

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 800 mg darunavir (som etanolat), 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin och 10 mg tenofoviralfenamid (som fumarat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Gul till gulaktigt brun kapselformad tablett, 22 mm x 11 mm, präglad med "8121" på ena sidan och "JG" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtuza är indicerat för behandling av infektion med humant immunbristvirus (HIV-1) hos vuxna och ungdomar (som är minst 12 år och väger minst 40 kg).

Genotypisk bestämning ska vara vägledande för användningen av Symtuza (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-1-infektion.

Dosering

Den rekommenderade dosen för vuxna och ungdomar, som är 12 år eller äldre och som väger minst 40 kg, är 1 tablett en gång dagligen tillsammans med mat.

Antiretroviral behandling (ART)-naiva patienter

Den rekommenderade dosen är 1 tablett en gång dagligen tillsammans med mat.

ART-erfarna patienter

1 tablett en gång dagligen tillsammans med mat kan användas av patienter med tidigare exponering för antiretrovirala läkemedel men utan darunavirresistensrelaterade mutationer (DRV-RAMs)* och som har plasma HIV-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4+ cellantal ≥ 100 celler $\times 10^6/l$ (se avsnitt 5.1).

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

Råd om glömda doser

Om patienten har glömt att ta en dos Symtuza och det har gått mindre än 12 timmar sedan dosen normalt skulle ha tagits, bör patienterna instrueras att ta den ordinerade dosen Symtuza med mat så snart som möjligt. Om detta upptäcks senare än 12 timmar efter att dosen skulle ha tagits, bör patienten inte ta den glömda dosen utan fortsätta med det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 1 timme efter intag av läkemedlet, ska en ny dos av Symtuza tas så fort som möjligt tillsammans med mat. Om patienten kräks efter mer än 1 timme efter intag av läkemedlet behöver patienten inte ta en ny dos av Symtuza förrän vid nästa schemalagda tidpunkt.

Särskilda populationer

Äldre

Information gällande denna population är begränsad och därför ska Symtuza användas med försiktighet hos patienter över 65 år (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för Symtuza hos patienter med lätt (Child Pugh klass A) till måttligt (Child Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. Dock bör Symtuza användas med försiktighet hos dessa patienter, eftersom darunavir och kobicistat, substanserna i Symtuza, metaboliseras i levern.

Symtuza har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och ska därför inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Symtuza är nödvändig hos patienter med en estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) på ≥ 30 ml/min, beräknad med Cockcroft Gault-metoden (eGFR_{CG}).

Symtuza ska inte initieras hos patienter med eGFR_{CG} < 30 ml/min, eftersom det inte finns några tillgängliga data vad gäller användning av Symtuza i denna population (se avsnitt 5.1 och 5.2). Symtuza ska sättas ut hos patienter med eGFR_{CG} som sjunker till under 30 ml/min under behandlingen (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Symtuza hos barn i åldrarna 3-11 år, eller med en kroppsvikt på < 40 kg, har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Symtuza ska inte ges till barn under 3 år av säkerhetsmässiga skäl (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Graviditet och postpartum

Behandling med darunavir/kobicistat (två av komponenterna i Symtuza) under graviditet leder till låg exponering för darunavir (se avsnitt 4.4 och 5.2). Därför ska behandling med Symtuza inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med Symtuza ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Administreringssätt

Symtuza ska tas oralt en gång dagligen tillsammans med mat (se avsnitt 5.2). Tabletten ska inte krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare såsom de läkemedel som anges nedan på grund av risken för utebliven terapeutisk effekt (se avsnitt 4.5):

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

Samtidig administrering av läkemedel som de som anges nedan på grund av risken för allvarliga och/eller livshotande biverkningar (se avsnitt 4.5):

- alfuzosin
- amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- kolkicin, då det används hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.5).
- rifampicin

- ergotderivat (t.ex. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergonovin)
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- pimoqid, kvetiapin, sertindol, lurasidon (se avsnitt 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam givet oralt (med försiktighet vid parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5)
- sildenafil - då det används för behandling av pulmonell arteriell hypertoni, avanafil
- simvastatin, lovastatin och lomitapid (se avsnitt 4.5)
- tikagrelor

4.4 Varningar och försiktighet

ART-erfarna patienter

Symtuza ska inte användas hos behandlingserfarna patienter med en eller flera DRV-RAMs (se avsnitt 5.1) eller med HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ kopior/ml eller CD4+-cellantal < 100 celler $\times 10^6/l$.

Graviditet

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under den andra och tredje trimestern har visat sig leda till låg exponering för darunavir, med en minskning av C_{min} -nivåer på cirka 90 % (se avsnitt 5.2). Kobicistatnivåerna minskar och ger eventuellt inte tillräcklig boostring. Den kraftiga minskningen av darunavirexponering kan leda till virologisk svikt och en ökad risk för att modern överför HIV-infektion till barnet. Därför ska behandling med Symtuza inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med Symtuza ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.2 och 4.6).

Patienter med samtidig infektion av HIV-virus och hepatit B- eller C-virus

Patienter med kronisk hepatit B eller C som får antiretroviral behandling har ökad risk för allvarliga och potentiellt fatala leverbiverkningar.

Säkerheten och effekten av Symtuza hos patienter co-infekterade med HIV-1-virus och hepatit C-virus (HCV) har inte fastställts. Tenofovirafenamid är aktivt mot hepatit B-virus (HBV).

Vid samtidig behandling med antiviral terapi mot hepatit C, se relevant produktresumé för dessa läkemedel.

Utsättning av behandling med Symtuza hos patienter som är co-infekterade med HIV och HBV kan vara förknippat med svåra, akuta exacerbationer av hepatit. Om Symtuza sätts ut hos patienter som är co-infekterade med HIV och HBV, ska de övervakas noggrant både med klinisk och laboratoriebaserad uppföljning i minst flera månader efter att behandlingen har avbrutits. Initiering av hepatit B-behandling kan vara motiverad vid behov. Det rekommenderas inte att avbryta behandlingen hos patienter med avancerad leversjukdom eller cirros eftersom förvärrad hepatit efter behandlingsstopp kan leda till hepatisk dekomensation.

Symtuza ska inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil (t.ex. fumarat, fosfat eller succinat), lamivudin eller adefovirdipivoxil som används vid behandling av HBV-infektion.

Mitokondriell dysfunktion

Nukleosid- och nukleotidanaloger har visats orsaka mitokondriell skada i varierande grad *in vitro* och *in vivo*. Mitokondriell dysfunktion har rapporterats hos HIV-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt. De huvudsakliga biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats (hypertoni, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Alla barn som exponerats *in utero*

för nukleosid- och nukleotidanaloger, även HIV-negativa barn, ska få en klinisk och laboratoriebaserad uppföljning samt en fullständig undersökning av eventuell mitokondriell dysfunktion om relevanta tecken och symtom finns. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral behandling hos gravida kvinnor för att förhindra överföring av HIV-infektion från mor till barn.

