núklotíðhliðstæðum í móðurkviði, einnig HIV neikvæðum börnum, með klínísku eftirliti og rannsóknum og rannsaka til fulls með tilliti til mögulegrar starfstruflunar í hvatberum ef viðeigandi einkenni koma fram. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á gildandi ráðleggingar hér á landi um notkun andretróveirumeðferðar hjá þunguðum konum til að koma í veg fyrir HIV-smit frá móður til barns.

#### Aldraðir

Vegna þess að upplýsingar um notkun Symtuza handa sjúklingum 65 ára og eldri eru takmarkaðar, skal gæta varúðar við notkun í ljósi aukinnar tíðni skertrar lifrarstarfsemi og samhliða sjúkdóma eða annarrar meðferðar (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Lifrareitrun

Greint hefur verið frá lifrabólgu (t.d. bráðri lifrabólgu, frumueyðandi lifrabólgu (cytolytic hepatitis)) við notkun darunavirs/ritonavirs. Á meðan klíníska þróunaráætlunin á darunaviri/ritonaviri stóð yfir (N=3.063) var greint frá lifrabólgu hjá 0,5% sjúklinga sem fengu samsetta andretróveirumeðferð með darunaviri/ritonaviri. Sjúklingar með undirliggjandi vanstarfsemi lifrar, m.a. langvinna lifrabólgu B eða C, eru í aukinni hættu á að truflun verði á lifrarstarfsemi, m.a. á verulegum og hugsanlega banvænum aukaverkunum á lifur. Þegar sjúklingur er samtímis í andretróveirumeðferð við lifrabólgu B eða C skal leita upplýsinga í samantektum á eiginleikum þeirra lyfja sem viðkomandi notar.

Gera skal viðeigandi blóðrannsóknir áður en meðferð með Symtuza er hafin og sjúklingar skulu vera undir eftirliti meðan á meðferð stendur. Íhuga skal aukið eftirlit með AST/ALT hjá sjúklingum með undirliggjandi langvinna lifrabólgu, skorpulífur eða hjá sjúklingum sem eru með hækkun á transamínósum áður en meðferð hefst, sérstaklega á fyrstu mánuðum meðferðar með Symtuza.

Ef fram koma vísbendingar um versnandi lifrarstarfsemi, hvort sem hún hefur verið skert fyrir eður ei, (m.a. klínískt marktæk hækkun lifrarensíma og/eða einkenni eins og þreyta, lystarleysi, ógleði, gula, dökkt þvag, lifrareymsli, lifrastækkun) hjá sjúklingum sem nota Symtuza, skal samstundis íhuga að rjúfa eða stöðva meðferð (sjá kafla 5.3).

#### Nýrnaeitrun

Tilkynnt hefur verið um tilvik skertrar nýrnastarfsemi eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda tenofovir alafenamíð, meðal annars bráða nýrnabilun og aðlægan píplukvilla. Ekki er hægt að útiloka hugsanlega hættu á nýrnaeitrun vegna langvinnrar útsetningar fyrir litlu magni af tenofoviri vegna skömmtnar á tenofoviri alafenamíði (sjá kafla 5.3). Mælt er með mati á nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum fyrir eða við upphaf meðferðar með Symtuza og eftirliti með henni meðan á meðferð stendur hjá öllum sjúklingum eins og við á klínískt. Íhuga skal að hætta meðferð með Symtuza hjá sjúklingum sem fá klínískt marktæka skerðingu á nýrnastarfsemi eða vísbendingar um aðlægan píplukvilla.

#### Skert nýrnastarfsemi

Sýnt hefur verið fram á að cobicistat dregur úr áætlaðri kreatínínúthreinsun vegna hömlunar píplaseytingar kreatíníns. Hafa skal í huga þessi áhrif á kreatínín í sermi, sem leiðir til minnkunar áætlaðrar kreatínínúthreinsunar, þegar Symtuza er gefið sjúklingum þar sem áætluð kreatínínúthreinsun er notuð til leiðsagnar við meðferðarstjórnun, þar með talið aðlögunar skammta á lyfjum sem gefin eru samhliða. Fyrir frekari upplýsingar skal skoða samantekt á eiginleikum cobicistats.

#### Sjúklingar með aðra sjúkdóma samhliða

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Symtuza eða innihaldsefna þess hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Því má ekki nota Symtuza hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Vegna aukinnar plasmáþéttni óbundins darunavirs skal nota Symtuza með varúð hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

### Sjúklingar með dreyrasýki

Skýrt hefur verið frá auknum blæðingum, þar með töldum sjálfsprottnum margúlum undir húð og liðblæðingu, hjá sjúklingum með dreyrasýki af gerð A og B sem meðhöndlaðir eru með HIV próteasahemlum. Sumir sjúklingar fengu aukaskammt af blóðstorkubætti VIII. Í fleiri en helmingi þeirra tilvika, sem skýrt var frá, var meðferð með HIV próteasahemlum haldið áfram eða hafin að nýju ef meðferð hafði verið stöðvuð. Talið er að um orsakasamband geti verið að ræða þó að verkunarháttur hafi ekki verið skýrður. Sjúklingar með dreyrasýki skulu því upplýstir um möguleika á auknum blæðingum.

### Alvarleg húðviðbrögð

Á meðan klíniska darunavir/ritonavir þróunarætlunin stóð yfir (N = 3.063) var greint frá alvarlegum húðviðbrögðum sem fylgt getur hiti og/eða hækkun transamínasa hjá 0,4% sjúklinga. Í mjög sjaldgæfum tilvikum (< 0,1%) hefur verið greint frá DRESS (lyfjaútbrot með eosíníklafjöld og altækum einkennum (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)) og Stevens-Johnson heilkenni og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá eitrunardreplosi húðþekju og bráðum, dreifðum húðútbrotum með vilsublöðrum (exanthematous pustulosis). Hætta skal notkun Symtuza tafarlaust ef einkenni um alvarleg húðviðbrögð koma fram. Þetta geta m.a. verið, en ekki einskorðað við, veruleg útbrot eða útbrot sem fylgir hiti, almennur lasleiki, þreyta, vöðva- eða liðverkir, blöðrur, sár í munni, tárubólga, lifrabólga og/eða eosíníklafjöld.

### Ofnæmi fyrir súlfonamíði

Darunavir inniheldur súlfonamíðhóp. Gæta skal varúðar við notkun Symtuza handa sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir súlfonamíði.

### Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um tengsl við neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm og/eða hjá sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð (CART) í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

### Heilkenni endurvirkjunar ónæmis (Immune reconstitution inflammatory syndrome)

Tilkynnt hefur verið um heilkenni endurvirkjunar ónæmis hjá HIV sýktum sjúklingum sem fá samsetta andretróveirumeðferð. Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Markverð dæmi eru m.a. sjónubólga vegna cytomegaloveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (sem áður nefndist *Pneumocystis carinii*). Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Að auki hefur komið fram endurvirkjun áblásturs (herpes simplex) og ristils (herpes zoster) í klínískum rannsóknum þar sem darunavir var notað ásamt ritonaviri í litlum skömmtum.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hins vegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.8).

### Tækifærissýkingar

Sjúklingar sem fá Symtuza eða einhverja aðra andretróveirumeðferð geta áfram fengið tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV sýkingar og skulu því vera áfram undir nánu klínisku eftirliti hjá lækni með reynslu í meðferð sjúklinga með sjúkdóma sem tengjast HIV.

### Milliverkanir við lyf

#### *Samhliðagjöf með öðrum lyfjum*

Symtuza er ætlað til notkunar sem heildstæð meðferð við HIV-1 sýkingu og skal ekki gefa með öðrum andretróveirulyfjum (sjá kafla 4.5). Ekki skal gefa Symtuza samhliða lyfjum sem þurfa lyfjahvarfafræðilega örvun með ritonaviri eða cobicistati. Symtuza skal ekki gefa samhliða lyfjum sem innihalda tenofovir disoproxil (sem fumarat, fosfat eða succinat), lamivudín eða adefovir dipivoxil sem notað er til meðferðar við HBV sýkingu.

### Börn

Ekki má nota Symtuza handa börnum yngri en 3 ára (sjá kafla 4.2 og 5.3).

### Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum Symtuza. Milliverkanir sem komið hafa fram í rannsóknum með einstökum innihaldsefnum Symtuza, þ.e. með darunaviri (ásamt ritonaviri í lágum skömmtum), cobicistati, emtricitabini eða tenofovir alafenamíði, ákvarða þær milliverkanir sem geta komið fram með Symtuza.

### Darunavir og cobicistat

Darunavir er CYP3A hemill, vægur CYP2D6 hemill og P-gp hemill. Cobicistat er CYP3A hemill háður verkunarhætti og vægur CYP2D6 hemill. Cobicistat hamlar flutningskerfum p-glykópróteins (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Ekki er búist við að cobicistat hamli CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eða CYP2C19. Ekki er búist við að cobicistat örvi CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 eða P-gp (MDR1).

Samhliða notkun Symtuza með lyfjum sem umbrotna að mestu leyti fyrir tilstilli CYP3A eða eru flutt fyrir tilstilli P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3 getur leitt til aukinnar altækrar útsetningar fyrir slíkum lyfjum, sem gæti aukið eða lengt verkun þeirra og aukaverkanir (sjá kafla 4.3 eða töflu hér á eftir).

Ekki má nota Symtuza samhliða lyfjum sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun og ef altæk útsetning fyrir þeim tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum aukaverkunum (þröngt skammtabil).

Gjöf Symtuza samhliða lyfjum með virkt/virk umbrotsefni sem myndast fyrir tilstilli CYP3A getur dregið úr plasmabéttni þessa virka umbrotsefnis/virku umbrotsefna og hugsanlega leitt til verkunarleysis þeirra. Þessum milliverkunum er lýst í milliverkanatöflunni hér á eftir.

Darunavir og cobicistat eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A. Gera má ráð fyrir að lyf sem örva virkni CYP3A auki úthreinsun darunavirs og cobicistats, með þeim afleiðingum að plasmabéttni darunavirs og cobicistats minnkar (t.d. efavirenz, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, jóhannesarjurt) (sjá kafla 4.3 og milliverkanatöflu hér á eftir).

Samhliða notkun Symtuza með öðrum lyfjum sem hamla CYP3A getur minnkað úthreinsun darunavirs og cobicistats, sem getur leitt til aukinnar þéttni darunavirs og cobicistats í plasma (t.d. sveppalyf sem eru azolsambönd, svo sem clotrimazol). Þessum milliverkunum er lýst í milliverkanatöflunni hér á eftir.

Ólíkt ritonaviri er cobicistat ekki virkir fyrir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða UGT1A1. Gæta skal varúðar fyrstu tvær vikur meðferðar með Symtuza ef lyfinu sem hefur jákvæð

áhrif á lyfjahvörf er skipt úr ritonaviri í cobicistat, sérstaklega ef skammtar lyfja sem eru notuð samhliða hafa verið títraðir eða stilltir af þegar ritonavir var notað.

### Emtricitabin

*In vitro* rannsóknir og klínískar lyfjahvarfarannsóknir á milliverkunum hafa sýnt að litlar líkur eru á CYP-miðluðum milliverkunum milli emtricitabins og annarra lyfja.

Emtricitabin hamlaði ekki glúkúroneringu ósértæks UGT hvarfefnis *in vitro*. Samhliðagjöf emtricitabins með lyfjum sem skilin eru út með virkri pípluseytingu getur aukið þéttni emtricitabins og/eða lyfsins sem gefið er samhliða. Lyf sem draga úr nýrnastarfsemi geta aukið þéttni emtricitabins.

### Tenofovir alafenamíð

Tenofovir alafenamíð er flutt með P-glúkópróteini (P-gp) og BCRP (breast cancer resistance protein). Lyf sem hafa mikil áhrif á virkni P-gp og BCRP geta leitt til breytinga á frásogi tenofovir alafenamíðs. Búist er við að lyf sem örva virkni P-gp (t.d. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenobarbital) minnki frásog tenofovir alafenamíðs sem leiði til minni plasmaþéttni tenofovir alafenamíðs sem getur leitt til taps á meðferðaráhrifum tenofovir alafenamíðs og myndunar ónæmis. Búist er við að samhliðagjöf tenofovir alafenamíðs og annarra lyfja sem hamla P-gp (t.d. cobicistat, ritonavir, ciclosporin) auki frásog og plasmaþéttni tenofovir alafenamíðs. Ekki er vitað hvort samhliðagjöf tenofovir alafenamíðs og xanthin oxidasahemla (t.d. febuxostat) myndi auka altæka útsetningu fyrir tenofoviri.

*In vitro* er tenofovir alafenamíð ekki hemill á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6. Það er ekki hemill á CYP3A4 *in vivo*. Tenofovir alafenamíð er hvarfefni OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Dreifing tenofovir alafenamíðs í líkamanum getur orðið fyrir áhrifum af virkni OATP1B1 og OATP1B3.

### Milliverkanatafla

Áætlaðar milliverkanir Symtuza og hugsanlegra lyfja sem gefin eru samhliða eru tilgreindar í töflu 1 hér á eftir og byggjast á rannsóknum sem gerðar hafa verið á innihaldsefnum Symtuza, hverju innihaldsefni fyrir sig eða í samsetningum eða eru hugsanlegar milliverkanir sem geta komið fram.

Rannsóknir á milliverkunum innihaldssetna Symtuza hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Milliverkanir darunavirs fara eftir því hvort ritonavir eða cobicistat er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf og því geta leiðbeiningar um samhliða notkun með darunaviri verið mismunandi. Frekari upplýsingar má finna í lyfjaupplýsingum um darunavirs.

Listinn hér á eftir sem inniheldur dæmi um milliverkanir er ekki tæmandi og því skal fara yfir lyfjaupplýsingar fyrir hvert og eitt lyf sem er gefið samhliða Symtuza til að kynna sér umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem þarf að grípa til í tengslum við samhliðanotkun.

<b>Tafla 1: Milliverkanir einstakra innihaldssetna Symtuza við önnur lyf</b>		
<b>MILLIVERKANIR OG SKAMMTARÁÐLEGGINGAR MEÐ ÖÐRUM LYFJUM</b>		
<b>Dæmi um lyf flokkuð eftir meðferðarsviði</b>	<b>Milliverkun</b>	<b>Ráðleggingar varðandi gjöf samhliða öðrum lyfjum</b>
<b>ALFA-ADRENVÍÐTAKA BLOKKAR</b>		
Alfuzozin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki þéttni alfuzozins. (CYP3A4 hömlun)	Frábending er fyrir samhliðanotkun Symtuza og alfuzozins (sjá kafla 4.3).
<b>SVÆFINGALYF</b>		
Alfentanil	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmaþéttni alfentanils.	Samhliða notkun með Symtuza getur leitt til þess að minnka þarf skammta alfentanils og krefst eftirlits vegna hættu á langvarandi eða síðkominni öndunarbælingu.