Äldre

Informationen om användning av Symtuza hos patienter som är 65 år eller äldre är begränsad, därför ska försiktighet iaktas med tanke på den högre förekomsten av nedsatt leverfunktion, annan samtidig sjukdom eller behandling (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Levertoxicitet

Hepatit (t.ex. akut hepatit, cytolytisk hepatit) har rapporterats med darunavir/ritonavir. Under det kliniska utvecklingsprogrammet för darunavir/ritonavir (n=3 063) rapporterades hepatit hos 0,5 % av patienterna som fick antiretroviral kombinationsbehandling med darunavir/ritonavir. Patienter med redan existerande leverdysfunktion, inklusive kronisk hepatit B eller C, har en ökad risk för leverfunktionsrubbningar, inklusive allvarliga och potentiellt fatala leverbiverkningar. Vid samtidig antiviral behandling mot hepatit B eller C, se relevant produktinformation för dessa läkemedel.

Lämpliga laboratorietester ska utföras innan terapi med Symtuza påbörjas och patienter ska övervakas under behandlingen. Ökad ASAT/ALAT-övervakning bör övervägas hos patienter med en underliggande kronisk hepatit, cirros eller hos patienter med förhöjda transaminaser innan behandling, speciellt under de första månaderna av behandling med Symtuza.

Om det finns tecken på ny eller förvärrad leverdysfunktion (inklusive kliniskt signifikant höjning av leverenzymerna och/eller symtom som trötthet, anorexi, illamående, gulsot, mörk urin, ömhet i levern, hepatomegali) hos patienter som använder Symtuza, ska uppehåll eller utsättning av behandling omedelbart övervägas (se avsnitt 5.3).

Njurtoxicitet

Fall av njurfunktionsnedsättning, inklusive akut njursvikt och proximal njurtubulopati har rapporterats efter marknadsintroduktion för produkter som innehåller tenofoviralafenamid. En potentiell risk för njurtoxicitet till följd av kronisk exponering för låga nivåer av tenofovir, som uppkommer vid dosering med tenofoviralafenamid, kan inte uteslutas (se avsnitt 5.3). Njurfunktionen bör bedömas hos alla patienter innan eller i samband med att behandling med Symtuza påbörjas, samt övervakas under behandlingen hos alla patienter enligt kliniskt behov. Utsättande av Symtuza ska övervägas för alla patienter vars njurfunktion sjunker i kliniskt signifikant omfattning eller som utvecklar tecken på rubbningar i proximala njurtubuli.

Nedsatt njurfunktion

Kobicistat har visats minska beräknat kreatininclearance genom hämning av den tubulära sekretionen av kreatinin. Denna effekt på serumkreatinin, som leder till en minskning av beräknat kreatininclearance, ska tas under övervägande när Symtuza administreras till patienter där beräknat kreatininclearance används för att vägleda den kliniska behandlingen, där även dosjustering av andra samtidigt administrerade läkemedel ingår. Se produktresumén för kobicistat för mer information.

Patienter med andra samtidiga sjukdomar

Nedsatt leverfunktion

Säkerheten och effekten av Symtuza eller dess komponenter har inte fastställts hos patienter med allvarliga, underliggande leverrubbningar. Symtuza är därför kontraindicerad hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. På grund av ökad plasmakoncentration av obundet darunavir, ska Symtuza användas med försiktighet hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Patienter med hemofili

Det har förekommit rapporter om ökad blödningsbenägenhet, inklusive spontana hudhematom och hemartros, hos patienter med hemofili typ A och B som behandlas med HIV-proteashämmare. Vissa

patienter fick extra tillägg av faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen kunde behandlingen med HIV-proteashämmare fortsätta, eller återinupptas, om behandlingen hade upphört. Ett orsakssamband har föreslagits, även om verkningsmekanismen inte är klarlagd. Patienter med hemofili ska därför uppmärksammas på risken för ökad blödningsbenägenhet.

Kraftiga hudreaktioner

Under det kliniska utvecklingsprogrammet för darunavir/ritonavir (n=3 063) rapporterades kraftiga hudreaktioner som kan åtföljas av feber och/eller förhöjda transaminaser hos 0,4 % av patienterna. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) och Stevens Johnsons syndrom har rapporterats i sällsynta fall (< 0,1 %) och efter marknadsintroduktion har toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos rapporterats. Behandling med Symtuza ska omedelbart avbrytas om tecken eller symtom på kraftiga hudreaktioner uppstår. Dessa kan inkludera, men är inte begränsade till, kraftiga utslag eller utslag tillsammans med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, sår i munhålan, konjunktivit, hepatit och/eller eosinofili.

Allergi mot sulfonamid

Darunavir innehåller en sulfonamiddel. Symtuza ska användas med försiktighet till patienter med känd allergi mot sulfonamid.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. För lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt, medan det för viktökning inte finns några starka belägg för ett samband med någon särskild behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för HIV-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktoriell (inkluderat användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, grav immunsuppression, högt BMI), har fall av osteonekros rapporterats, i synnerhet hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienterna bör rådask att söka läkare om de drabbas av ledvärk, ledstelhet eller svårigheter att röra sig.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

IRIS har rapporterats hos HIV-infekterade patienter som behandlas med CART. Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättandet av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppkomma och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är retinit orsakad av cytomegalovirus, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*). Alla inflammatoriska symtom ska utvärderas och behandling sättas in vid behov. Dessutom har reaktivering av herpes simplex och herpes zoster observerats i kliniska studier med darunavir som samtidigt administrerats med en låg dos ritonavir.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid IRIS; dock har tiden till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa många månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.8).

Opportunistiska infektioner

Patienter som får Symtuza eller annan antiretroviral behandling kan komma att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer av HIV-infektion och ska därför stå under noggrann klinisk övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med HIV-relaterade sjukdomar.

Läkemedelsinteraktioner

Samtidig administrering av andra läkemedel

Symtuza är avsedd att användas som en komplett regim för behandling av HIV-1-infektion och ska inte administreras med andra antiretrovirala produkter (se avsnitt 4.5). Symtuza ska inte administreras samtidigt med läkemedel som kräver farmakokinetisk förstärkning med ritonavir eller kobicistat. Symtuza ska inte kombineras med läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil (som fumarat, fosfat eller succinat), lamivudin eller adefovirdipivoxil, som används vid behandling av HBV-infektion.

Pediatrisk population

Symtuza ska inte ges till barn under 3 år (se avsnitt 4.2 och 5.3).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Symtuza. De interaktioner som har identifierats i studier med de olika substanser i Symtuza, dvs. med darunavir (i kombination med lågdos ritonavir), kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralafenamid, är de som avgör vilka interaktioner som kan uppkomma med Symtuza.

Darunavir och kobicistat

Darunavir är en hämmare av CYP3A, en svag hämmare av CYP2D6 och en hämmare av P-gp. Kobicistat är en mekanismbaserad hämmare av CYP3A och en svag CYP2D6-hämmare. Kobicistat hämmar transportörerna p-glykoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 och OATP1B3. Kobicistat förväntas inte hämma CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19. Kobicistat förväntas inte inducera CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 eller P-gp (MDR1).

Samtidig administrering av Symtuza och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A eller transporteras av P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 eller OATP1B3 kan leda till ökad systemexponering för sådana läkemedel, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar (se avsnitt 4.3 eller tabellen nedan).

Symtuza får inte kombineras med läkemedel som är mycket beroende av CYP3A för clearance, och för vilka en ökad systemexponering förknippas med allvarliga och/eller livshotande händelser (snävt terapeutiskt index).

Samtidig administrering av Symtuza och läkemedel som har aktiva metaboliter bildade av CYP3A kan orsaka sänkta plasmakoncentrationer av dessa aktiva metaboliter, vilket kan leda till att de förlorar sin terapeutiska effekt. Dessa interaktioner beskrivs i interaktionstabellen nedan.

Darunavir och kobicistat metaboliseras av CYP3A. Läkemedel som inducerar CYP3A-aktivitet förväntas öka clearance av darunavir och kobicistat, vilket leder till minskade plasmakoncentrationer av darunavir och kobicistat (t.ex. efavirenz, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, Johannesört) (se avsnitt 4.3 och interaktionstabellen nedan).

Samtidig administrering av Symtuza med andra läkemedel som hämmar CYP3A kan minska clearance av darunavir och kobicistat, och leda till ökade plasmakoncentrationer av darunavir och kobicistat (t.ex. azolantimykotika som klotrimazol). Dessa interaktioner beskrivs i interaktionstabellen nedan.

Kobicistat är, till skillnad mot ritonavir, inte en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. Vid byte från ritonavir som är en farmakokinetisk förstärkare, till denna regim med kobicistat krävs försiktighet under de två första veckornas behandling med Symtuza, framför allt om doser av något annat samtidigt administrerat läkemedel har titrerats eller justerats i samband med användningen av ritonavir.

Emtricitabin

In vitro och kliniskt farmakokinetiska interaktionsstudier har visat att risken för CYP-medierade interaktioner mellan emtricitabin och andra läkemedel är låg.

Emtricitabin hämmade inte glukuronideringsreaktionen för ett icke-specifikt UGT-substrat *in vitro*. Samtidig administrering av emtricitabin med läkemedel som elimineras via aktiv tubulär sekretion kan öka koncentrationerna av emtricitabin och/eller det samadministrerade läkemedlet. Läkemedel som försvagar njurfunktionen kan öka koncentrationerna av emtricitabin.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transporteras av P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistent protein (BCRP). Läkemedel som har en stark påverkan på P-gp-aktiviteten och BCRP kan resultera i att absorptionen av tenofoviralfenamid förändras. Läkemedel som inducerar P-gp-aktivitet (t.ex. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) förväntas minska absorptionen av tenofoviralfenamid, vilket leder till minskad plasmakoncentration av tenofoviralfenamid, vilket i sin tur kan resultera i utebliven terapeutisk effekt av tenofoviralfenamid och resistensutveckling. Samtidig administrering av tenofoviralfenamid med andra läkemedel som hämmar P-gp (t.ex. kobicistat, ritonavir, ciklosporin) förväntas öka absorptionen och plasmakoncentrationen av tenofoviralfenamid. Det är inte känt om samtidig administrering av tenofoviralfenamid och xantinoxidashämmare (t.ex. febuxostat) kan öka den system exponeringen för tenofovir.

Tenofoviralfenamid hämmar inte CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Det hämmar inte CYP3A4 *in vivo*. Tenofoviralfenamid är ett substrat till OATP1B1 och OATP1B3 *in vitro*. Fördelningen av tenofoviralfenamid i kroppen kan påverkas av aktiviteten hos OATP1B1 och OATP1B3.

Interaktionstabell

Förväntade interaktioner mellan Symtuza och läkemedel som potentiellt kombineras, listas i tabell 1 nedan, och baseras på de studier som gjorts på substanserna i Symtuza, antingen som enskilda substanser eller i kombination, eller där potentiella interaktioner skulle kunna uppkomma.

Interaktionsstudier av substanserna från Symtuza har endast utförts på vuxna.

Interaktionsprofilen för darunavir beror på om ritonavir eller kobicistat används som farmakokinetisk förstärkare. Det kan således finnas olika rekommendationer för användning av darunavir i kombination med andra läkemedel. Se förskrivningsinformationen för darunavir för mer information.

Nedanstående lista över exempel på interaktioner är inte heltäckande och därför ska man konsultera produktinformationen för varje läkemedel som administreras samtidigt med Symtuza för information relaterad till metabolismväg, interaktionsväg, potentiella risker och särskilda åtgärder som ska vidtas med avseende på samtidig administrering.

Tabell 1: Interaktioner mellan de enskilda komponenterna i Symtuza och andra läkemedel		
INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL		
Läkemedelsexempel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
ALFA-ADRENORECEPTORANTAGONISTER		
Alfuzozin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av alfuzosin. (CYP3A4-hämning)	Samtidig administrering av Symtuza med alfuzosin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

ANESTETIKA		
Alfentanil	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av alfentanil.	Samtidig användning av Symtuza kan kräva en lägre dos av alfentanil och kräver övervakning på grund av riskerna för långvarig eller fördröjd andningsdepression.
ANTACIDA		
Aluminium-/magnesiumhydroxid Kalciumkarbonat	Ingen mekanismrelaterad interaktion förväntas baserat på teoretiska överväganden.	Symtuza och antacida kan användas samtidigt utan dosjusteringar.
MEDEL MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Mexiletin Propafenon Lidokain (systemiskt) Amiodaron Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa antiarytmika. (CYP3A-hämning)	Försiktighet krävs och om möjligt övervakning av koncentration för dessa antiarytmika vid samtidig administrering med Symtuza. Samtidig administrering av amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin och Symtuza är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Digoxin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av digoxin. (P-glykoprotein-hämning)	Det rekommenderas att lägsta möjliga dos av digoxin ska ges initialt till patienter som står på Symtuza. Digoxindosen ska titreras försiktigt för att erhålla den önskade kliniska effekten samtidigt som patientens totala kliniska tillstånd bedöms.
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas klaritromycin öka plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-hämning) Koncentrationerna av klaritromycin kan öka vid samtidig administrering med DRV/COBI. (CYP3A-hämning)	Försiktighet ska iakttas när klaritromycin kombineras med Symtuza. För patienter med nedsatt njurfunktion ska produktresumén för klaritromycin konsulteras för rekommenderad dos.
ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL		
Apixaban Rivaroxaban	Baserat på teoretiska överväganden kan samtidig administrering av Symtuza med dessa antikoagulantia öka koncentrationerna av antikoagulantiat. (Hämning av CYP3A och/eller P-glykoprotein).	Samtidig administrering av Symtuza med ett direktverkande oralt antikoagulantium (DOAK) som metaboliseras av CYP3A4 och transporteras av P-gp rekommenderas inte eftersom det kan leda till en ökad blödningsrisk.