<b>SÝRUBINDANDI LYF</b>		
Ál/magnesium hýdroxíð Kalsíumkarbónat	Byggt á fræðilegum athugunum er ekki búist við milliverkunum í tengslum við verkunarmáta.	Nota má Symtuza og sýrubindandi lyf samhliða án þess að breyta skömmtum.
<b>LYF VIÐ HJARTAÖNG/LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>		
Disopyramid Flecainid Mexiletin Propafenon Lidocain (til altækrar notkunar)	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmaþéttni hjá þessum lyfjum við hjartsláttartruflunum. (CYP3A hömlun)	Gæta skal varúðar og mælt er með eftirliti með þéttni, ef hægt er, fyrir þessi lyf við hjartsláttartruflunum við samhliða notkun með Symtuza.
Amiodaron Dronedaron Ivabradín Kinidín Ranolazín		Ekki má nota Symtuza samhliða amiodaroni, dronedaroni, ivabradíni, kinidíni og ranolazíni (sjá kafla 4.3).
Digoxín	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmaþéttni digoxíns. (P-glykóprótein hömlun)	Mælt er með að gefa sjúklingum sem fá Symtuza minnsta mögulega skammt af digoxíni í upphafi. Auka skal varlega digoxín skammtinn til að ná tilætlaðri klínískri verkun, samhliða því sem lagt er heildarmat á klínískt ástand sjúklingsins.
<b>SÝKLALYF</b>		
Clarithromycin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að clarithromycin auki plasmaþéttni darunavirs og/eða cobicistats. (CYP3A hömlun) Þéttni clarithromycíns getur aukist við samhliða notkun DRV/COBI. (CYP3A hömlun)	Gæta skal varúðar þegar clarithromycin er gefið samhliða Symtuza.  Fyrir ráðlagðan skammt handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal fletta upp í samantekt á eiginleikum clarithromycíns.
<b>SEGAVARNARLYF/BLÓDFLÖGUHEMJANDI LYF</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Byggt á fræðilegum athugunum getur samhliða notkun Symtuza með þessum segavarnarlyfjum aukið þéttni segavarnarlyfsins. (CYP3A og/eða P-glykóprótein hömlun)	Ekki er mælt með notkun Symtuza samhliða segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun (DOAC) sem er umbrotið af CYP3A4 og flutt fyrir tilstilli P-gp, því það getur leitt til aukinnar blæðingarhættu.

Dabigatran etexilat Edoxaban	dabigatran etexilat (150 mg): <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg</u> stakur skammtur: dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 164%	Þörf er á klínísku eftirliti og skammtaminnkun þegar DOAC sem er flutt fyrir tilstilli P-gp en ekki umbrotið af CYP3A4, þ.m.t. dabigatran etexilat og edoxaban, er gefið samhliða Symtuza.
Ticagrelor	<u>darunavir/cobicistat 800/150 mg</u> <u>einu sinni á sólarhring:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 99%	Ekki má nota Symtuza samhliða ticagrelori (sjá kafla 4.3).
Clopidogrel	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að samhliða notkun Symtuza og clopidogrels dragi úr plasmabéttni virks umbrotsefnis clopidogrels, sem getur minnkað blóðflöguhemjandi áhrif clopidogrels.	Samhliða notkun Symtuza og clopidogrels er ekki ráðlögð. Ráðlagt er að nota önnur blóðflöguhemjandi lyf sem verða ekki fyrir CYP hömlun eða virkjun (t.d. prasugrel) (sjá kafla 4.3).
Warfarin	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að DRV/COBI breyti plasmabéttni warfarins.	Ráðlagt er að fylgjast með INR (international normalised ratio) þegar warfarin er notað samhliða Symtuza.
<b>FLOGAVEIKILYF</b>		
Carbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að þessi flogaveikilyf minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats og/eða tenofovir alafenamíðs. (CYP3A og/eða P-glykóprótein virkjun)	Ekki má nota Symtuza samhliða þessum flogaveikilyfjum (sjá kafla 4.3).
Oxcarbazepin		Samhliða notkun Symtuza og oxcarbazepins er ekki ráðlögð. Íhuga skal notkun annars flogaveikilyfs.
Clonazepam	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að Symtuza auki þéttni clonazepams (CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun Symtuza og clonazepams.
<b>GEDDEYFDARLYF</b>		
Náttúruleyfi Jóhannesarjurt	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að jóhannesarjurt minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats og/eða tenofovir alafenamíðs. (CYP3A og/eða P-glykóprótein virkjun)	Ekki má nota jóhannesarjurt samhliða Symtuza (sjá kafla 4.3).

Paroxetin Sertralin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni þessara geðdeyfðarlyfja. (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun) Hins vegar sýndu fyrri gögn varðandi ritonavir-örvað darunavir minnkun á plasmabéttni þessara geðdeyfðarlyfja (óþekktur verkunarmáti); hið síðara gæti verið sértækt fyrir ritonavir.	Ef nota á þessi geðdeyfðarlyf með Symtuza er mælt með klínísku eftirliti og mögulega þarf að breyta skömmtum geðdeyfðarlysins.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni þessara geðdeyfðarlyfja. (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)	
<b>SYKURSÝKISLYF</b>		
Metformin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni metformins. (MATE1 hömlun)	Náið klínískt eftirlit og aðlögun skammta metformins er ráðlagt hjá sjúklingum sem nota Symtuza.
<b>ÓGLEÐISTILLANDI LYF</b>		
Domperidon	Ekki rannsakað.	Ekki má nota domperidon samhliða Symtuza.
<b>SVEPPALYF</b>		
Clotrimazol Fluconazol Itraconazol	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni þessara sveppalyfja og sveppalyfin gætu aukið plasmabéttni darunavirs, cobicistats og/eða tenofovir alafenamíðs. (CYP3A og/eða P-glykóprótein hömlun)	Gæta skal varúðar og mælt er með klínísku eftirliti. Þegar þörf er á samhliða meðferð, á sólarhringsskammtur itraconazols ekki að fara yfir 200 mg.
Isavuconazol Posaconazol		
Voriconazol	Þéttni voriconazols getur aukist eða minnkað þegar það er gefið samhliða DRV/COBI.	Ekki ætti að nota voriconazol samhliða Symtuza, nema mat á hlutfalli ávinnings/áhættu réttlæti notkun voriconazols.
<b>ÞVAGSÝRUGIGTARLYF</b>		
Colchicin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni colchicins. (CYP3A og/eða P-glykóprótein hömlun).	Ráðlagt er að minnka skammta colchicins eða gera hlé á colchicin meðferð hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- og lifrarstarfsemi ef þörf er á meðferð með Symtuza. Ekki má nota colchicin samhliða Symtuza hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).
<b>MALARÍULYF</b>		
Artemeter/Lumefantrin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni lumefantrins. (CYP3A hömlun)	Nota má Symtuza og artemeter/lumefantrin samhliða án skammtaaðlögunar, þó skal gæta varúðar við þessa samsetningu vegna aukinnar útsetningar fyrir lumefantrini.

<b>LYF GEGN MYCOBAKTERÍUM</b>		
Rifampicin	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að rifampicin minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats og/eða tenofovir alafenamíðs. (CYP3A og/eða P-glýkóprótein virkjun)	Ekki má nota rifampicin samhliða Symtuza (sjá kafla 4.3).
Rifabutín Rifapentín	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að þessi lyf gegn mycobakteríum minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats og/eða tenofovir alafenamíðs. (CYP3A og/eða P-glýkóprótein virkjun)	Samhliða notkun Symtuza og rifabutíns og rifapentíns er ekki ráðlögð. Ef þörf er á samhliða notkun er ráðlagður skammtur 150 mg 3 sinnum í viku ákveðna daga (t.d. mánudag, miðvikudag, föstudag). Þörf er á auknu eftirliti með aukaverkunum tengdum rifabutíni þ.m.t. dauðfyrningafæð og æðahjúpsbólgu vegna þess að búast má við aukinni útsetningu fyrir rifabutíni. Frekari rannsóknir á minni skömmtum hafa ekki verið gerðar á rifabutíni. Hafa skal í huga að 150 mg skammtur 2 sinnum í viku getur e.t.v. ekki leitt til ákjósanlegustu útsetningar fyrir rifabutíni sem gæti valdið hættu á ónæmi fyrir rifamycíni og meðferðarþresti. Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi meðferð við berklum hjá HIV sýktum sjúklingum.  Þessar leiðbeiningar eru ólíkar leiðbeiningum fyrir ritonavir-örvað darunavir. Frekari upplýsingar má finna í samantekt á eiginleikum darunavirs.
<b>ÆXLISHEMJANDI LYF</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastín Vincristín	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni þessara æxlishemjandi lyfja. (CYP3A hömlun)	Þéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða Symtuza sem getur leitt til aukinna aukaverkana sem tengjast venjulega þessum lyfjunum. Gæta skal varúðar þegar eitt þessara æxlishemjandi lyfja er gefið samhliða Symtuza.
Everolímús Irinotecan		Ekki er mælt með samhliða notkun everolímús eða irinotecans og Symtuza.
<b>SEFANDI LYF/GEDROFSLYF</b>		
Perphenazín Risperidon Thioridazín	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni þessara geðrofslyfja. (CYP3A, CYP2D6 og/eða P-gp hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti þegar Symtuza er gefið samhliða perphenazín, risperidon eða thioridazín. Íhuga ber að minnka skammta þessara geðrofslyfja ef þau eru gefin samhliða Symtuza.
Lurasidon Pimozíd Quetiapín Sertindól		Ekki má nota lurasidon, pimozíd, quetiapín eða sertindól samhliða Symtuza (sjá kafla 4.3).

<b>β-BLOKKAR</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni þessara beta-blokka. (CYP2D6 hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti þegar Symtuza er gefið samhliða beta-blokkum og íhuga skal að minnka skammta beta-blokkans.
<b>KALSIUMGANGALOKAR</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni þessara kalsíumgangaloka. (CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti þegar þessi lyf eru notuð samhliða Symtuza.
<b>BARKSTERAR</b>		
Barksterar sem umbreytast aðallega fyrir tilstilli CYP3A (þ.m.t. betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni þessara barkstera. (CYP3A hömlun)	Samhliðanotkun Symtuza og barkstera (allar íkomuleiðir) sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A geta aukið hættuna á altækum barksteraáhrifum, þ.m.t. Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu.  Samhliðanotkun er ekki ráðlögð með barksterum sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn sé meiri en áhættan, en þá þarf að fylgjast með hvort sjúklingurinn verður fyrir altækum áhrifum barkstera.  Íhuga skal notkun annarra barkstera sem eru síður háðir umbroti CYP3A t.d. beclometason, einkum ef um langtímanotkun er að ræða.
Dexametason (til altækra verkunar)	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að (altækt) dexametason minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats. (CYP3A virkjun)	Gæta skal varúðar við notkun dexametasons til altækra verkunar samhliða Symtuza.
<b>ENDOTHELIN VIÐTAKABLOKKAR</b>		
Bosentan	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að bosentan minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats. (CYP3A virkjun) Búast má við að Symtuza auki plasmabéttni bosentans. (CYP3A hömlun)	Samhliða notkun Symtuza og bosentans er ekki ráðlögð.
<b>ERGOTAFLEIÐUR</b>		
t.d. Dihydroergotamin Ergometrin Ergotamin Methylergonovin	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að DRV/COBI auki útsetningu fyrir ergotafleiðum.	Ekki má nota Symtuza samhliða ergotafleiðum (sjá kafla 4.3).
<b>ANDVEIRULYF SEM VERKA BEINT Á LIFRARBÓLGU C VEIRU (HCV)</b>		
<b>NS3-4A hemlar</b>		
Elbasvir/grazoprevir	Byggt á fræðilegum athugunum getur Symtuza aukið útsetningu fyrir grazopreviri. (OATP1B og CYP3A hömlun)	Ekki má nota Symtuza samhliða elbasviri/grazopreviri (sjá kafla 4.3).

Glecaprevir/pibrentasvir	Byggt á fræðilegum athugunum getur DRV/COBI aukið útsetningu fyrir glecapreviri og pibrentasviri. (P-gp, BCRP og/eða OATP1B1/3 hömlun)	Ekki er mælt með samhliða notkun Symtuza og glecaprevirs/pibrentasvirs.
Daclatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Byggt á fræðilegum athugunum er ekki búist við neinum milliverkunum sem hafa klíniska þýðingu.	Symtuza og sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir, eða daclatasvir má nota samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>Náttúrulyf</b>		
Jóhannesarjurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Byggt á fræðilegum athugunum er mögulegt að jóhannesarjurt minnki verulega útsetningu fyrir DRV/COBI (CYP3A4 virkjun) og TAF. (P-glýkóprótein virkjun)	Ekki má nota Symtuza samhliða þessum lyfjum (sjá kafla 4.3).
<b>HMG CO-A REDÚKTASAHEMLAR</b>		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (10 mg einu sinni á sólarhring): atorvastatin AUC ↑ 290% atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319% atorvastatin C <sub>min</sub> ND  Rosuvastatin (10 mg einu sinni á sólarhring): rosuvastatin AUC ↑ 93% rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277% rosuvastatin C <sub>min</sub> ND  Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni fluvastatins, pitavastatins, pravastatins, lovastatins og simvastatins. (CYP3A hömlun og/eða flutningur)	Samhliða notkun HMG-CoA redúktasahemils ásamt Symtuza getur aukið plasmabéttni blóðfitulækkandi lyfjanna sem getur leitt til aukaverkana eins og vöðvakvilla. Þegar óskað er eftir samhliða notkun HMG CoA redúktasahemla ásamt Symtuza er ráðlegt að byrja með minnsta skammt og auka skammtinn smám saman þar til tilætluð klínísk verkun næst samhliða því sem fylgst er með öryggi við notkun lyfsins.
Lovastatin Simvastatin		Ekki má nota Symtuza samhliða lovastatini og simvastatini (sjá kafla 4.3).
<b>ÖNNUR BLÓDFITULÆKKANDI LYF</b>		
Lomitapid	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að Symtuza auki útsetningu fyrir lomitapídi við samhliðagjöf. (CYP3A hömlun)	Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3)
<b>H<sub>2</sub>-VIÐTAKABLOKKAR</b>		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Byggt á fræðilegum athugunum er ekki búist við milliverkunum í tengslum við verkunarmáta.	Nota má Symtuza samhliða H <sub>2</sub> -viðtakablokkum án þess að breyta þurfi skömmtum.
<b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni þessara ónæmisbælandi lyfja. (CYP3A hömlun) Búist er við að samhliða notkun ciclosporins auki plasmabéttni tenofovir alafenamíðs. (P-glýkóprótein hömlun)	Þegar þessi lyf eru notuð samhliða verður að fylgjast með þéttni ónæmisbælandi lyfsins þegar það er notað samhliða Symtuza.
Everolimus		Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus og Symtuza.