Dabigatranetexilat Edoxaban	dabigatranetexilat (150 mg): <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg</u> <u>enkeldos:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C _{max} ↑ 164 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg en</u> <u>gång dagligen:</u> dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C _{max} ↑ 99 %	Klinisk övervakning och dosreduktion krävs när ett DOAK som transporteras av P-gp men inte metaboliseras av CYP3A4, inklusive dabigatranetexilat och edoxaban, administreras samtidigt med Symtuza.
Tikagrelor	Baserat på teoretiska överväganden kan samtidig administrering av DRV/COBI med tikagrelor öka koncentrationerna av tikagrelor. (Hämning av CYP3A och/eller P-glykoprotein).	Samtidig administrering av Symtuza med tikagrelor är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Klopidogrel	Baserat på teoretiska överväganden förväntas samtidig administrering av Symtuza och klopidogrel minska plasmakoncentrationen av de aktiva metaboliterna i klopidogrel, vilket kan minska den trombocyttaggregationshämmande aktiviteten av klopidogrel.	Samtidig administrering av Symtuza och klopidogrel rekommenderas inte. Användning av andra trombo-cytaggregationshämmande medel som inte påverkas av CYP-hämning eller -induktion (t.ex. prasugrel) rekommenderas (se avsnitt 4.3).
Warfarin	Baserat på teoretiska överväganden kan DRV/COBI förändra plasmakoncentrationerna av warfarin.	Det rekommenderas att INR (international normalised ratio) kontrolleras när warfarin administreras samtidigt med Symtuza.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas dessa antiepileptika minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat och/eller tenofoviralfenamid. (CYP3A- och/eller P-gp-induktion)	Samtidig administrering av Symtuza och dessa antiepileptika är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Oxkarbazepin		Samtidig administrering av Symtuza med oxkarbazepin rekommenderas inte. Alternativa antiepileptika bör övervägas.
Klonazepam	Baserat på teoretiska överväganden förväntas Symtuza öka koncentrationerna av klonazepam. (hämning av CYP3A)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av Symtuza med klonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Naturläkemedel Johannesört	Baserat på teoretiska överväganden förväntas johannesört minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat och/eller tenofoviralfenamid. (CYP3A- och/eller P-gp-induktion)	Samtidig administrering av Johannesört och Symtuza är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Paroxetin Sertralin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa antidepressiva. (hämmning av CYP2D6 och/eller CYP3A) Tidigare data med darunavir förstärkt med ritonavir visade dock en minskning av plasmakoncentrationerna av dessa antidepressiva (okänd mekanism); den senare kan vara specifik för ritonavir.	Om dessa antidepressiva ska användas med Symtuza rekommenderas klinisk övervakning och dosjustering av det antidepressiva preparatet kan behövas.
Amitryptilin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa antidepressiva. (hämmning av CYP2D6 och/eller CYP3A)	
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av metformin. (MATE1-hämmning)	Noggrann klinisk övervakning och dosjustering av metformin rekommenderas hos patienter som tar Symtuza.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ej studerat.	Samtidig administrering av domperidon med Symtuza är kontraindicerad.
ANTIMYKOTIKA		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa antimykotika och plasmakoncentrationerna av darunavir, kobicistat och/eller tenofoviralfenamid kan öka av antimykotika. (CYP3A- och/eller P-gp-hämmning)	Försiktighet bör iaktas och klinisk övervakning rekommenderas. Om samtidig administrering är nödvändig ska den dagliga dosen av itraconazol inte överstiga 200 mg.
Isavukonazol Posakonazol		
Vorikonazol	Koncentrationerna av vorikonazol kan öka eller minska vid samtidig administrering av DRV/COBI.	Vorikonazol ska inte kombineras med Symtuza om inte en bedömning av nytta/risk förhållandet motiverar användning av vorikonazol.
LÄKEMEDEL MOT GIKT		
Kolkicin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av kolkicin. (Hämmning av CYP3A och/eller P-glykoprotein)	En minskning av kolkicindosen eller ett avbrott av kolkicinbehandlingen rekommenderas hos patienter med normal njur- eller leverfunktion om behandling med Symtuza krävs. Kombinationen av kolkicin och Symtuza är kontraindicerad hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.3).

ANTIMALARIAMEDEL		
Artemeter/Lumefantrin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av lumefantrin. (CYP3A-hämning)	Symtuza och artemeter/lumefantrin kan användas utan dosjusteringar, men på grund av den ökade lumefantrinexponeringen ska kombinationen användas med försiktighet.
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas rifampicin minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat och/eller tenofoviralfenamid. (CYP3A- och/eller P-gp-induktion)	Kombinationen rifampicin och Symtuza är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas dessa antimykobakteriella medel minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat och/eller tenofoviralfenamid. (CYP3A- och/eller P-gp-induktion)	Samtidig administrering av Symtuza med rifabutin och rifapentin rekommenderas inte. Om kombinationen är nödvändig är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg 3 gånger i veckan på bestämda dagar (t.ex. måndag, onsdag, fredag). Ökad övervakning av rifabutinrelaterade biverkningar som neutropeni och uveit är befogad på grund av en förväntad ökning av exponering för rifabutin. Ytterligare dosreduktion av rifabutin har inte studerats. Man ska vara uppmärksam på att dosen 150 mg två gånger i veckan kanske inte ger en optimal rifabutinexponering, vilket kan leda till risk för rifamycinresistens och behandlingssvikt. Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig behandling av tuberkulos hos HIV-infekterade patienter. Denna rekommendation skiljer sig från darunavir förstärkt med ritonavir. Se produktresumén för darunavir för ytterligare information.
ANTINEOPLASTISKA MEDEL		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa antineoplastiska medel. (CYP3A-hämning)	Koncentrationerna av dessa läkemedel kan vara ökad vid samtidig administrering av Symtuza, vilket leder till en risk för ökade biverkningar som vanligtvis förknippas med dessa läkemedel. Försiktighet ska iakttas när ett av dessa antineoplastiska medel kombineras med Symtuza.
Everolimus Irinotekan		Samtidig användning av everolimus eller irinotekan och Symtuza rekommenderas inte.

ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Perfenazin Risperidon Tioridazin Lurasidon Pimozid Kvetiapin Sertindol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa neuroleptika. (CYP3A-, CYP2D6- och/eller P-gp-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av Symtuza och perfenazin, risperidon eller tioridazin. För dessa neuroleptika, bör det övervägas att minska dosen neuroleptikum vid samtidig administrering av Symtuza. Kombinationen lurasidon, pimozid, kvetiapin eller sertindol och Symtuza är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
BETABLOCKERARE		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa betablockerare. (CYP2D6-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av Symtuza och betablockerare och en lägre dos av betablockeraren bör övervägas.
KALCIUMANTAGONISTER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa kalciumantagonister. (CYP3A-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas när dessa läkemedel administreras i kombination med Symtuza.
KORTIKOSTEROIDER		
Kortikosteroider som främst metaboliseras via CYP3A (inklusive betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon)	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa kortikosteroider. (CYP3A-hämning)	Samtidig användning av Symtuza och kortikosteroider (alla administreringsvägar) som metaboliseras via CYP3A kan öka risken för uppkomst av systemiska kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom och binjurehämning. Samtidig administrering med CYP3A-metaboliserade kortikosteroider rekommenderas inte om inte den potentiella fördelen för patienten överväger risken. Om så är fallet ska patienten övervakas med avseende på systemiska kortikosteroideffekter. Alternativa kortikosteroider som är mindre beroende av CYP3A-metabolism, t.ex. beklometason, ska övervägas, i synnerhet vid längre tids användning.
Dexametason (systemiskt)	Baserat på teoretiska överväganden förväntas (systemiskt) dexametason minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion)	Systemiskt dexametason ska användas med försiktighet när det kombineras med Symtuza.

ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Baserat på teoretiska överväganden förväntas bosentan minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion) Symtuza förväntas öka plasmakoncentrationerna av bosentan. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering av Symtuza och bosentan rekommenderas inte.
ERGOTDERIVAT		
t.ex. Dihydroergotamin Ergometrin Ergotamin Metylergonovin	Baserat på teoretiska överväganden kan DRV/COBI öka exponeringen för ergotderivat.	Samtidig administrering av Symtuza och ergotderivat är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
DIREKTVERKANDE ANTIVIRALA MEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV)		
NS3-4A-hämmare		
Elbasvir/grazoprevir	Baserat på teoretiska överväganden kan Symtuza öka exponeringen för grazoprevir. (OATP1B och CYP3A-hämning)	Samtidig användning av Symtuza och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Baserat på teoretiska överväganden kan DRV/COBI öka exponeringen för glekaprevir och pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- och/eller OATP1B1/3-hämning)	Samtidig administrering av Symtuza och glekaprevir/pibrentasvir rekommenderas inte.
Daklatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Baserat på teoretiska överväganden förväntas ingen kliniskt relevant interaktion.	Symtuza och sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir eller daklatasvir kan användas samtidigt utan dosjusteringar.
Naturläkemedel		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Baserat på teoretiska överväganden kan johannesört kraftigt minska exponeringen för DRV/COBI (CYP3A4-induktion) och TAF. (P-gp-induktion)	Samtidig användning av Symtuza och dessa läkemedel är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
HMG CO-A-REDUKTASHÄMMARE		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (10 mg en gång dagligen): atorvastatin AUC ↑ 290 % atorvastatin C _{max} ↑ 319 % atorvastatin C _{min} ND Rosuvastatin (10 mg en gång dagligen): rosuvastatin AUC ↑ 93 % rosuvastatin C _{max} ↑ 277 % rosuvastatin C _{min} ND	Samtidig användning av en HMG CoA-reduktashämmare och Symtuza kan öka plasmakoncentrationerna av det lipidsänkande preparatet, vilket kan leda till biverkningar som myopati. När administrering av HMG CoA-reduktashämmare och Symtuza önskas, rekommenderas startdosen vara den lägsta möjliga för att sedan titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten övervakas.
Lovastatin Simvastatin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, lovastatin och simvastatin. (Hämning och/eller transport av CYP3A)	Samtidig användning av Symtuza med lovastatin och simvastatin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

ÖSTROGENBASERADE PREVENTIVMEDEL		
Drospirenon Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg en gång dagligen) Etinylestradiol Noretindron	drospirenon AUC ↑ 58 % drospirenon C_{max} ↑ 15 % drospirenon C_{min} ND etinylestradiol AUC ↓ 30 % etinylestradiol C_{max} ↓ 14 % etinylestradiol C_{min} ND Baserat på teoretiska överväganden kan DRV/COBI förändra plasmakoncentrationerna av noretindron.	Alternativa eller ytterligare preventivmetoder rekommenderas när östrogenbaserade preventivmedel administreras samtidigt med Symtuza. Patienter som använder östrogener som hormonell ersättningsbehandling ska övervakas kliniskt för tecken på östrogenbrist. Vid samtidig administrering av Symtuza och läkemedel innehållande drospirenon rekommenderas klinisk övervakning p.g.a. risken för hyperkalemi.
OPIOIDANTAGONIST		
Naloxegol	Ej studerat.	Samtidig administrering av Symtuza och naloxegol är kontraindicerad.
FOSFODIESTERAS TYP 5 (PDE5)-HÄMMARE		
För behandling av erektil dysfunktion Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av PDE-5-hämmare. (CYP3A-hämning)	Samtidig användning av PDE-5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion och Symtuza ska göras med försiktighet. Om samtidig användning av Symtuza och sildenafil, vardenafil eller tadalafil är indicerad, rekommenderas en engångsdos av sildenafil som inte överstiger 25 mg under 48 timmar, en engångsdos av vardenafil som inte överstiger 2,5 mg under 72 timmar eller en engångsdos av tadalafil som inte överstiger 10 mg under 72 timmar. Kombinationen avanafil och Symtuza är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
För behandling av pulmonell arteriell hypertoni Sildenafil Tadalafil	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av PDE-5-hämmare. (CYP3A-hämning)	En säker och effektiv dos av sildenafil för behandling av pulmonell arteriell hypertoni vid samtidig administrering av Symtuza har inte fastställts. Det finns en ökad risk för sildenafilassocierade biverkningar (t.ex. synstörningar, hypotoni, långvarig erektion och synkope). Samtidig administrering av Symtuza och sildenafil vid behandling av pulmonell arteriell hypertoni är således kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertoni och Symtuza rekommenderas inte.
PROTONPUMPSHÄMMARE		
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas ingen mekanismrelaterad interaktion.	Symtuza kan kombineras med protonpumpshämmare utan dosjusteringar.

Amning

Emtricitabin utsöndras i bröstmjölks hos människa. Det är okänt om darunavir, kobicistat eller tenofoviralfenamid utsöndras i bröstmjölks hos människa. Djurstudier har visat att darunavir, kobicistat och tenofovir utsöndras i mjölk. Studier på råttor har visat att darunavir utsöndras i mjölk och orsakade toxicitet hos avkomman vid höga nivåer (1 000 mg/kg/dag).

På grund av risken för biverkningar hos ammade spädbarn, ska kvinnor instrueras att inte amma om de får Symtuza.

För att undvika överföring av HIV till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med HIV inte ammar.

Fertilitet

Inga data från människa finns tillgängliga vad gäller effekten av darunavir, kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid på fertiliteten. Hos djur fanns det ingen effekt på parning eller fertilitet (se avsnitt 5.3). Baserat på djurstudier förväntas inte Symtuza ha någon effekt på fortplantning eller fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Symtuza har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras om att yrsel kan förekomma vid behandling med Symtuza (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den sammanlagda säkerhetsprofilen för Symtuza är baserad på data från en randomiserad, dubbelblind, jämförande fas 2-studie, GS-US-299-0102 (N=103 med darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid [D/C/F/TAF]), data från två fas 3-studier TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N=362 med D/C/F/TAF) och TMC114IFD3013 (EMERALD, N=763 med D/C/F/TAF), samt på alla tillgängliga kliniska studier och data efter marknadsintroduktion av dess komponenter. Eftersom Symtuza innehåller darunavir, kobicistat, emtricitabin och tenofoviralfenamid, kan biverkningar som förknippas med de enskilda substanserna förväntas.

De vanligaste rapporterade (> 5 %) biverkningarna hos behandlingsnaiva patienter i fas 2-studien (GS-US-299-0102) och fas 3-studien (AMBER, TMC114FD2HTX3001, analys i vecka 96) var diarré (22,6 %), huvudvärk (13,1 %), utslag (12,7 %), illamående (9,7 %), trötthet (8,0 %) och buksmärtor (5,8 %).