<b>BETA-VIRK INNÖNDUNARLYF</b>		
Salmeterol	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni salmeterols. (CYP3A hömlun)	Ekki er mælt með samhliðagjöf salmeterols og Symtuza. Samsetningin getur aukið hættuna á aukaverkunum af völdum salmeterols á hjarta og æðakerfi, þ.m.t. lengingu á QT-bili, hjartsláttarónotum og gúlshraðtakti.
<b>VERKJALYF SEM ERU ÁVANA- OG FÍKNILYF/MEDFERÐ VIÐ ÁVANBINDINGU ÓPÍÓÍÐA</b>		
Buprenorphin/naloxon	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að DRV/COBI auki plasmabéttni buprenorphins og/eða norbuprenorphins.	Hugsanlega er ekki þörf á skammtabreytingum fyrir buprenorphin þegar það er gefið samhliða Symtuza en mælt er með nánu klínísku eftirliti m.t.t. einkenna ópíóíðeitrunar.
Metadon	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni metadons.  Með ritonavir-örvuðu darunaviri sást lítil minnkun á plasmabéttni metadons. Frekari upplýsingar má finna í samantekt á eiginleikum darunavirs.	Ekki er reiknað með að stilla þurfi skammt metadons af þegar samhliða notkun Symtuza hefst. Mælt er með klínísku eftirliti vegna þess að hugsanlega þarf að stilla viðhaldsmeðferð af hjá sumum sjúklingum.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Byggt á fræðilegum athugunum getur DRV/COBI aukið plasmabéttni þessara verkjalyfja. (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti þegar Symtuza er gefið samhliða þessum verkjalyfjum.
<b>GETNAÐARVARNALYF SEM INNIHALDA ESTRÓGEN</b>		
Drospirenon etinylestradiol (3 mg/0,02 mg einu sinni á sólarhring)  Etinylestradiol  Noretindron	drospirenon AUC ↑ 58% drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15% drospirenon C <sub>min</sub> ND  etinylestradiol AUC ↓ 30% etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% etinylestradiol C <sub>min</sub> ND  Byggt á fræðilegum athugunum getur DRV/COBI breytt plasmabéttni etinylestradiols og/eða noretindrons.	Mælt er með annarri eða viðbótar-getnaðarvörn þegar getnaðarvarnarlyf, sem grundvallast á estrogeni, eru notuð samhliða Symtuza. Sjúklingar sem nota estrogen sem uppbótarmeðferð með hormónum, eiga að vera undir eftirliti læknis með tilliti til einkenna estrogenskorts. Þegar Symtuza er gefið samhliða lyfi sem inniheldur drospirenon er klínískt eftirlit ráðlagt vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.
<b>ÓPÍÓÍÐA-BLOKKI</b>		
Naloxegol	Ekki rannsakað.	Ekki má nota Symtuza samhliða naloxegolí.

<b>FOSFODIESTERASA, GERÐ 5 (PDE-5) HEMLAR</b>		
<p>Meðferð við rístruflunum Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p> <p>Avanafil</p>	<p>Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni þessara PDE-5 hemla. (CYP3A hömlun)</p>	<p>Gæta skal varúðar við samhliða notkun PDE-5 hemla til meðhöndlunar á rístruflunum samhliða Symtuza. Ef ábending er fyrir notkun Symtuza samhliða sildenafili, vardenafili eða tadalafil, er mælt með notkun staks skammts sildenafilis sem ekki er stærri en 25 mg á 48 klst., staks skammts vardenafilis sem ekki er stærri en 2,5 mg á 72 klst. eða staks skammts af tadalafil sem ekki er stærri en 10 mg á 72 klst.</p> <p>Ekki má nota avanafil samhliða Symtuza (sjá kafla 4.3).</p>
<p>Til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmabéttni þessara PDE-5 hemla. (CYP3A hömlun)</p>	<p>Ekki hefur verið sýnt fram á öruggan og virkan skammt af sildenafili, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða Symtuza. Aukinn möguleiki er á aukaverkunum tengdum sildenafili (þ.m.t. sjóntruflanir, lágþrýstingur, langvarandi ris og yfirlíð). Þess vegna má ekki nota sildenafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða Symtuza (sjá kafla 4.3).</p> <p>Ekki er ráðlagt að nota tadalafil til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða Symtuza.</p>
<b>PRÓTÓNUPUMPUHEMLAR</b>		
<p>Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol</p>	<p>Byggt á fræðilegum athugunum er ekki búist við milliverkunum í tengslum við verkunarmáta.</p>	<p>Nota má Symtuza samhliða prótónupumpuhemlum án þess að breyta þurfi skömmtum.</p>



RÓANDI LYF/SVEFNLYF		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (gefið með inndælingu) Zolpidem           Midazolam (til inntöku) Triazolam	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að DRV/COBI auki plasmaþéttni þessara róandi lyfja/svefnlyfja. (CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við notkun Symtuza samhliða þessum róandi lyfjum/svefnlyfjum og íhuga skal að minnka skammta róandi lyfjsins/svefnlyfsins.  Gæta skal varúðar við samhliða notkun Symtuza og midazolams sem er gefið með inndælingu.  Ef Symtuza er notað samhliða midazolami sem gefið er með inndælingu skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður, sem tryggja náð klínískt eftirlit og viðeigandi úrræði ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving kemur fram. Íhuga skal að breyta skammti midazolams, einkum ef gefið er meira en einn skammtur af midazolami.  Ekki má nota midazolam til inntöku eða triazolam samhliða Symtuza (sjá kafla 4.3).
MEÐFERÐ VIÐ BRÁÐU SÁÐLÁTI		
Dapoxetin	Ekki rannsakað.	Ekki má nota Symtuza samhliða dapoxetini.
ÞVAGFÆRALYF		
Fesoterodin Solifenacin	Ekki rannsakað.	Gæta skal varúðar við notkun. Fylgjast skal með aukaverkunum af völdum fesoterodins eða solifenacins og nauðsynlegt getur verið að draga úr skammti fesoterodins eða solifenacins.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun Symtuza á meðgöngu. Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (300-1.000 þunganir) og þær benda til þess að darunavir, cobicistat og tenofovir alafenamíð valdi hvorki vansköpun né eiturvekunum á fóstur/nýbura. Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) og þær benda til þess að emtricitabin valdi hvorki vansköpun né eiturvekunum á fóstur/nýbura.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa darunavirs og emtricitabins á æxlun (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir benda ekki til beinna skaðlegra áhrifa cobicistats og tenofovir alafenamíðs á æxlun (sjá kafla 5.3).

Meðferð með darunaviri/cobicistati (tvö innihaldsefni Symtuza) á meðgöngu leiðir til lítillar útsetningar fyrir darunaviri (sjá kafla 5.2) sem getur tengst aukinni hættu á meðferðarbresti og aukinni hættu á smiti HIV sýkingar til barns. Því skal ekki hefja meðferð með Symtuza á meðgöngu og skipta skal yfir á aðra meðferð hjá konum sem verða þungar meðan á meðferð með Symtuza stendur (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Brjóstagjöf

Emtricitabin skilst út í brjóstamjólk. Ekki er þekkt hvort darunavir, cobicistat eða tenofovir alafenamíð skiljast út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á að darunavir, cobicistat og tenofovir skiljast út í mjólk. Rannsóknir á rottum hafa sýnt fram á að darunavir skilst út í mjólk og við stóra skammta (1.000 mg/kg/sólarhring) komu fram eiturverkanir hjá afkvæminu.

Þar sem möguleiki er á aukaverkunum hjá brjóstmylkingum, skal ráðleggja konum að gefa ekki brjóst séu þær í meðferð með Symtuza.

Til að koma í veg fyrir að HIV-smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

### Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif darunavirs, cobicistats, emtricitabins eða tenofovirs alafenamíðs á frjósemi hjá mönnum. Engin áhrif komu fram á mökun eða frjósemi hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Samkvæmt dýrarannsóknnum er ekki búist við neinum áhrifum Symtuza á æxlun eða frjósemi.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Symtuza hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um sundl sem getur komið fram meðan á meðferð með Symtuza stendur (sjá kafla 4.8).

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggisupplýsingum

Heildaröryggisupplýsingar Symtuza byggjast á gögnum úr slembiraðaðri, tvíblindri 2. stigs samanburðarrannsókn GS-US-299-0102 (N = 103 á darunavir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamíð [D/C/F/TAF]), gögnum úr tveimur 3. stigs rannsóknnum TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362 á D/C/F/TAF) og TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 á D/C/F/TAF), og öllum tiltækum gögnum úr klínískum rannsóknnum og upplýsingum eftir markaðssetningu á innihaldsefnunum. Þar sem Symtuza inniheldur darunavir, cobicistat, emtricitabin og tenofovir alafenamíð má búast við aukaverkunum sem tengjast hverju efnasambandi fyrir sig.

Algengustu (> 5%) aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð í 2. stigs (GS-US-299-0102) og 3. stigs rannsókn (AMBER, TMC114FD2HTX3001, geining eftir 96 vikur) voru niðurgangur (22,6%), höfuðverkur (13,1%), útbrot (12,7%), ógleði (9,7%), þreyta (8,0%) og kviðverkir (5,8%).

Algengustu (> 5%) aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá bældum meðferðarreindum sjúklingum (EMERALD rannsókn TMC114IFD3013, geining eftir 96 vikur) voru niðurgangur (10,5%), höfuðverkur (10,4%), liðverkir (7,7%), kviðverkir (7,5%), þreyta (5,9%) og útbrot (5,1%).

### Listi yfir aukaverkanir í töfluformi

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni í töflu 2. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

**Tafla 2**

MedDRA flokkun eftir líffærum Tíðniflokkur	Aukaverkun
<i>Blóð og eitlar</i>	
algengar	blóðleysi
<i>Ónæmiskerfi</i>	
algengar	(lyfja) ofnæmi

sjaldgæfar	heilkenni endurvirkjunar ónæmis (immune reconstitution inflammatory syndrome)
<i>Efnaskipti og næring</i>	
algengar	sykursýki, lysterleysi, blóðkólesterólhækkun, aukning eðlisléttra fitupróteina, blóðþríglýseríðhækkun, blóðfituhækkun, blóðfituröskun (dyslipidaemia)
sjaldgæfar	blóðsykurshækkun
<i>Geðræn vandamál</i>	
algengar	óeðlilegir draumar
<i>Taugakerfi</i>	
mjög algengar	höfuðverkur
algengar	sundl
<i>Meltingarfæri</i>	
mjög algengar	niðurgangur
algengar	uppköst, ógleði, kviðverkir, uppþemba, meltingartruflun, vindgangur
sjaldgæfar	bráð brisbólga, hækkun brisensíma
<i>Lifur og gall</i>	
algengar	hækkuð gildi lifrarendsíma
sjaldgæfar	bráð lifrabólga <sup>a</sup> , frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis) <sup>a</sup>
<i>Húð og undirhúð</i>	
mjög algengar	útbrot (þ.m.t. blettótt, dröfnuörðu-, örðu- og roðaðpotsútbrot, kláðaútbrot, almenn útbrot og ofnæmishúðbólga)
algengar	kláði, ofsakláði
sjaldgæfar	ofnæmisbjúgur
mjög sjaldgæfar	lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum <sup>a</sup> , Stevens-Johnson heilkenni <sup>a</sup>
tíðni ekki þekkt	eitrunardreplos húðþekju <sup>a</sup> , bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum <sup>a</sup>
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
algengar	liðverkir, vöðvaverkir
sjaldgæfar	beindrep
<i>Nýru og þvagsfæri</i>	
mjög sjaldgæfar	nýrnakvilli af völdum kristalla <sup>a§</sup>
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	
sjaldgæfar	brjóstastækkun hjá körlum <sup>a</sup>
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
algengar	þróttleysi, þreyta
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	
algengar	blóðkreatínínhækkun

- <sup>a</sup> Aukaverkanir til viðbótar sem aðeins komu fram með darunaviri/ritonaviri í öðrum rannsóknum eða frá reynslu eftir markaðssetningu
- <sup>§</sup> Aukaverkunin kom fram eftir markaðssetningu. Samkvæmt leiðbeiningum um Samantekt á eiginleikum lyfs (endurskoðuð útgáfa 2, september 2009) var tíðni þessarar aukaverkunar eftir markaðssetningu ákvörðuð með því að nota þrenningarregluna (rule of 3).

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Útbrot*

Útbrot eru algeng aukaverkun hjá sjúklingum sem fá meðferð með darunaviri. Útbrot voru að mestu væg eða í meðallagi mikil og komu oft fram á fyrstu fjórum vikum meðferðar en hjöðnuðu við áframhaldandi lyfjagjöf (sjá kafla 4.4). Í 2/3. stigs rannsóknunum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður fengu 12,7% (59/465) sjúklinga sem fengu Symtuza útbrot (voru í flestum tilvikum 1. stigs), 1,5% (7/465) sjúklinga hættu meðferð vegna útbrot, þar af einn vegna útbrot og ofnæmis. Í 3. stigs rannsókninni hjá bældum meðferðarreindum sjúklingum (EMERALD rannsókn TMC114IFD3013) fengu 5,1% (39/763) sjúklinga sem fengu Symtuza útbrot (voru í flestum tilvikum 1. stigs), enginn hætti meðferð vegna útbrot.

#### *Efnaskiptabreytur*

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Í 3. stigs rannsókninni á Symtuza hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður kom fram aukning frá upphafsgildi í breytum í fastandi heildarkólesteróli, beinu lágþéttituprótein (LDL) og háþéttituprótein (HDL) kólesteróli og þriglýseríðum eftir 48 og 96 vikur (sjá töflu 3). Miðgildi aukninga frá upphafsgildi voru meiri hjá D/C/F/TAF hópnum samanborið við DRV/ cobicistat (COBI)+F/ tenofovir disoproxil fumarat (TDF) hópinn eftir 48 vikur.

**Tafla 3**

Fitubreyta	Miðgildi í upphafi	Miðgildi aukningar frá upphafsgildi í		
		Viku 48 D/C/F/TAF	Viku 48 D/C + F/TDF	Viku 96* D/C/F/TAF
Heildarkólesteról (mmól/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL kólesteról (mmól/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL kólesteról (mmól/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Þriglýseríð (mmól/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 fyrir allar 4 fitubreyturnar þegar D/C/F/TAF er borið saman við D/C + F/TDF eftir 48 vikur

\* Engin gögn til fyrir samanburðarhóp eftir 48 vikur

#### *Vandamál í stoðkerfi*

Greint hefur verið frá auknum kreatínfosfókínasa (CPK), vöðvaverkjum, vöðvaþrota og mjög sjaldan rákvöðvalýsu við notkun HIV próteasahemla, einkum í samsetningum með núkleósíðbakritahemlum.