De vanligaste rapporterade (> 5 %) biverkningarna hos suppresserade behandlingserfarna patienter (EMERALD-studien TMC114IFD3013, analys i vecka 96) var diarré (10,5 %), huvudvärk (10,4 %), artralgi (7,7 %), buksmärtor (7,5 %), trötthet (5,9 %) och utslag (5,1 %).

Tabell med lista över biverkningar

Biverkningarna listas enligt organsystem och frekvenskategori i tabell 2. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 2

MedDRA-klassificering av organsystem Frekvenskategori	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
vanliga	blodbrist

<i>Immunsystemsjukdomar</i>	
vanliga	(läkemedels)överkänslighet
mindre vanliga	immunreaktiveringssyndrom
<i>Metabolism och nutrition</i>	
vanliga	diabetes mellitus, anorexi, hyperkolesterolemi, ökning av LDL, hypertriglyceridemi, hyperlipidemi, dyslipidemi
mindre vanliga	hyperglykemi
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>	
vanliga	onormala drömmar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
mycket vanliga	huvudvärk
vanliga	yrsel
<i>Magtarmkanalen</i>	
mycket vanliga	diarré
vanliga	kräkningar, illamående, buksmärta, uppspänd buk, dyspepsi, flatulens
mindre vanliga	akut pankreatit, ökning av pankreasenzymer
<i>Lever och gallvägar</i>	
vanliga	ökning av leverenzymer
mindre vanliga	akut hepatit ^a , cytolytisk hepatit ^a
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>	
mycket vanliga	utslag (inklusive makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, erytematösa utslag, kliande utslag, generaliserade utslag och allergisk dermatit)
vanliga	klåda, urtikaria
mindre vanliga	angioödem
sällsynta	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom ^a , Stevens-Johnsons syndrom ^a
ingen känd frekvens	toxisk epidermal nekrolys ^a , akut generaliserad exantematös pustulos ^a
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
vanliga	artralgi, myalgi
mindre vanliga	osteonekros
<i>Njur- och urinvägssjukdomar</i>	
sällsynta	kristallnefropati ^{a§}
<i>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</i>	
mindre vanliga	gynekomasti ^a
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>	
vanliga	asteni, trötthet
<i>Utredningar</i>	
vanliga	förhöjt blodkreatinin

^a Ytterligare biverkningar som endast noterats med darunavir/ritonavir i andra studier eller efter marknadsintroduktion

[§] Biverkning identifierad efter marknadsintroduktion. Enligt riktlinjen för produktresuméer ("Guideline on Summary of Product Characteristics, revision 2, September 2009") bestämdes frekvensen av denna biverkning efter marknadsintroduktion enligt "Regeln om tre".

Beskrivning av utvalda biverkningar

Utslag

Utslag är en vanlig biverkningsreaktion hos patienter som behandlas med darunavir. Utslagen var oftast lindriga till måttliga och uppträdde ofta inom de första fyra veckornas behandling och försvann under fortsatt behandling (se avsnitt 4.4). I fas 2/3-studier hos behandlingsnaiva patienter drabbades 12,7 % (59/465) av patienterna som fått Symtuza av utslag (av vilka de flesta var av grad 1) och 1,5 % (7/465) av patienterna avbröt behandlingen till följd av utslag, varav en till följd av utslag och överkänslighet. I fas 3-studierna hos suppresserade behandlingserfarna patienter (EMERALD-studien TMC114IFD3013) drabbades 5,1 % (39/763) av patienterna som fått Symtuza av utslag (av vilka de flesta var av grad 1), ingen avbröt behandlingen till följd av utslag.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hos de behandlingsnaiva patienterna i fas 3-studien med Symtuza observerades ökningarna från baseline vad gäller parametrarna för fastelipiderna totalt kolesterol, direkt lågdensitetslipoprotein (LDL)- och högdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol samt triglycerider, i vecka 48 och 96 (se tabell 3). Medianökningarna från baseline var större i D/C/F/TAF-gruppen än i darunavir (DRV)/kobicistat (COBI)+emtricitabin (F)/tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)-gruppen i vecka 48.

Tabell 3

Lipidparameter	Median baseline	Medianökning från baseline		
		Vecka 48 D/C/F/TAF	Vecka 48 D/C + F/TDF	Vecka 96* D/C/F/TAF
Totalt kolesterol (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL-kolesterol (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Triglycerider (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 för alla 4 lipidparametrar vid jämförelse av D/C/F/TAF med D/C + F/TDF i vecka 48

* Inga jämförande data tillgängliga efter vecka 48

Muskuloskeletala avvikelser

Ökat kreatinfosfokinas (CPK), myalgi, myosit och i sällsynta fall, rabdomyolys har rapporterats vid användning av HIV-proteashämmare, speciellt i kombination med NRTI.

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, i synnerhet hos patienter med allmänt accepterade riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättandet av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppkomma. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats; dock har tiden till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa många månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Blödning hos hemofilpatienter

Det har förekommit rapporter om ökad spontanblödning hos patienter med hemofili som får antiretrovirala proteashämmare (se avsnitt 4.4)

Minskning av beräknad kreatininclearance

Kobicistat höjer serumkreatininet eftersom det hämmar den tubulära sekretionen av kreatinin utan att påverka njurens glomerulära funktion, vilket kontrollerades med exempelvis Cystatin C (Cyst C) som filtrationsmarkör.

Hos de behandlingsnaiva patienterna i fas 3-studien av Symtuza förblev ökningarna av serumkreatinin och minskningar av $eGFR_{CG}$, som sågs vid den första behandlingsuppföljningen efter behandlingsstarten (vecka 2), stabila under 96 veckor. I vecka 48 var förändringarna från baseline mindre med D/C/F/TAF än med D/C+F/TDF. Medianförändringen av $eGFR_{CG}$ var -5,5 ml/min med D/C/F/TAF och -12,0 ml/min med D+C+F/TDF ($p < 0,001$). Med hjälp av Cyst C som filtrationsmarkör beräknades medianförändringarna av den estimerade glomerulära filtrationshastigheten med formeln CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI\ CystC}$) till 4,0 ml/min/1,73 m² respektive 1,6 ml/min/1,73 m² ($p < 0,001$). I vecka 96 var medianförändringen av $eGFR_{CG}$ -5,2 ml/min med D/C/F/TAF. Med hjälp av Cyst C som filtrationsmarkör beräknades medianförändringen av den estimerade glomerulära filtrationshastigheten med formeln CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI\ CystC}$) (N=22) till +4,4 ml/min/1,73 m² med D/C/F/TAF.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten för Symtuza hos barn har inte undersökts. Däremot utvärderades säkerheten för komponenterna i Symtuza i den kliniska studien TMC114-C230 (N = 12) för darunavir med ritonavir och i GS-US-292-0106 (N = 50) för en fast doskombination innehållande elvitegravir, kobicistat, emtricitabin och tenofoviralfenamid. Data från dessa studier visade att den totala säkerhetsprofilen för komponenterna i Symtuza hos pediatrika patienter, i åldrarna 12 till < 18 år och som väger minst 40 kg, liknade den som observerades i den vuxna populationen (se avsnitt 5.1).