#### *Beindrep*

Greint hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar (CART) í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

#### *Heilkenni endurvirkjunar ónæmis*

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (CART) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu). Hins vegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

### *Blæðingar hjá sjúklingum með dreyrasyki*

Greint hefur verið frá auknum sjálfsprottnum blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasyki sem eru í meðferð með andretróveiru próteasahemlum (sjá kafla 4.4).

### *Minnkun í áætlaðri úthreinsun kreatínins*

Cobicistat eykur kreatínin í sermi vegna hömlunar á nýrnápluseytingu kreatínins, án þess að hafa áhrif á gauklasíun nýrna, til dæmis metið með Cystatin C (Cyst C) sem merkiefni síunar.

Í 3. stigs rannsókninni á Symtuza hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður kom fram aukning á kreatínini í sermi og minnkun á eGFR<sub>CG</sub> við fyrsta mat á meðferð (vika 2) og sem hélst stöðug í 96 vikur. Eftir 48 vikur voru breytingar frá upphafsgildi minni með D/C/F/TAF en með D/C+F/TDF. Miðgildi breytinga á eGFR<sub>CG</sub> var -5,5 ml/mín. með D/C/F/TAF og -12,0 ml/mín. með D/C+F/TDF ( $p < 0,001$ ). Með því að nota Cyst C sem merkiefni síunar var miðgildi breytinga í áætluðum gauklasíunarhraða sem reiknaður var með CKD-EPI (eGFR<sub>CKD-EPI CystC</sub>) formúlunni, talinn í sömu röð, 4,0 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> og 1,6 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Eftir 96 vikur var miðgildi breytinga á eGFR<sub>CG</sub> -5,2 ml/mín. með D/C/F/TAF. Með því að nota Cyst C sem merkiefni síunar var miðgildi breytinga í áætluðum gauklasíunarhraða sem reiknaður var með CKD-EPI (eGFR<sub>CKD-EPI CystC</sub>) formúlunni ( $N = 22$ ) +4,4 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> með D/C/F/TAF.

### Börn

Öryggi Symtuza hjá börnum hefur ekki verið rannsakað. Þó var öryggi innihaldsefna Symtuza metið með hliðsjón af klínísku rannsókninni TMC114-C230 ( $N = 12$ ) fyrir darunavir ásamt ritonaviri og GS-US-292-0106 ( $N = 50$ ) fyrir fasta samsetningu sem innihélt elvitegravir, cobicistat, emtricitabin og tenofovir alafenamíð. Upplýsingar úr þessum rannsóknum sýndu að heildaröryggi innihaldsefna Symtuza hjá börnum á aldrinum 12 til < 18 ára sem vógu að minnsta kosti 40 kg var svipað og fram hefur komið hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1).

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veiru*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun innihaldsefna Symtuza hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veiru.

Meðal 1.968 sjúklinga sem áður höfðu fengið meðferð, sem fengu darunavir, ásamt ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring, voru 236 sjúklingar sem einnig voru sýktir af lifrabólgu B eða C. Sjúklingar sem einnig voru sýktir af lifrabólgu voru líklegri til að vera með eða fá hækkun á gildum lifrartransamínasa en þeir sem ekki voru með langvinna veirulifrabólgu. Öryggi emtricitabins og tenofovir alafenamíðs í samsetningu með elvitegraviri og cobicistati í töflu með fasta skammtasamsetningu var metið hjá um það bil 70 sjúklingum sem voru samtímis með HIV/HBV sýkingu og sem fengu á þeim tíma meðferð við HIV í opinni klínískri rannsókn (GS-US-292-1249). Byggt á takmarkaðri reynslu virðist öryggi emtricitabins/tenofovir alafenamíðs vera svipað hjá sjúklingum sem samtímis eru með HIV/HBV sýkingu og hjá sjúklingum sem einungis eru með HIV-1 sýkingu (sjá kafla 4.4).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## **4.9 Ofskömmun**

Reynsla af bráðri ofskömmun hjá mönnum með Symtuza er takmörkuð.

Ef ofskömmun verður skal fylgjast með sjúklingnum með tilliti til eiturrhifa (sjá kafla 4.8).

Ekkert sértækt móteitur er til við ofskömmtun með Symtuza. Meðferð við ofskömmtun með Symtuza byggist á almennri stuðningsmeðferð, þar með talið eftirliti með lífsmörkum sem og klínisku ástandi sjúklingsins.

Þar sem darunavir og cobicistat bindast mikið plasmapróteinum er ólíklegt að þau verði marktækt fjarlægð með blóðskilun eða kviðskilun. Hægt er að fjarlægja emtricitabin með blóðskilun sem fjarlægir um það bil 30% af skammti emtricitabins með 3 klst. skilun sem hefst innan við 1,5 klst. frá inntöku emtricitabin skammtsins. Tenofovir má á virkan hátt fjarlægja með blóðskilun með útdráttarstuðli u.þ.b. 54%. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja emtricitabin eða tenofovir með kviðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, veirulyf til meðferðar á HIV sýkingum, blöndur, ATC-flokkur: J05AR22

#### Verkunarháttur

Darunavir hamlar tvíliðmyndun og hvetjandi virkni HIV-1 próteasa ( $K_D = 4,5 \times 10^{-12}$  M). Það hindrar með sértækum hætti klofnun HIV umritaðra Gag-Pol fjölpróteina í veirusýktum frumum, og kemur þannig í veg fyrir myndun þroskaðra veiruagna sem geta sýkt aðrar frumur.

Cobicistat er verkunarháður hemill cýtókróm P450 af undirflokknum CYP3A. Hömlun umbrota cobicistats fyrir tilstilli CYP3A eykur altæka útsetningu fyrir CYP3A hvarfefnum eins og darunaviri, þar sem aðgengi er takmarkað og helmingunartími styttest vegna umbrota sem háð eru CYP3A.

Emtricitabin er núkleósíðbakritahemill (NRTI) og núkleósíðhliðstæða 2'-deoxycytidins. Emtricitabin fosfórást fyrir tilstilli frumuensíma í emtricitabin þrífosfat. Emtricitabin þrífosfat hamlar eftirmyndun HIV með innleiðingu inn í veiru DNA fyrir tilstilli HIV bakrita (RT) og stöðvar þannig lengingu DNA keðjunnar.

Tenofovir alafenamíð er núkleótíðbakritahemill (NtRTI) og fosfónóamidat forlyf tenofovirs (2'-deoxyadenosin monófósfat hliðstæða). Tenofovir alafenamíð berst inn í frumur og vegna aukins stöðugleika í umfrymi og virkjun innan frumna fyrir tilstilli vatnsrofs af völdum catépsíns A er tenofovir alafenamíð virkara en tenofovir disoproxil við metun tenofovirs í einkjarna frumum í útæðablóði (PBMC) (meðtaldar aðrar HIV markfrumur eins og eitilfrumur) og átfrumum. Innanfrumu tenofovir er síðan fosfórýlerað yfir í lyfjafræðilega virka umbrotsefnið tenofovir tvífosfat. Tenofovir tvífosfat hamlar eftirmyndun HIV með innleiðingu í veiru DNA fyrir tilstilli HIV bakrita og stöðvar þannig lengingu DNA keðjunnar.

#### Veiruhamlandi virkni *in vitro*

Darunavir, emtricitabin og tenofovir alafenamíð sýndu veiruhamlandi samlegðaráhrif í frumuræktun með samsetningu tveggja lyfja.

Darunavir er virkt gegn rannsóknarstofustofnum og klínískum stofnum HIV-1 og rannsóknarstofustofnum HIV-2 í bráðsýktum T-frumulínum, einkjarna frumum í útæðablóði (PBMC) og einkjörnungum/átfrumum úr mönnum, með miðgildi  $EC_{50}$  á bilinu 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir hefur veirueyðandi verkun *in vitro* gegn breiðum flokki HIV-1 úr hópi M (A, B, C, D, E, F, G) og upprunalegum stofnum úr hópi O, með  $EC_{50}$  gildi á bilinu frá < 0,1 til 4,3 nM. Þessi  $EC_{50}$  gildi eru vel undir þéttibilinu 87  $\mu$ M til > 100  $\mu$ M, sem hefur eiturvekanir á 50% frumna.

Cobicistat hefur ekki greinanlega veiruhamlandi virkni gegn HIV-1 og vinnur ekki gegn veiruhamlandi áhrifum darunavirs, emtricitabins og tenofovirs.

Veiruhamlandi virkni emtricitabins var metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum og við klínískar aðstæður í frumulínum eitilkímfrumna (lymphoblastoid cell lines), MAGI-CCR5 frumulínu og einkjarna frumum í útæðablóði. Gildi 50% hrifstyrks (EC<sub>50</sub>) emtricitabins voru á bilinu 0,0013 til 0,64 µM. Emtricitabin sýndi veiruhamlandi virkni gegn veirum í frumurækt gagnvart HIV-1 greinum A, B, C, D, E, F og G (EC<sub>50</sub> gildi voru á bilinu 0,007 til 0,075 µM) og sýndi virkni sem var sérhæfð gegn HIV-2 (EC<sub>50</sub> gildi voru á bilinu 0,007 til 1,5 µM) stofni.

Veiruhamlandi virkni tenofovir alafenamíðs var metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum af undirgerð B og við klínískar aðstæður í frumulínum eitilkímfrumna, einkjarna frumum útæðablóði, einkyrningum/átfrumum og CD4<sup>+</sup>-T eitilfrumum. EC<sub>50</sub> gildi tenofovir alafenamíðs voru á bilinu 2,0 til 14,7 nM. Tenofovir alafenamíð sýndi veiruhamlandi virkni í frumurækt gagnvart öllum HIV-1 flokkum (M, N og O), m.a. undirgerðum A, B, C, D, E, F og G (EC<sub>50</sub> gildi voru á bilinu 0,10 til 12,0 nM) og sýndi virkni sem var sérhæfð gegn HIV-2 (EC<sub>50</sub> gildi voru á bilinu 0,91 til 2,63 nM) stofni.

### Ónæmi

*In vitro* val á darunavir-ónæmum veirum af villigerð HIV-1 tók langan tíma (> 3 ár). Veirurnar sem voru valdar gátu ekki fjölgað sér ef þéttni darunavirs fór yfir 400 nM. Veirur sem valdar voru við þessi skilyrði og sýndu minnkað næmi fyrir darunaviri (á bilinu: 23-50 falt) innihéldu 2 til 4 aminósýruútskiptingar (substitutions) í próteasageninu. Ekki var hægt að skýra minnkað næmi veira fyrir darunaviri í valrannsókninni með þessum próteasastökkbreytingum.

*In vivo* komu ónæmistengdar stökkbreytingar tengdar darunaviri (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eða M, T74P, L76V, I84V og L89V) hjá HIV-1 próteasa fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem áður hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum og höfðu allir fengið áður meðferð með próteasahemli.

Minnað næmi fyrir emtricitabini tengist M184V/I stökkbreytingu í HIV-1 bakrita.

HIV-1 stofnar með minnkað næmi fyrir tenofoviri alafenamíði tjá K65R stökkbreytingu í HIV-1 bakritum; auk þess hefur tímabundið orðið vart við K70E stökkbreytingu í HIV-1 bakritum. HIV-1 stofnar með K65R stökkbreytingu hafa í litlu magni minnkað næmi fyrir abacaviri, emtricitabini, tenofoviri og lamivudini.

*Nýframkomið ónæmi hjá sjúklingum sem eru sýktir af HIV-1 og hafa ekki áður fengið meðferð og eru veirufræðilega bældir*

Í 96 vikna meðferð í 3. stigs rannsóknunum TMC114FD2HTX3001 (AMBER) á sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð og TMC114IFD3013 (EMERALD) á sjúklingum sem voru veirufræðilega bældir og höfðu fengið meðferð áður, var ónæmisprófun framkvæmd á sýnum frá sjúklingum sem upplifðu veirufræðilegan meðferðarrest samkvæmt skilgreiningu rannsóknaráætlunar (protocol-defined virologic failure [PDVF]) og höfðu HIV-1 RNA ≥ 400 eintök/ml þegar meðferðarrestur kom fram eða við síðari tímápunkta. Nýframkomið ónæmi í Symtuza hópunum er sýnt í töflu 4. Engar DRV, frumkomnar PI eða TDF/TAF ónæmistengdar stökkbreytingar komu fram.

**Tafla 4: Nýframkomið ónæmi í AMBER og EMERALD rannsóknum (vika 96)**

Rannsókn	Meðferðar- hópur	Þátt- takendur, n	Þátttakendur með PDVF, n (%)	Þátttakendur með PDVF fyrir ónæmi, n (%)	Þáttakendur með ≥ 1 nýframkomið RAM, n (%)		
					Próteasi Frum- komnar PI/DRV	TDF/ TAF	Bakriti FTC
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
Heildar 3. stigs	Symtuza	1.125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

<sup>a</sup> Sást eftir 36 vikur M184M/I/V, veldur ónáemi fyrir FTC. Þessi þátttakandi var með K103N stökkbreytingu við skimun, sem bendir til NNRTI ónáemis (transmitted resistance).  
 DRV = darunavir; FTC = emtricitabin; PDVF = veirufraðilegur meðferðarbrestur samkvæmt skilgreiningu rannsóknaráætlunar; PI = próteasahemill; RAM = ónámistengd stökkbreyting; TDF = tenofovir disoproxil fumarat; TAF = tenofovir alafenamíð

*Krossónæmi hjá sjúklingum sem eru sýktir af HIV-1 og hafa ekki áður fengið meðferð og eru veirufraðilega bældir*

Emtricitabin-ónæma veiran með M184M/I/V stökkbreytingu var með krossónæmi fyrir lamivudini en hélt næmi fyrir abacaviri, stavudini, tenofoviri og zidovudini.

#### Klínísk verkun

*Sjúklingar með HIV-1 sem ekki hafa fengið meðferð áður*

Í tvíblindri 3. stigs rannsókn TMC114FD2HTX3001 (AMBER) var sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð slembiraðað til að fá annaðhvort Symtuza (N = 362) eða samsetningu af darunaviri og cobicistati í fastri skammtasamsetningu og emtricitabini og tenofovir disoproxil fumarati (F/TDF) í fastri skammtasamsetningu (N = 363) einu sinni á sólarhring. Veirufraðileg svörun var skilgreind sem < 50 eintök/ml með yfirlitsaðferð (snapshot approach) (sjá töflu 5).

Á heildina voru sjúklingarnir 725 með miðgildisaldur 34 ára (bil 18-71), 88,3% voru karlar, 83,2% hvítir, 11,1% svartir, 1,5% asískir. Meðaltal plasma HIV-1 RNA var 4,48 log<sub>10</sub> eintök/ml (SD = 0,61) í upphafi og miðgildi CD4+ frumutalningar var 453 x 10<sup>6</sup> frumur/l (bil 38 – 1.456 x 10<sup>6</sup> frumur/l) í upphafi.

Tafla 5: Veirufraðilegar niðurstöður í AMBER í viku 48 og 96 (FDA yfirlit (Snapshot))	Vika 48		Vika 96*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
<b>Veirufraðileg svörun, %</b>			
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 eintök/ml</b>	91,4%	88,4%	85,1%
Meðferðarmunur <sup>a</sup>	2,7 (95% CI: -1,6; 7,1)		
<b>Veirufraðilegur meðferðarbrestur<sup>b</sup></b>	4,4%	3,3%	5,5%
HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml	2,5%	2,5%	1,7%
Veirufraðilegur meðferðarbrestur sem leiðir til þess að hætt er að taka lyfið	0,3%	0	1,4% <sup>d</sup>
Hætt að taka rannsóknarlyf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirbyggjandi gildi HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml	1,7%	0,8%	2,5%
<b>Engin veirufraðileg gögn<sup>c</sup></b>	4,1%	8,3%	9,4%
Astæður			
Hætt í rannsókn vegna aukaverkunar eða dauða	2,2%	4,4%	2,2%
Hætt að taka rannsóknarlyf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirbyggjandi gildi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml	1,1%	2,5%	5,8%
Gögn vantar á tímabili en með í rannsókn	0,8%	1,4%	1,4%
<b>Veirufraðileg svörun (HIV-1-RNA &lt; 50 eintök/ml; yfirlitsgreining (snapshot analysis)) skv. undirhópum, n/N (%)</b>			
<b>Aldur</b>			
< 50 ára	299/326 (91,7%)	293/331 (88,5%)	276/326 (84,7%)
≥ 50 ára	32/36 (88,9%)	28/32 (87,5%)	32/36 (88,9%)
<b>Kyn</b>			
Karl	292/318 (91,8%)	289/322 (89,8%)	270/318 (84,9%)
Kona	39/44 (88,6%)	32/41 (78,0%)	38/44 (86,4%)
<b>Kynþáttur</b>			
Svartur	34/40 (85,0%)	34/40 (85,0%)	28/40 (70,0%)
Ekki svartur	281/305 (92,1%)	275/309 (89,0%)	266/305 (87,2%)



<b>Veirumagn í upphafi</b>			
≤ 100.000 eintök/ml	278/303 (91,7%)	265/293 (90,4%)	260/303 (85,8%)
> 100.000 eintök/ml	53/59 (89,8%)	56/70 (80,0%)	48/59 (81,4%)
<b>CD4+ frumutalning í upphafi</b>			
< 200 frumur/mm <sup>3</sup>	16/22 (72,7%)	25/29 (86,2%)	16/22 (72,7%)
≥ 200 frumur/mm <sup>3</sup>	315/340 (92,6%)	296/334 (88,6%)	292/340 (85,9%)
<b>Meðaltalsbreyting á CD4+ frumutalningu frá upphafi</b>	188,7	173,8	228,8

<sup>a</sup> Byggt á MH prófi aðlöguðu að undihópum þar sem lagskiptingarþættir eru HIV-1 RNA gildi (≤ 100.000 eða > 100.000 eintök/ml) og CD4+ frumutalning (< 200 eða ≥ 200 frumur/μl).

<sup>b</sup> Nær yfir þátttakendur sem voru með HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml í viku 48/96; þátttakendur sem hættu snemma vegna skorts eða taps verkunar samkvæmt mati rannsóknarlæknis; þátttakendur sem hættu af öðrum ástæðum en aukaverkun, dauða eða skorti eða tapi verkunar og voru með HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml þegar þeir hættu.

<sup>c</sup> Vika 48 tímabil: dagur 295 – dagur 378; vika 96 tímabil: dagur 631 – dagur 714;

<sup>d</sup> Fimm þátttakendur hættu í rannsókninni af ástæðum tengdum verkun samkvæmt mati rannsóknarlæknis (ákvörðun læknis), þar af voru 3 með síðasta gildi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml á meðferð.

\* Engin gögn til fyrir samanburðarhóp eftir 48 vikur

### Breytingar á mælingum á beinþéttni

Í 3. stigs rannsókninni TMC114FD2HTX3001 hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð tengdist Symtuza engri eða lítils háttar minnkun á beinþéttni samanborið við DRV/COBI+F/TDF, mæld með DXA greiningu á mjöðm (breyting meðaltals minnstu fervika í prósentum: 0,17% samanborið við -2,69; p < 0,001) og mjóhrygg (breyting meðaltals minnstu fervika í prósentum: -0,68% samanborið við -2,38; p = 0,004) eftir 48 vikna meðferð. Eftir 96 vikur á meðferð með Symtuza voru (95% CI) prósentubreytingar frá upphafi á beinþéttni í mjöðm -0,26 (-0,96; 0,45) % og á hryggsvæðinu -0,93 (-1,82; -0,05) %.

### Breytingar á mælingum á nýrnastarfsemi

Í rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð tengdist Symtuza minni áhrifum á áætlaðan gaukulsúnarhraða samkvæmt Cockcroft-Gault aðferð borið saman við samanburðarhóp (DRV/COBI+F/TDF).

### Sjúklingar með HIV-1 sem höfðu fengið meðferð áður

Í 3. stigs rannsókn TMC114FD3013 (EMERALD) var lagt mat á verkun Symtuza hjá veirufræðilega bældum (HIV-1 RNA minna en 50 eintök/ml) sjúklingum sýktum af HIV-1. Sjúklingar voru veirufræðilega bældir í a.m.k. 2 mánuði og höfðu ekki oftast en einu sinni haft hækkuð á veirufjölda yfir 50 HIV-1 RNA eintök/ml á árinu áður en þeir voru skráðir í rannsóknina. Sjúklingar fengu að vera með í rannsókninni ef þeir höfðu áður fengið meðferðarrest á einhverri andretróveirumeðferð sem innihélt ekki darunavir. Sjúklingar höfðu ekki sögu um veirufræðilegan brest á meðferðum sem byggðu á darunaviri og, ef fyrri arfgerðir lágu fyrir, ekki stökkbreytingar sem tengjast darunaviri. Sjúklingar voru á stöðuri andretróveirumeðferð (í a.m.k. 6 mánuði) sem samanstóð af örvuðum próteasahemli [annaðhvort darunavir einu sinni á dag eða atazanavir (báðir örvaðir með ritonaviri eða cobicistati) eða lopinavir með ritonaviri] samhliða emtricitabini og TDF. Þeir skiptu annaðhvort yfir á Symtuza (N = 763) eða héldu áfram á meðferðaráætlun sinni (N = 378) (slembiraðað 2:1).

Miðgildi aldurs sjúklinga var 46 ár (bil 19-78), 82% voru karlar, 75,5% hvítir, 20,9% svartir og 2,3% asískir. Miðgildi CD4+ frumutalningar var 628 x 10<sup>6</sup> frumur/mm<sup>3</sup> (bil 111-1.921 x 10<sup>6</sup> frumur/mm<sup>3</sup>) í upphafi. Veirufræðilegar niðurstöður í EMERALD rannsókninni frá viku 48 og 96 koma fram í töflu 6.

<b>Tafla 6: Vika 48 og 96 veirufræðilegar niðurstöður í EMERALD rannsókn</b>			
	<b>Vika 48</b>		<b>Vika 96*</b>
	<b>Symtuza</b> N = 763	<b>bPI+F/TDF</b> N = 378	<b>Symtuza</b> N = 763
<b>Uppsafnað veirufræðilegt afturhvarf samkvæmt skilgreiningu rannsóknaráætlunar<sup>a</sup>, %</b>			
Afturhvarfshlutfall (rebound rate) samkvæmt skilgreiningu rannsóknaráætlunar	2,5%	2,1%	3,1%
(95% CI) <sup>b</sup>	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Munur á hlutföllum	0,4 (95% CI: -1,5; 2,2)		-

<b>FDA yfirlitsniðurstaða (snapshot outcome)</b>			
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml	94,9%	93,7%	90,7%
<b>Veirufræðilegur brestur<sup>c</sup></b>	<b>0,8%</b>	<b>0,5%</b>	<b>1,2%</b>
Meðferðarmunur <sup>d</sup>	0,3 (95% CI: -0,7; 1,2)		
HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml	0,5%	0,5%	0,7% <sup>f</sup>
Veirufræðilegur brestur – leiðir til þess að meðferð er hætt	0	0	0
Veirufræðilegur brestur – hætt af öðrum ástæðum og síðasta fyrirliggjandi gildi HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml	0,3%	0	0,5%
<b>Engin veirufræðileg gögn<sup>e</sup></b>	<b>4,3%</b>	<b>5,8%</b>	<b>8,1%</b>
Astæður			
Hætt í rannsókn vegna aukaverkunar eða dauða	1,4%	1,1%	2,4%
Hætt í rannsókn af öðrum ástæðum	2,5%	4,2%	5,0%
Gögn vantar á tímabili en með í rannsókn	0,4%	0,5%	0,8%
<b>Uppsafnað veirufræðilegt afturhvarf samkvæmt skilgreiningu rannsóknaráætlunar eftir undirhópum, %</b>			
<b>Aldur</b>			
< 50 ára	13/507 (2,6%)	7/252 (2,8%)	18/507 (3,6%)
≥ 50 ára	6/256 (2,3%)	1/126 (0,8%)	6/256 (2,3%)
<b>Kyn</b>			
Karl	14/623 (2,2%)	7/313 (2,2%)	20/623 (3,2%)
Kona	5/140 (3,6%)	1/65 (1,5%)	4/140 (2,9%)
<b>Kynþáttur</b>			
Svartur	6/155 (3,9%)	1/82 (1,2%)	7/155 (4,5%)
Ekki svartur	13/597 (2,2%)	7/293 (2,4%)	17/597 (2,8%)
<b>Fyrri andretróveirumeðferðarbrestur</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 tilvik í röð þar sem HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml, eða ef hætt var eða í viku 48/96 af einhverri ástæðu, (einstakt) HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml frá upphafsgildi (meðtalið)

<sup>b</sup> Tvíhliða Exact Clopper-Pearson 95% CI

<sup>c</sup> Nær yfir þáttakendur sem voru með ≥ 50 eintök/ml í viku 48/96; þáttakendur sem hættu snemma vegna skorts eða taps verkunar samkvæmt mati rannsóknarlæknis; þáttakendur sem hættu af öðrum ástæðum en aukaverkun, dauða eða skorti eða tapi verkunar og voru með veirugildi ≥ 50 eintök/ml þegar þeir hættu.

<sup>d</sup> Byggt á MH prófi aðlöguðu að bPI við skimun (ATV með rtv eða COBI, DRV með rtv eða COBI, LPV með rtv)

<sup>e</sup> Vika 48 tímabil: dagur 295 – dagur 378; Vika 96 tímabil: dagur 631 – dagur 714

<sup>f</sup> Eftirfarandi gildi veirumagns sást hjá þessum þáttakendum eftir 96 vikur: 54 eintök/ml, 78 eintök/ml, 111 eintök/ml, 152 eintök/ml, og 210 eintök/ml.

\* Engin gögn til fyrir samanburðarhóp eftir 48 vikur

## Börn

Notkun Symtuza hjá unglingum frá 12 ára til < 18 ára og sem vógu að minnsta kosti 40 kg og sem hafa ekki áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum styðst við tvær rannsóknir hjá börnum með HIV-1 sýkingu (TMC114-C230 og GS-US-292-0106). Sjá nánari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir darunavir og emtricitabin/ tenofovir alafenamíð.

Opin 2. stigs rannsókn (TMC114-C230) var gerð til að meta lyfjahvörf, öryggi, þolanleiki og verkun darunavirs með lágskammta ritonaviri hjá 12 börnum á aldrinum 12 til yngri en 18 ára og sem vógu að minnsta kosti 40 kg sem ekki höfðu áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum. Sjúklingarnir fengu darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring í samsetningu með öðrum andretróveirulyfjum. Veirufræðileg svörun var skilgreind sem minnkun á HIV-1 RNA veirumagni í plasma sem nam að minnsta kosti 1,0 log<sub>10</sub> samanborið við upphafsgildi (sjá töflu 7).

<b>Tafla 7: Veirufræðilegar niðurstöður hjá unglingum í viku 48 sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum (TLOVR algrím)</b>	
TMC114-C230	
Niðurstöður í viku 48	Darunavir/ritonavir (N = 12)
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Miðgildi prósentuhlutfalls fyrir CD4+ breytinga frá upphafi	14
Meðalbreyting á CD4+ frumutalningu frá upphafi <sup>b</sup>	221
≥ 1,0 log <sub>10</sub> minnkun á veirumagni í plasma frá upphafi	100%

<sup>a</sup> Reiknað samkvæmt TLOVR algrími.

<sup>b</sup> Þeir sem ekki luku meðferð teljast hafa orðið fyrir meðferðarbresti: sjúklingar sem hættu alfarið eru reiknaðir sem breyting = 0.

Í rannsókn GS-US-292-0106 voru verkun, öryggi og lyfjahvörf emtricitabins og tenofovir alafenamíðs metin í opinni rannsókn þar sem 50 HIV-1 sýktir unglingar sem ekki höfðu fengið meðferð áður fengu emtricitabin og tenofovir alafenamíð (10 mg), sem gefið var samhliða elvitegraviri og cobicistati sem tafla með fasta skammtsamsetningu. Miðgildi aldurs sjúklinga var 15 ár (bil: 12-17) og 56% voru kvenkyns, 12% voru asískir og 88% voru svartir. Í upphafi var miðgildi HIV-1 RNA í plasma 4,7 log<sub>10</sub> eintök/ml, miðgildi CD4+ frumutalningar var 456 frumur/mm<sup>3</sup> (bil: 95-1.110) og miðgildi CD4+% var 23% (bil: 7-45%). Á heildina litið voru 22% með HIV-1 RNA > 100.000 eintök/ml í plasma í upphafi. Eftir 48 vikur náðu 92% (46/50) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml, sem er svipað og hlutfall svörunar í rannsóknnum á HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð. Meðalgildi aukningar CD4+ frumutalningar frá grunnigildi í viku 48 var 224 frumur/mm<sup>3</sup>. Ekkert nýtilkomið ónæmi greindist gegn E/C/F/TAF (elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabin/ tenofovir alafenamíð) í viku 48.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknnum á Symtuza hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á HIV-1 sýkingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Aðgengi allra innihaldsefni Symtuza var sambærilegt við það þegar darunavir 800 mg, cobicistat 150 mg og emtricitabin/tenofovir alafenamíð 200/10 mg var gefið samhliða sem aðskildar samsetningar; jafngildi var staðfest eftir gjöf á stökum skammti með mat hjá heilbrigðum einstaklingum (N = 96).