Andra speciella populationer

Patienter som är co-infekterade med hepatit B-virus och/eller hepatit C-virus

Det finns begränsad information om användningen av komponenter i Symtuza hos patienter som är co-infekterade med hepatit B-virus och/eller hepatit C-virus.

Bland 1 968 behandlingserfarna patienter, som fått darunavir samtidigt med ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen, var 236 patienter co-infekterade med hepatit B eller C. Det var mer sannolikt att de co-infekterade patienterna hade förhöjt levertransaminas vid baseline och under behandling än de utan kronisk viral hepatit. Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination, utvärderades hos ungefär 70 patienter som var co-infekterade med HIV/HBV och samtidigt fick HIV-behandling i en öppen klinisk studie (GS-US-292-1249). Baserat på denna begränsade erfarenhet förefaller säkerhetsprofilen för emtricitabin/tenofoviralfenamid hos patienter som är co-infekterade med HIV/HBV likna den som ses hos patienter med monoinfektion av HIV-1 (se avsnitt 4.4)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning **via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Erfarenheten av akut överdosering av Symtuza hos människa är begränsad.

Vid överdosering måste patienten övervakas för förgiftningssymtom (se avsnitt 4.8).

Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av Symtuza. Behandling av överdosering av Symtuza består av allmänna stödjande åtgärder, inklusive övervakning av vitala tecken såväl som observation av patientens kliniska status.

Eftersom darunavir och kobicistat i hög grad är proteinbundna är det mindre sannolikt att någon betydande mängd avlägsnas via hemodialys eller peritonealdialys. Emtricitabin kan avlägsnas via hemodialys, som avlägsnar ungefär 30 % av emtricitabindosen under en 3 timmar lång dialys när den

börjar inom 1,5 timmar efter doseringen av emtricitabin. Tenofovir avlägsnas effektivt via hemodialys med en extraktionskoefficient på ungefär 54 %. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan avlägsnas via peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot HIV infektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR22

Verkningsmekanism

Darunavir är en hämmare av dimeriseringen av och den katalytiska aktiviteten hos HIV-1-proteas (K_D är $4,5 \times 10^{-12} \text{ M}$). Den hämmar selektivt klyvningen av HIV-kodade Gag-Pol-polyproteiner i virusinfekterade celler och förhindrar därmed bildandet av fullt utvecklade infektiösa viruspartiklar.

Kobicistat är en mekanismbaserad hämmare av cytokrom P450, som tillhör underfamiljen CYP3A. Hämmning av CYP3A-medierad metabolism via kobicistat ökar system exponeringen av CYP3A-substrat, t.ex. darunavir, där biotillgängligheten är begränsad och halveringstiden förkortad på grund av CYP3A-beroende metabolism.

Emtricitabin är en nukleosid-omvänt-transkriptashämmare (NRTI) och en nukleosidanalog till 2'-deoxycytidin. Emtricitabin fosforyleras av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat. Emtricitabintrifosfat hämmar HIV-replikation genom att inkorporeras i virusets DNA med hjälp av omvänt transkriptas (RT) från HIV-viruset, vilket resulterar i terminering av DNA-kedjorna.

Tenofoviralfenamid är en nukleotid-omvänt-transkriptashämmare (NtRTI) och en fosfonoamidat-prodrug till tenofovir (2'-deoxyadenosinmonofosfat analog). Tenofoviralfenamid kan tas upp av celler. På grund av ökad plasmastabilitet och intracellulär aktivering genom hydrolys av katepsin A är tenofoviralfenamid effektivare än tenofovirdisoproxil när det gäller att koncentrera tenofovir till mononukleära celler i perifert blod (PBMC) (inklusive lymfocyter och andra HIV-målceller) och makrofager. Intracellulärt tenofovir fosforyleras sedan till den farmakologiskt aktiva metaboliten tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat hämmar HIV-replikation genom att inkorporeras i virus-DNA via HIV-RT, vilket resulterar i terminering av DNA-kedjorna.

Antiviral aktivitet *in vitro*

I cellodlingsstudier där två läkemedel kombineras visade darunavir, emtricitabin och tenofoviralfenamid additiva till synergistiska antivirala effekter.

Darunavir uppvisar aktivitet mot laboratoriestammar och kliniska isolat av HIV-1 och laboratoriestammar av HIV-2 i akut infekterade T-cellsinjer, humana PMBC och humana monocyter/makrofager med medianvärden för EC_{50} mellan 1,2 och 8,5 nM (0,7 till 5,0 ng/ml). Darunavir uppvisade antiviral aktivitet *in vitro* mot en bred panel i HIV-1-gruppen M (A, B, C, D, E, F, G) och i primära isolat från gruppen O, med EC_{50} -värden mellan < 0,1 och 4,3 nM. Dessa EC_{50} -värden ligger långt under koncentrationsintervallet för 50 % cellulär toxicitet på 87 μM till > 100 μM .

Kobicistat har ingen mätbar virushämmande aktivitet mot HIV-1 och motverkar inte den virushämmande effekten av darunavir, emtricitabin eller tenofovir.

Emtricitabins antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av HIV-1 utvärderades i lymfoblastoida cellinjer, cellinjen MAGI-CCR5 samt PBMC. EC_{50} -värdena för emtricitabin låg i intervallet 0,0013 till 0,64 μM . Emtricitabin uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot HIV-1-subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC_{50} -värden i intervallet 0,007 till 0,075 μM) och uppvisade stamspecifik aktivitet mot HIV-2 (EC_{50} -värden i intervallet 0,007 till 1,5 μM).

Tenofoviralafenamids antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av HIV-1 av subtyp B utvärderades i lymfoblastoida cellinjer, PBMC, primära monocyter/makrofager samt CD4+ T-lymfocyter. EC₅₀-värdena för tenofoviralafenamid låg i intervallet 2,0 till 14,7 µM. Tenofoviralafenamid uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot alla HIV-1-grupper (M, N och O) inklusive subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC₅₀-värden låg i intervallet 0,10 till 12,0 nM) och uppvisade stamspecifik aktivitet mot HIV-2 (EC₅₀-värden låg i intervallet 0,91 till 2,63 nM).

Resistens

In vitro-selektion av darunavir-resistenta virus från vildtyp-HIV-1 tog lång tid (> 3 år). Selektade virus kunde inte tillväxa i närvaro av darunavir-koncentrationer över 400 nM. Virus selektade vid dessa förhållanden och som uppvisade nedsatt känslighet för darunavir (intervall: 23-50-faldig) innehöll 2 till 4 aminosyrasubstitutioner i proteasgenen. Den minskade känsligheten för darunavir hos de uppkomna virusen i urvalsexperimentet kunde inte förklaras med uppkomsten av dessa proteasmutationer.

Mutationer *in vivo* associerade med darunavirresistens (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V och L89V) i HIV-1-proteas hämtades från kliniska studiedata från ART-behandlade patienter där alla var proteashämmarefarna.