### Frásög

Nýting staks 600 mg skammts af darunaviri einu sér var u.þ.b. 37% og jókst í um það bil 82% samhliða 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring. Nýting emtricitabin 200 mg hylkis var 93%.

Öll innihaldsefnin frásoguðust hratt eftir inntöku Symtuza hjá heilbrigðum þátttakendum. Hámarks plasmáþétti darunavirs, cobicistats, emtricitabins og tenofovirs alafenamíðs náðist 4,00, 4,00, 2,00 og 1,50 klst. eftir skammt, talið í sömu röð. Það hafði ekki áhrif á aðgengi innihaldsefna Symtuza að kljúfa töfluna fyrir inntöku samanborið við það þegar taflan var gleppt heil.

Þegar darunavir og cobicistat er gefið sem Symtuza var útsetning 30-45% lægri og 16,29% lægri, talið í sömu röð, fastandi samanborið við með mat. Fyrir emtricitabin var C<sub>max</sub> 1,26-falt hærra fastandi, en flatarmál undir ferli (AUC) var sambærilegt fastandi og með mat. Fyrir tenofovir alafenamíð var C<sub>max</sub> 1,82-falt hærra fastandi, en AUC var 20% lægra fastandi samanborið við með mat. Symtuza töflur á að taka með mat. Gerð matar hefur ekki áhrif á útsetningu fyrir Symtuza.

### Dreifing

#### Darunavir

Darunavir er um það bil 95% bundið plasmapróteinum. Darunavir binst aðallega við α<sub>1</sub>-sýruglýkó-prótein í plasma.

Eftir gjöf í bláæð er dreifingarrúmmál darunavirs eins sér  $88,1 \pm 59,0$  l (meðaltal  $\pm$  staðalfrávik) og jókst í  $131 \pm 49,9$  l (meðaltal  $\pm$  staðalfrávik) þegar 100 mg af ritonaviri voru gefin tvisvar sinnum á sólarhring.

#### *Cobicistat*

Cobicistat er 97% til 98% bundið plasmapróteinum manna og meðal þéttnihlutfall í plasma miðað við blóði er um það bil 2.

#### *Emtricitabin*

Binding emtricitabins *in vitro* við plasmaprótein manna var  $< 4\%$  og óháð styrk á bilinu 0,02-200 míkrog/ml. Við hámarksplasmaþéttni var meðal þéttnihlutfall í plasma miðað við blóði um það bil 1,0 og meðal þéttnihlutfall í sæði miðað við plasma var um það bil 4,0.

#### *Tenofovir alafenamíð*

Binding tenofovirs *in vitro* við plasmaprótein manna er  $< 0,7\%$  og óháð styrk á bilinu 0,01-25 míkrog/ml. Binding tenofovir alafenamíðs *ex vivo* við plasmaprótein manna í sýnum sem safnað var í klínískum rannsóknum var um það bil 80%.

#### Umbrot

##### *Darunavir*

*In vitro* rannsóknir á lifrarfrymisneti manna (human liver microsomes) benda til þess að darunavir verði aðallega fyrir oxunarumbrotum. Darunavir umbrotnar að mestu fyrir tilstilli CYP kerfisins í lifur og nær eingöngu með ísóensímum CYP3A4. [ $^{14}\text{C}$ ]-darunavir rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að meirihluti geislavirkni í plasma eftir stakan 400/100 mg skammt af darunaviri ásamt ritonaviri, var vegna virka efnisins á óbreyttu formi. Að minnsta kosti 3 umbrotsefni af völdum oxunar hafa fundist hjá mönnum og öll sýndu þau virkni sem var að minnsta kosti 10-falt minni en virkni darunavirs gegn villigerð HIV.

##### *Cobicistat*

Cobicistat umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A (aðallega)- og CYP2D6 (að minna leyti)-miðlaðrar oxunar og er ekki samtengt við glúkúróníð. Eftir inntöku [ $^{14}\text{C}$ ]-cobicistats voru 99% af geislavirkni í plasma óbreytt cobicistat. Lítið magn umbrotsefna sást í þvagi og hægðum og þau taka ekki þátt í hamlandi virkni cobicistats á CYP3A.

##### *Emtricitabin*

*In vitro* rannsóknir gefa til kynna að emtricitabin hamli ekki CYP ensímum manna. Í kjölfar gjafar [ $^{14}\text{C}$ ]-emtricitabins kom skammturinn af emtricitabini allur fram í þvagi (um það bil 86%) og hægðum (um það bil 14%). Þrettán prósent af skammtinum komu fram í þvagi sem þrjú meint umbrotsefni. Umbrot emtricitabins fela meðal annars í sér oxun thiolhlutans sem gefur af sér 3'-súlfoxíð diastereomera (um það bil 9% skammtsins) og tengingu við glúkúronsýru sem gefur af sér 2'-O-glúkúróníð (um það bil 4% skammtsins). Ekki var hægt að bera kennsl á nein önnur umbrotsefni.

##### *Tenofovir alafenamíð*

Umbrot eru meginleið brotthvarfs tenofovir alafenamíðs hjá mönnum og nemur  $> 80\%$  af skammti til inntöku. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að tenofovir alafenamíð umbrotnar í tenofovir (megin umbrotsefni) fyrir tilstilli catepsins A í einkjarna frumum í útæðablóði (PBMC) (svo sem eitilfrumum og öðrum HIV-markfrumum) og átfrumum; og fyrir tilstilli carboxýlesterasa-1 í lifrarfrumum. *In vivo* er tenofovir alafenamíð vatnsrofið innan frumna til þess að mynda tenofovir (megin umbrotsefni) sem er fosfórýlerað í virka umbrotsefnið tenofovir tvífosfat.

*In vitro* umbrotnar tenofovir alafenamíð ekki fyrir tilstilli CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6. Tenofovir alafenamíð umbrotnar að afar litlu leyti fyrir tilstilli CYP3A4. Við samhlíða lyfjagjöf með í meðallagi öflugum CYP3A prófunarörva, efavirenz, varð útsetning fyrir tenofovir alafenamíði ekki fyrir verulegum áhrifum. Í kjölfar gjafar með tenofovir alafenamíði reyndist [ $^{14}\text{C}$ ]-geislavirkni í plasma tímaháð og var tenofovir alafenamíð það efni sem kom fram í mestu magni á fyrstu klukkustundunum og síðan þvagsýra það sem eftir var tímans.

## Brotthvarf

### *Darunavir*

Eftir 400/100 mg skammt af [<sup>14</sup>C]-darunaviri ásamt ritonaviri, komu um það bil 79,5% af gefnum skammti af [<sup>14</sup>C]-darunaviri fram í hægðum og um það bil 13,9% í þvagi. Darunavir á óbreyttu formi var um það bil 41,2% af gefnum skammti í hægðum og 7,7% af gefnum skammti í þvagi.

Úthreinsun darunavirs eins sér (150 mg) eftir gjöf í bláæð var 32,8 l/klst. og 5,9 l/klst. ef lítill skammtur (100 mg) af ritonaviri var gefinn samhliða. Miðgildi loka helmingunartíma darunavirs í plasma eftir gjöf Symtuza er 5,5 klst.

### *Cobicistat*

Eftir inntöku [<sup>14</sup>C]-cobicistats greindist 86% af skammtinum í hægðum og 8,2% í þvagi. Miðgildi lokahelmingunartíma cobicistats í plasma eftir gjöf Symtuza er 3,6 klst.

### *Emtricitabin*

Emtricitabin skilst aðallega út um nýru og skammturinn endurheimtist allur í þvagi (um það bil 86%) og saur (um það bil 14%). Þrettán prósent af skammtinum af emtricitabini endurheimtist í þvagi sem þrjú umbrotsefni. Úthreinsun emtricitabins úr líkamanum var að meðaltali 307 ml/mín. Eftir inntöku Symtuza er miðgildi loka helmingunartíma brotthvarfs emtricitabins u.þ.b. 17,2 klst.

### *Tenofovir alafenamíð*

Tenofovir alafenamíð hverfur að mestu leyti brott í kjölfar umbrots yfir í tenofovir. Miðgildi helmingunartíma tenofovir alafenamíðs var 0,3 klst. Þegar það var gefið sem Symtuza. Brotthvarf tenofovirs úr líkamanum er um nýru bæði með gauklasiun og virkri pípluseytingu. Miðgildi helmingunartíma í plasma er um það bil 32 klst. Útskilnaður tenofovirs um nýru á óbreyttu tenofovir alafenamíði er minni háttar leið og minna en 1% af skammtinum hverfur brott með þvagi. Lyfjafræðilega virka umbrotsefnið, tenofovir tvífosfat, hefur 150-180 klst. helmingunartíma innan einkjarna fruma í útæðablóði (PBMC).

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Börn*

Lyfjahvörf Symtuza hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum. Þó gefa upplýsingar um lyfjahvörf mismunandi innihalds efna Symtuza til kynna að 800 mg af darunaviri, 150 mg af cobicistati, 200 mg af emtricitabini og 10 mg af tenofovir alafenamíði leiði til svipaðrar útsetningar og hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 40 kg.

### *Aldraðir*

Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir um Symtuza hjá öldruðum (á aldrinum ≥ 65 ára) og jafnframt einstök innihaldsefni þess.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá HIV sýktum sjúklingum sýndi að ekki er marktækur munur á lyfjahvörfum darunavirs eftir aldri (18-75 ára), þegar þau voru metin hjá HIV sýktum sjúklingum (N = 12, aldur ≥ 65 ára) (sjá kafla 4.4).

Enginn munur er á lyfjahvörfum vegna aldurs sem hefur klíniska þýðingu hefur verið greindur vegna cobicistats, emtricitabins eða tenofovirs alafenamíðs hjá aldrinum ≤ 65 ára.

### *Kyn*

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi fram á lítið eitt hærri útsetningu fyrir darunaviri (16,8%) hjá HIV-1 sýktum konum samanborið við karla. Munurinn hefur ekki klíniska þýðingu.

Klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum milli kynja hefur ekki komið í ljós vegna cobicistats, emtricitabins eða tenofovirs alafenamíðs.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Symtuza hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Upplýsingar um lyfjahvörf (hvers) innihaldsefna Symtuza liggja fyrir.

### Darunavir

Niðurstöður úr rannsókn á jafnvægi milli skammta og útskilnaðar (mass balance study) með [<sup>14</sup>C]-darunaviri ásamt ritonaviri, sýndu að um það bil 7,7% af gefnum skammti darunavirs skiljast út í þvagi á óbreyttu formi.

Þó svo að darunavir hafi ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þá sýndu þýðisgreiningar á lyfjahvörfum ekki marktækan mun á lyfjahvörfum darunavirs hjá HIV sýktum sjúklingum með í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (eGFR<sub>CG</sub> á milli 30-60 ml/mín., N = 20) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Cobicistat

Rannsókn á lyfjahvörfum cobicistats var gerð hjá einstaklingum ósýktum af HIV-1 með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR<sub>CG</sub> undir 30 ml/mín.). Enginn marktækur munur á lyfjahvörfum cobicistats sást milli einstaklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi og heilbrigðra einstaklinga, sem er í samræmi við litla nýrnaúthreinsun cobicistats.

### Emtricitabin

Meðaltal altækrar útsetningar fyrir emtricitabini var hærra hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR<sub>CG</sub> < 30 ml/mín.) (33,7 míkroég•klst./ml) en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (11,8 míkroég•klst./ml).

### Tenofovir alafenamíð

Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan mun á lyfjahvörfum tenofovir alafenamíðs eða tenofovirs hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR<sub>CG</sub> > 15 en < 30 ml/mín.) í rannsóknum á tenofovir alafenamíði. Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf tenofovir alafenamíðs hjá sjúklingum með eGFR<sub>CG</sub> < 15 ml/mín.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Symtuza hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Upplýsingar um lyfjahvörf (hvers) innihaldsefna Symtuza liggja fyrir.

### Darunavir

Umbrot og brotthvarf darunavirs fer aðallega fram í lifrinni. Í fjölskammta rannsókn á darunavir/ásamt ritonaviri (600/100 mg) tvisvar sinnum á sólarhring, var sýnt fram á að heildarplasmaþéttni darunavirs hjá einstaklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A, N = 8) og í meðallagi (Child-Pugh flokkur B, N = 8) skerta lifrarstarfsemi eru sambærileg við gildin hjá heilbrigðum einstaklingum. Samt sem áður var þéttni óbundins darunavirs u.þ.b. 55% (Child-Pugh flokkur A) hærra annars vegar og 100% (Child-Pugh flokkur B) hærra hins vegar. Klínískt mikilvægi þessarar hækkunar er ekki þekkt. Áhrif alvarlega skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf darunavirs hafa ekki enn verið rannsökuð (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

### Cobicistat

Umbrot og brotthvarf cobicistats fer aðallega fram í lifrinni. Rannsókn á lyfjahvörfum cobicistats var gerð hjá einstaklingum ósýktum af HIV-1 með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class B). Klínískt marktækur munur kom ekki fram á lyfjahvörfum cobicistats hjá einstaklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi og hjá heilbrigðum einstaklingum. Áhrif alvarlegrar skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C) á lyfjahvörf cobicistats hafa ekki verið rannsökuð.

### Emtricitabin

Lyfjahvörf emtricitabins hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi; hins vegar umbrotnar emtricitabin ekki verulega fyrir tilstilli lifrarensíma svo skert lifrarstarfsemi ætti ekki að hafa mikil áhrif.

### Tenofovir alafenamíð

Ekki varð vart við klínískt marktækar breytingar á lyfjahvörfum tenofovirs hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Áhrif alvarlega skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C) á lyfjahvörf tenofovir alafenamíðs hafa ekki verið rannsökuð.

### Samhliða sýking af völdum lifrabólgu B og/eða C veiru

Ekki lágu fyrir nægjanleg gögn um lyfjahvörf í klínísku rannsóknunum til að hægt væri að ákvarða áhrif lifrabólgu B og/eða C veirusýkingar á lyfjahvörf darunavirs, cobicistats, emtricitabins og tenofovir alafenamíðs (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### Meðganga og eftir fæðingu

Meðferð með darunaviri/cobicistati 800/150 mg einu sinni á sólarhring á meðgöngu leiðir til lítillar útsetningar fyrir darunaviri (sjá töflu 8). Hjá konum sem fá darunavir/cobicistat á öðrum þriðjungi meðgöngu voru meðalgildi  $C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  og  $C_{min}$  fyrir heildar darunavir hjá sama einstaklingi 49%, 56% og 92% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Á síðasta þriðjungi meðgöngu voru gildi  $C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  og  $C_{min}$  fyrir heildar darunavir 37%, 50% og 89% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Hlutfall óbundins lyfs minnkaði einnig verulega, m.a. um 90% lækkun á  $C_{min}$  gildum. Meginástæða þessarar litlu útsetningar er umtalsverð minnkun á útsetningu fyrir cobicistati vegna meðgöngutengdrar ensímvirkjunar (sjá hér fyrir neðan).

**Tafla 8**

<b>Niðurstöður lyfjavarfa heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/cobicistats 800/100 mg einu sinni á sólarhring sem hluti af andretróvirumeðferð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu</b>			
<b>Lyfjahvörf heildar darunavirs (meðaltal ± staðalfrávik)</b>	<b>Annar þriðjungur meðgöngu N = 7</b>	<b>Síðasti þriðjungur meðgöngu N = 6</b>	<b>Eftir fæðingu (6-12 vikur) N = 6</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
$AUC_{24klst}$ , ng.klst./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

Útsetningin fyrir cobicistati var minni á meðgöngu, sem hugsanlega leiðir til minni örvunar darunavirs en æskilegt er. Á öðrum þriðjungi meðgöngu voru  $C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  og  $C_{min}$  fyrir cobicistat 50%, 63% og 83% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Á síðasta þriðjungi meðgöngu voru  $C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  og  $C_{min}$  fyrir cobicistat 27%, 49% og 83% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu.

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf emtricitabins og tenofovir alafenamíðs á meðgöngu.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Darunavir

Forklínískar upplýsingar um darunavir benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrifum. Darunavir hefur engin áhrif á frjósemi eða fósturþroska og darunavir sýnir engin vanskapandi áhrif við gildi útsetningar sem eru lægri en við ráðlagða klínísku skammta fyrir menn.

Hjá ungum rottum sem fengu darunavir í allt að 23-26 daga (samsvarar tæplega 2 árum hjá mönnum) kom fram aukin dánartíðni með krömpum hjá sumum dýranna. Þessar niðurstöður voru heimfærðar á vanþroska lifrarendisima og blóð-heila þröskuldinn. Vegna óvissu um hversu snemma blóð-heila þröskuldur og lifrarendisím þroskast að fullu á ekki að nota Symtuza handa börnum yngri en 3 ára.

### Cobicistat

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni og eiturverkunum á æxlun og þroska. Engin vanskapandi áhrif komu fram við rannsóknir á eiturverkunum á þroska hjá

rottum og kaninum. Hjá rottum komu fram breytingar á beinmyndun í hryggsúlu og bringubeini hjá fósturum við skammta sem höfðu verulegar eiturverkanir á móður.

Rannsóknir á kaninum *ex vivo* og rannsóknir á hundum *in vivo* gefa til kynna að ólíklegt er að cobicistat lengi QT-bil en gæti aukið PR-bil lítillega og dregið úr starfsemi vinstri slegils við meðaltalsþéttni sem er a.m.k. 10-falt hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 150 mg dagsskammt.

Langtímarannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum cobicistats hjá rottum leiddi í ljós líkur á æxlismyndun sem er sérstök fyrir tegundina en er ekki talin hafa þýðingu fyrir menn. Langtímarannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum leiddi ekki í ljós krabbameinsvaldandi áhrif.

### Emtricitabin

Forklínískar upplýsingar um emtricitabin benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Emtricitabin hefur sýnt lítil krabbameinsvaldandi áhrif hjá músum og rottum.

### Tenofovir alafenamíð

Forklínískar rannsóknir á tenofovir alafenamíði hjá rottum og hundum sýndu að bein og nýru eru megin marklíffæri hvað varðar eiturverkanir. Eiturverkun á bein kom fram sem minnkun beinþéttni hjá rottum og hundum við útsetningu fyrir tenofoviri sem var að minnsta kosti fjórum sinnum meiri en búast má við eftir lyfjagjöf Symtuza. Örlítill íferð vefjakorna kom fram í augum hjá hundum við útsetningu fyrir tenofovir alafenamíði og tenofoviri sem nam um það bil 15 og 40 sinnum meira, í sömu röð, en búist var við eftir lyfjagjöf með Symtuza.

Tenofovir alafenamíð reyndist ekki valda stökkbreytingum eða litningabrenslun í hefðbundnum prófum á eiturverkunum á erfðæfni.

Þar sem útsetning fyrir tenofoviri er minni hjá rottum og músum eftir lyfjagjöf með tenofovir alafenamíði samanborið við tenofovir disoproxil, voru rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum og rannsókn hjá rottum við og eftir fæðingu aðeins framkvæmdar með tenofoviri disoproxil. Engin sérstök hættu fyrir menn kom fram í hefðbundnum rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kaninum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi eða fóstur. Í eiturefnarannsóknum á tenofoviri disoproxil minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Natríum kroskarmellósi  
Magnesíumsterat  
Örkristallaður sellulósi  
Vatnsfrí kísilkvoða

#### Töfluhúð

Macrogol 4.000  
Pólý(vínýlalkóhól) - vatnsrofið að hluta  
Talkúm  
Títantvíoxíð (E171)  
Gult járnnoxíð (E172)



## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir að pakking hefur verið rofin: 6 vikur.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum með þurrkefni í glasinu til að verja töflurnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Töflur má geyma í allt að 7 daga utan upprunalega ílátsins og skal farga eftir það ef þær eru ónotaðar. Töflur sem hafa verið geymdar utan upprunalega ílátsins má ekki setja aftur í ílátið.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítt HDPE (high density polyethylene) glas með kísilgelþurrkefni (í sérstökum poka eða hylki) með pólýprópýlen (PP) barnaöryggisloki með innsigli.

Hvert glas inniheldur 30 töflur.

Pakking með einu glasi eða þremur glösum í öskju.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/17/1225/001 – 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/17/1225/002 – 90 filmuhúðaðar töflur (3 x 30)

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. september 2017

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. maí 2022

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen, Borgo San Michele

04100

Latina

Ítalía

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur  
darunavir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 800 mg darunavir (sem etanólat), 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabin og 10 mg tenofovir alafenamíð (sem fumarat).

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

##### Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur (3 glös sem innhalda 30 töflur hvert)

Ekki má selja glösin stök.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið ekki 6 vikum eftir að glasið er fyrst opnað.

Opnað dags.: \_\_\_\_\_

Förgunardags.: \_\_\_\_\_

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Geyma má lyfið í allt að 7 daga utan upprunalega ílátsins.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1225/001 – 30 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/17/1225/002 – 90 filmuhúðaðar töflur (3 x 30)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

symtuza

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### MERKIMIÐI Á GLASI

#### 1. HEITI LYFS

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg töflur  
darunavir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 800 mg darunavir (sem etanólat), 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabin og 10 mg tenofovir alafenamíð (sem fumarat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur  
90 filmuhúðaðar töflur (3 glös sem innhalda 30 töflur hvert)  
Ekki má selja glösin stök.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Geyma má lyfið í allt að 7 daga utan upprunalega ílátsins.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1225/001 – 30 filmhúðaðar töflur  
EU/1/17/1225/002 – 90 filmhúðaðar töflur (3 x 30)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg – filmuhúðaðar töflur**  
darunavir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamíð

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Symtuza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Symtuza
3. Hvernig nota á Symtuza
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Symtuza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um Symtuza og við hverju það er notað

Symtuza er andretróveirulyf notað til meðferðar við HIV veirusýkingu af gerð 1 (HIV-1). Það er notað hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 40 kg. Symtuza inniheldur fjögur virk efni:

- darunavir, lyf sem tilheyrir flokki HIV lyfja sem kallast próteasahemlar
- cobicistat, örva sem eykur magn darunavirs í blóðinu
- emtricitabin, lyf sem tilheyrir flokki HIV lyfja sem kallast núkleósíðbakritahemlar
- tenofovir alafenamíð, lyf sem tilheyrir flokki HIV lyfja sem kallast núkleótíðbakritahemlar

Symtuza dregur úr HIV-1 í líkamanum og það mun efla ónæmiskerfið (eðlilegt varnarkerfi líkamans) og draga úr hættunni á að fá sjúkdóma sem tengjast HIV sýkingu en Symtuza er ekki lækning við HIV sýkingu.

## 2. Áður en byrjað er að nota Symtuza

### Ekki má nota Symtuza

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir darunaviri, cobicistati, emtricitabini, tenofovir alafenamíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með **alvarlegan lifrarsjúkdóm**. Spurðu lækninn ef þú ert ekki viss um hversu alvarlegan lifrarsjúkdóm þú ert með. Viðbóttarrannsóknir kunna að vera nauðsynlegar.

Segðu lækninum frá **öllum** lyfjum sem þú notar hvort sem þau eru til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð.

### Ekki má nota Symtuza samhliða neinu eftirtalinna lyfja

Ef þú notar einhver af þessum lyfjum skaltu ræða við lækninn um að nota önnur lyf í staðinn.

Lyf	Notkun lyfsins
<i>Alfuzosin</i>	við stækkuðum blöðruhálskirtli
<i>Amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin</i> eða <i>ranolazin</i>	við ákveðnum hjartasjúkdómum (t.d. óeðlilegum hjartslætti)
<i>Carbamazepin, fenobarbital</i> og <i>fenytoin</i>	til að hindra flog

<i>Colchicin</i> (ef um er að ræða nýrna-/lifrarkvilla)	við þvagsýrugigt
<i>Samsett lyf sem inniheldur lopinavir/ritonavir</i>	lyf við HIV sýkingu
<i>Rifampicin</i>	til meðferðar við sumum sýkingum, t.d. berklum
<i>Pimozid, lurasidon, quetiapín eða sertindol</i>	geðlyf
<i>Ergotalkalólíðar eins og ergotamín, dihydroergotamín, ergometrín og metýlergonovín</i>	við mígrenishöfuðverk
<i>Jóhannesarjurt (Hypericum perforatum)</i>	jurtalyf notað við þunglyndi
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	til meðferðar við sýkingu af völdum lifrabólgu C
<i>Lovastatin, simvastatin og lomitapid</i>	til að lækka kólesterólmagn í blóði
<i>Triazolam eða midazolam</i> (til inntöku)	við svefnleysi og/eða kvíða
<i>Sildenafil</i>	til að meðhöndla hjarta- og lungnasjúkdóm sem kallast lungnaslagæðaháþrýstingur. Sildenafil má nota í öðrum tilgangi. Vinsamlega sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Symtuza“.
<i>Avanafil</i>	til meðferðar við rístruflunum
<i>Ticagrelor</i>	dregur úr kekkjamyndun blóðflagna hjá sjúklingum sem hafa fengið hjartaáfall
<i>Naloxegol</i>	við hægðatregðu af völdum ópíóíða
<i>Dapoxetin</i>	við bráðu sáðláti
<i>Domperidon</i>	við ógleði og uppköstum

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Symtuza er notað.

Þeir sem nota Symtuza geta áfram fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma sem tengjast HIV sýkingu. Hafa skal samband við læknum reglulega.

Þeir sem nota Symtuza geta fengið húðútbrot. Í fáum tilvikum geta útbrot orðið alvarleg eða hugsanlega lífshættuleg. Hafðu samband við læknum í hvert skipti sem þú færð útbrot.

Hugsanlegt er að þú fái nýrnvandamál ef þú notar Symtuza yfir langt tímabil.

Leitið ráða hjá læknum áður en Symtuza er notað. Segðu læknum tafarlaust frá því ef eitthvað af þessu á við um þig.

- ef þú hefur fengið **einkenni frá lifur**, þ.m.t. lifrabólgu B eða C sýkingu. Vera má að læknum meti hversu alvarlegan lifrasjúkdóm þú ert með áður en hann ákveður hvort þú mátt nota Symtuza.
- ef þú ert með **lifrabólgu B** sýkingu, lifrarkvillar geta orðið verri þegar hætt er að nota Symtuza. Mikilvægt er að hætta ekki notkun Symtuza án þess að ræða við læknum fyrst.
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm** eða ef rannsóknir hafa sýnt fram á **vandamál í tengslum við nýru**, áður eða meðan á meðferð stendur. Áður en meðferð með Symtuza hefst og meðan á henni stendur kann læknum að láta gera blóðrannsóknir til að fylgjast með starfsemi nýrnanna. Læknum mun meta hvort Symtuza sé rétta lyfið fyrir þig.
- ef þú ert með **sykursýki**. Symtuza gæti aukið blóðsykur.
- ef vart verður **einkenna sýkingar** (t.d. bólgur eitlar og hiti). Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu og sem hafa fengið óvenjulegar sýkingar vegna veiklaðs ónæmiskerfis (tækifærissýkingar), geta bólgueinkenni vegna fyrri sýkinga komið upp aftur stuttu eftir að þú byrjar á meðferð við HIV sýkingu. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans, sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.
- ef þú tekur eftir einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því. Til viðbótar við tækifærissýkingar, geta **sjálfsnæmissjúkdómar** (þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvæf) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV sýkingunni, vegna aukinnar ónæmissvörunar líkamans. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

- ef þú ert með **dreyrasýki**. Symtuza gæti aukið hættu á blæðingum.
- ef þú ert með **ofnæmi fyrir súlfonamíðum** (t.d. notuð við ákveðnum sýkingum).
- ef vart verður einhverra **kvilla sem tengjast vöðvum eða beinum**. Sumir sjúklingar sem taka lyf við HIV sýkingu geta fengið beinasjúkdóm sem nefnist beindrep (skemmd í beini vegna þess að blóð kemst ekki lengur til beinsins). Líklegra er að þetta komi fyrir við langtíma HIV meðferð, alvarlegri bælingu á ónæmskerfinu, ofþyngd og við notkun áfengis eða lyfja sem eru kölluð barksterar. Einkenni beindreps eru stirðleiki í liðum, sársauki og verkir (einkum í mjóðm, hné og öxl) og erfiðleikar við hreyfingar. Komi einhver þessara einkenna fram skaltu tala við lækinn.

### Aldraðir

Symtuza hefur einungis verið notað handa fáum sjúklingum 65 ára og eldri. Ef þú tilheyrir þessum aldurshópi skaltu ræða við lækinn um hvort þú getir notað Symtuza.

### Börn og unglingar

**Symtuza er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 40 kg** því það hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 12 ára.

### Notkun annarra lyfja samhliða Symtuza

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf **má ekki nota samhliða** Symtuza. Þessi lyf eru talin upp hér að framan undir fyrirsögninni „**Ekki má nota Symtuza samhliða neinu eftirtalinna lyfja**“.

Symtuza má ekki nota samhliða öðru andveirulyfi sem inniheldur örva eða öðru andveirulyfi sem þarfnast örvunar. Í sumum tilfellum getur þurft að breyta skömmtum annarra lyfja. Segðu því læknum alltaf frá því ef notuð eru önnur lyf við HIV sýkingu og fylgdu nákvæmlega leiðbeiningum læknisins um hvaða lyf má nota saman.

Ekki skal heldur nota Symtuza með lyfjum sem innihalda tenofovir disoproxil (t.d. sem fumarat, fosfat eða succinat), lamivudin eða adefovir dipivoxil eða lyfjum sem þurfa örvun með ritonaviri eða cobicistati.

Dregið getur úr áhrifum Symtuza ef eitthvað af eftirtöldum lyfjum er notað samhliða. Láttu lækinn vita ef þú notar:

- *Bosentan* (við háum blóðþrýstingi í lungnablóðrás)
- *Dexametason* (stungulyf) (barksteri)
- *Rifapentin, rifabutin* (við bakteríusýkingum)
- *Oxcarbazepin* (til að hindra flog).

Notkun Symtuza getur haft áhrif á verkun annarra lyfja og lækinn gæti viljað gera viðbótar blóðprufur. Láttu lækinn vita ef þú notar:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, felodipin, flecainid, mexiletin, nifedipin, nifedipin, propafenon, lidókaín, verapamil* (við hjartasjúkdómum) því verkun þessara lyfja eða aukaverkanir geta aukist.
- *Bosentan* (við háum blóðþrýstingi í lungnablóðrás)
- *Apixaban, dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (til að draga úr blóðstorknun) því verkun þeirra eða aukaverkanir geta breyst.
- *Clonazepam* (til að fyrirbyggja flog).
- Getnaðarvarnarlyf með hormónum sem innihalda *estrógen* og uppbótarmeðferð með hormónum. Symtuza getur dregið úr verkun slíkra lyfja. Þegar um getnaðarvarnarlyf er að ræða er ráðlagt að nota getnaðarvarnir sem ekki innihalda hormón.
- *Etinylestradiol/drospirenon*. Symtuza getur aukið hættu á hækkuðum kalíumgildum vegna drospirenonns.

- *Barkstera þ.m.t betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð við ofnæmi, astma, garna- og ristilbólgu, bólgusjúkdómum í húð, augum, liðum og vöðvum og við öðrum bólgusjúkdómum. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er hægt að skipta út lyfinu og nota annað í staðinn, má aðeins nota lyfið eftir læknisfræðilegt mat og þannig að læknirinn fylgist náið með því hvort aukaverkanir af völdum barkstera komi fram.
- *Buprenorphin/naloxon, metadon* (lyf til meðhöndlunar við ávanabindingu vegna ópíóíða)
- *Salmeterol* (astmalyf)
- *Artemeter/lumefantrin* (samsett lyf við malaríu)
- *Dasatinib, irinotecan, nilotinib, vinblastin, vincristin* (til að meðhöndla krabbamein)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (við rístruflunum eða til að meðhöndla hjarta- og lungnasjúkdóm sem kallast lungnaslagæðaháþrýstingur)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (við sýkingu af völdum lifrabólgu C)
- *Fentanyl, oxycodon, tramadol* (verkjalyf)
- *Fesoterodin, solifenacin* (við þvaggærasjúkdómum).

Læknirinn gæti viljað gera viðbótar blóðprufur og nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum annarra lyfja því vera má að annað hvort hafi verkun þeirra eða verkun Symtuza áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir við samhliðanotkun. Láttu lækninn vita ef þú notar:

- *Dabigatran etexilat, edoxaban, warfarin* (til að draga úr blóðstorknun)
- *Alfentanil* (stungulyf, öflugt og stuttverkandi verkjalyf sem er notað við skurðaðgerðir)
- *Carvedilol, metoprolol, timolol* (við hjartasjúkdómum)
- *Digoxin* (við ákveðnum hjartasjúkdómum)
- *Clarithromycin* (sýklalyf)
- *Clotrimazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol* (til að meðhöndla sveppasýkingar). *Voriconazol* skal einungis nota að lokinni lækni skoðun.
- *Atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (til að draga úr kólesteróli). Hætta á vöðvaskemmdum getur aukist. Læknirinn mun leggja mat á það hvaða kólesteróllækkandi meðferð hentar best hverjum og einum.
- *Rifabutin* (við bakteríusýkingum)
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (við rístruflunum eða háum blóðþrýstingi í lungnablóðrásinni)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (við þunglyndi og kvíða)
- *Perphenazin, risperidon, thioridazin* (við geðröskunum)
- *Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (til að bæla ónæmiskerfið) vegna þess að vera má að verkun þessara lyfja eða aukaverkanir aukist.
- *Colchicin* (við þvagsýrugigt). Ef þú ert með nýrna- eða lifrarkvilla skaltu sjá kaflann „**Ekki má nota Symtuza samhliða neinu eftirtalinna lyfja**“.
- *Buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam* sem stungulyf (lyf við svefntruflunum eða kvíða)
- *Metformin* (við sykursýki tegund 2)

Þetta er **ekki** tæmandi listi af lyfjum. Látið lækninn vita um **öll** önnur lyf sem eru notuð.

### Meðganga og brjóstgjöf

Segðu lækninum tafarlaust frá því ef þú ert þunguð eða þungun er fyrirhuguð. Þungaðar konur eiga ekki að nota Symtuza.

Þar sem möguleiki er á aukaverkunum hjá ungabörnum á brjósti, eiga konur ekki að gefa brjóst séu þær í meðferð með Symtuza.

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni. Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er.

### Akstur og notkun véla

Symtuza getur valdið sundli. Ekki nota vélar eða aka ef þú finnur fyrir sundli eftir notkun Symtuza.

### Symtuza inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Symtuza

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

**Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og unglina 12 ára og eldri sem vege að minnsta kosti 40 kg er ein tafla á hverjum degi með mat.**

Þú verður að taka Symtuza daglega og alltaf **með mat**. Þú verður að fá þér mat eða snarl minnst 30 mínútum áður en þú tekur Symtuza. Ekki skiptir máli hvaða mat um ræðir.

- Töfluna má ekki mylja heldur á að gleypa í heilu lagi. Töfluna má taka með vökva, t.d. vatni, mjólk eða næringardrykk. Taktu Symtuza um það bil á sama tíma dag hvern.

### Barnalæsingin í lokinu opnuð



Lokið á plastglasinu er með barnalæsingu og skal opnað eins og hér er lýst:

- Þrýstið plasticskrúflokinu niður og snúið því um leið rangsælis.
- Skrúfið lokið af.

### Ef notaður er stærri skammtur af Symtuza en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða bráðamóttöku til að fá ráðgjöf. Hafðu töfluglasið meðferðis svo þú getir sýnt hvað þú tókst.

### Ef gleymist að nota Symtuza

Mikilvægt er að gleyma ekki að nota Symtuza.

Ef skammtur gleymist:

- **Ef þú uppgötvar innan 12 klst.** frá þeim tíma sem Symtuza er venjulega tekið skaltu taka töfluna tafarlaust, með mat. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- **Ef þú uppgötvar 12 klst. eða síðar** eftir að þú venjulega tekur Symtuza skaltu ekki taka skammtinn sem gleymdist og taka næsta skammt með mat á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú kastar upp innan 1 klst. eftir að hafa tekið lyfið á að taka annan skammt af Symtuza með mat eins fljótt og hægt er. Ef þú kastar upp meira en 1 klst. eftir að hafa tekið lyfið þarf ekki að taka annan skammt af Symtuza fyrr en á næsta áætlaða tíma.

Hafðu samband við lækinn ef þú ert óviss um hvað þú átt að gera ef þú gleymir skammti eða kastar upp.

### Ekki hætta að nota Symtuza án þess að hafa samband við lækinn fyrst

Lyf við HIV sýkingu geta bætt líðan þína. Jafnvel þótt þér líði betur skaltu ekki hætta að nota Symtuza. Hafðu fyrst samband við lækinn.

**Þegar ganga fer á birgðir þínar af Symtuza** skaltu fá meira frá læknum eða lyfjafræðingi. Það er mjög mikilvægt því veirumagnid getur byrjað að aukast ef lyfjatakan stöðvast, jafnvel í skamman tíma. Erfiðara getur þá reynst að meðhöndla sjúkdóminn.

**Ef þú ert bæði með HIV sýkingu og lifrabólgu B sýkingu** er mjög mikilvægt að stöðva ekki notkun Symtuza án þess að tala við læknum fyrst. Þurft getur að taka blóðprufur í nokkra mánuði eftir að meðferð með Symtuza er stöðvuð. Hjá sumum sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm eða skorpulifur getur stöðvun meðferðar leitt til versunar lifrabólgu sem getur verið lífshættulegt. **Segðu læknum tafarlaust** ef þú færð ný eða óvenjuleg einkenni eftir að meðferð er stöðvuð, sérstaklega einkenni sem þú tengir við lifrabólgu B sýkingu.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### **Látið læknum vita ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram**

Greint hefur verið frá lifrarkvillum sem geta stundum verið alvarlegir. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf áður en þú byrjar að nota Symtuza. Læknirinn ætti að láta framkvæma blóðpróf oftast ef þú ert með langvinna lifrabólgu B eða C sýkingu því þá er meiri hættu á að fram komi lifrarkvillar. Ræddu við læknum um einkenni lifrarkvillar. Þau geta m.a. verið gulnun húðarinnar eða augnhvítunnar, dökkt (telitað) þvag, ljósar hægðir, ógleði, uppköst, lystarleysi eða verkur, eymsli eða verkur og óþægindi hægra megin neðan rifbeina.

Útbrot á húð geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum sem fá Symtuza. Þó að flest útbrot séu væg og hverfi eftir skamman tíma þegar meðferð er haldið áfram geta útbrot stundum orðið alvarleg eða hugsanlega lífshættuleg. Það er mikilvægt að tala við læknum ef þú færð útbrot. Læknirinn getur ráðlagt þér um hvernig tekist er á við einkennin eða hvort stöðva verður notkun Symtuza.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir, sem koma fram hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum, voru sykursýki, aukin fitugildi í blóði og sýkingaeinkenni. Greint var frá bólgu í brisi hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum)

- höfuðverkur
- niðurgangur
- útbrot

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum)

- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- ofnæmisviðbrögð eins og ofsakláði, kláði
- minnkuð matalyst (lystarstol)
- óeðlilegir draumar
- uppköst, verkir eða þroti í kvið, meltingartruflanir, vindgangur
- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna, svo sem sum gildi fyrir nýru. Læknirinn mun útskýra þetta fyrir þér.
- sundl
- liðverkir
- vöðvaverkir, vöðvakrampar eða -máttleysi
- þróttleysi
- þreyta
- ógleði



Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)

- veruleg bólga í húð og öðrum vefjum (oftast í vörum eða augum)
- einkenni sýkingar eða sjálfsnæmissjúkdóma (heilkenni endurvirkjunar ónæmis)
- brjóstastækkun
- beindrep (skemmd í beini vegna þess að blóð kemst ekki lengur til beinsins)
- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna, svo sem sum gildi fyrir bris. Læknirinn mun útskýra þetta fyrir þér.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)

- viðbrögð sem kallast DRESS [mikil útbrot sem stundum fylgir hiti, þreyta, bólga í andliti eða eitlum, eósínfíklafjöld (tegund hvítra blóðkorna), áhrif á lifur, nýru og lungu]
- mikil útbrot með blöðrum og húðflögnun, sérstaklega í kringum munn, nef, augu og kynfæri (Stevens-Johnson heilkenni)
- darunavir kristallar í nýrum sem valda nýrnasjúkdómi

Aukaverkanir með óþekktu tíðni: útbrot geta orðið veruleg og hugsanlega lífshættuleg:

- útbrot með blöðrum og húðflögnun á stórum hluta líkamans
- rauð útbrot þakin litlum graftarfylltum hnúðum sem breiðst geta út um líkamann, stundum með hita

Sumar aukaverkanir eru dæmigerðar fyrir lyf við HIV sýkingu sem eru svipuð og Symtuza. Þær eru:

- aukinn blóðsykur og versnun sykursýki
- verkir, eymsli eða máttleysi í vöðvum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur þessi röskun í vöðvunum verið alvarleg.
- heilkenni endurvirkjunar ónæmis. Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu (AIDS) og sögu um tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar vegna veiklaðs ónæmiskerfis) geta komið fram bólgueinkenni frá fyrri sýkingum stuttu eftir að HIV meðferð er hafin, Symtuza meðtalið. Auk þess geta tækifærissýkingar og sjálfsnæmissjúkdómar (þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) komið fram eftir að þú byrjar meðferðina við HIV sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

### **Segðu læknum frá því ef þú verður var/vör við einhver þessara einkenna.**

Meðan á HIV meðferð stendur getur líkamsþyngd aukist og gildi blóðfitu og glúkósa. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og, hvað varðar aukningu á blóðfitu, stundum vegna HIV lyfjanna sjálfra. Læknirinn mun prófa fyrir þessum breytingum.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Symtuza**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki skal nota lyfið 6 vikum eftir að glasið er fyrst opnað.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. **Geymið glasið vel lokað.** Töflur má geyma í allt að 7 daga utan upprunalega ílátsins og skal farga eftir það ef þær eru ónotaðar. Töflur sem hafa verið geymdar utan upprunalega ílátsins má ekki setja aftur í ílátið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Symtuza inniheldur

Virku innihaldsefni eru darunavir, cobicistat, emtricitabin og tenofovir alafenamíð. Hver filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur 800 mg darunavir (sem etanólat), 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabin og 10 mg tenofovir alafenamíð (sem fumarat).

### Önnur innihaldsefni eru

#### Töflukjarni:

Töflukjarninn inniheldur natríum kroskarmellósa, magnesíumsterat, örkrystallaðan sellulósa og kísiltvíoxíðkvoðu (sjá kafla 2 „Symtuza inniheldur natríum“).

#### Filmuhúð:

Filmuhúðin inniheldur pólýetýlenglýkól (macrogl), pólývínýlalkóhól (vatnsrofið að hluta), talkúm, títantvíoxíð (E171) og gult járnnoxíð (E172).

### Lýsing á útliti Symtuza og pakkningastærðir

Gul til gulbrún hylkislaga filmuhúðuð tafla, merkt „8121“ á annarri hliðinni og „JG“ á hinna hliðinni.

Symtuza er fáanlegt í glösum með 30 töflum (með kísilgelþurrkefni sem geyma verður í glasinu til að vernda töflurnar). Kísilgelþurrkefnið er í sérstökum poka eða hylki og má ekki gleypa.

Symtuza töflurnar eru fáanlegar í pakkningum sem innihalda eitt glas eða þrjú glös í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κόπος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.