Nedsatt känslighet för emtricitabin är associerat med M184V/I-mutationer i HIV-1-RT.

HIV-1-isolat med nedsatt känslighet för tenofoviralafenamid uttrycker en K65R-mutation i HIV-1-RT och dessutom har en K70E-mutation i HIV-1-RT övergående observerats. HIV-1-isolat med K65R-mutationen har en låggradigt reducerad känslighet för abakavir, emtricitabin, tenofovir och lamivudin.

Resistensutveckling hos behandlingsnaiva och virologiskt suppresserade patienter med HIV-1-infektion
Under 96 veckors behandling i fas 3-studierna TMC114FD2HTX3001 (AMBER) hos behandlingsnaiva patienter och TMC114IFD3013 (EMERALD) hos virologiskt suppresserade behandlingserfarna patienter utfördes resistenstester på prover från patienter som drabbats av protokolldefinierad virologisk svikt (PDVF) och som hade HIV-1 RNA ≥ 400 kopior/ml vid svikt eller vid senare tidpunkter. Resistensutveckling i Symtuza-grupperna anges i tabell 4. Inga resistensmutationer förknippade med DRV, primära PI eller TDF/TAF observerades.

Tabell 4: Resistensutveckling i AMBER- och EMERALD-studierna (vecka 96)

Studie	Behandlings-grupp	Individer, n	Individer med PDVF, n (%)	Individer med PDVF för resistens, n (%)	Individer med ≥ 1 utvecklad RAM, n (%)		
					Proteas Primär PI/DRV	Omvänt transkriptas TDF/TAF	FTC
TMC114FD2HTX3001	Symtuza	362	15 (4,1)	9 (2,5)	0	0	1 (M184I/V) ^a
TMC114IFD3013	Symtuza	763	24 (3,1)	4 (0,5)	0	0	0
Fas 3 totalt	Symtuza	1 125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a M184M/I/V observerades i vecka 36, medförande resistens mot FTC. Individen hade en K103N-mutation vid screening, vilket tyder på överförd NNRTI-resistens.

DRV = darunavir; FTC = emtricitabin; PDVF = protocol-defined virologic failure (protokolldefinierad virologisk svikt); PI = proteasinhibitor; RAM = resistensrelaterad mutation; TDF = tenofovirdisoproxilfumarat; TAF = tenofoviralafenamid

Korsresistens hos HIV-1-infekterade behandlingsnaiva och virologiskt suppresserade patienter

Det emtricitabin-resistenta viruset med M184M/I/V-mutation var korsresistent mot lamivudin men behöll känslighet för abakavir, stavudin, tenofovir och zidovudin.

Kliniska data

HIV-1-behandlingsnaiva patienter

I den dubbelblinda fas 3-studien TMC114FD2HTX3001 (AMBER) randomiserades behandlingsnaiva patienter till att få antingen Symtuza (N=362) eller en kombination av en fast doskombination av darunavir och kobicistat och en fast doskombination av emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat

(F/TDF) (N=363) en gång dagligen. Virologiskt svar definierades som < 50 kopior/ml med hjälp av snapshot-metoden (se tabell 5).

De totalt 725 patienterna hade en medianålder på 34 år (18 - 71 år), 88,3 % var män, 83,2 % vita, 11,1 % svarta och 1,5 % asiater. Medelvärde för plasma-HIV-1-RNA vid baseline och medianvärdet för antalet CD4+ celler vid baseline var 4,48 log₁₀ kopior/ml (SD = 0,61) och 453 x 10⁶ celler/l (38-1 456 x 10⁶ celler/l).

Tabell 5: Virologiska resultat i AMBER i vecka 48 och 96 (FDA-snapshot)			
	Vecka 48		Vecka 96*
	Symtuza N=362	DRV/COBI +F/TDF N=363	Symtuza N = 362
Virologiskt svar, %			
HIV-1-RNA < 50 kopior/ml	91,4 %	88,4 %	85,1 %
Behandlingsskillnad ^a	2,7 (95 % CI: -1,6; 7,1)		-
Virologisk svikt^b	4,4 %	3,3 %	5,5 %
HIV-1-RNA ≥ 50 kopior/ml	2,5 %	2,5 %	1,7 %
Virologisk svikt som leder till avbrott	0,3 %	0	1,4 % ^d
Avbruten läkemedelsbehandling pga. andra orsaker och senast tillgängliga HIV-1-RNA ≥ 50 kopior/ml	1,7 %	0,8 %	2,5 %
Inga virologiska data^c	4,1 %	8,3 %	9,4 %
Anledningar			
Avbruten studie pga. biverkning eller dödsfall	2,2 %	4,4 %	2,2 %
Avbruten läkemedelsbehandling pga. andra orsaker och senast tillgängliga HIV-1-RNA < 50 kopior/ml	1,1 %	2,5 %	5,8 %
Data saknas i fönstret men med i studien	0,8 %	1,4 %	1,4 %
Virologiskt svar (HIV-1-RNA < 50 kopior/ml; snapshot-analys) enligt undergrupp, n/N (%)			
Ålder			
< 50 år	299/326 (91,7 %)	293/331 (88,5 %)	276/326 (84,7 %)
≥ 50 år	32/36 (88,9 %)	28/32 (87,5 %)	32/36 (88,9 %)
Kön			
Man	292/318 (91,8 %)	289/322 (89,8 %)	270/318 (84,9 %)
Kvinna	39/44 (88,6 %)	32/41 (78,0 %)	38/44 (86,4 %)
Etnicitet			
Svart	34/40 (85,0 %)	34/40 (85,0 %)	28/40 (70,0 %)
Icke-svart	281/305 (92,1 %)	275/309 (89,0 %)	266/305 (87,2 %)
Virusnivå vid baseline			
≤ 100 000 kopior/ml	278/303 (91,7 %)	265/293 (90,4 %)	260/303 (85,8 %)
> 100 000 kopior/ml	53/59 (89,8 %)	56/70 (80,0 %)	48/59 (81,4 %)
Antal CD4+ celler vid baseline			
< 200 celler/mm ³	16/22 (72,7 %)	25/29 (86,2 %)	16/22 (72,7 %)
≥ 200 celler/mm ³	315/340 (92,6 %)	296/334 (88,6 %)	292/340 (85,9 %)
Antal CD4+ celler, genomsnittlig förändring från baseline	188,7	173,8	228,8

^a Baserat på stratumjusterat MH-test där stratifieringsfaktorerna är HIV-1-RNA-nivån (≤ 100 000 eller > 100 000 kopior/ml) och antalet CD4+ celler (< 200 eller ≥ 200 celler/μl).

^b De inkluderade individerna hade HIV-1-RNA ≥ 50 kopior/ml i fönstret vecka 48/96; individer som avbröt tidigt till följd av avsaknad eller förlust av effekt enligt provarens bedömning; individer som avbröt av andra orsaker än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som i samband med avbrottet hade HIV-1-RNA ≥ 50 kopior/ml.

^c Vecka 48 fönster: dag 295 – dag 378; Vecka 96 fönster: dag 631 – dag 714

^d Fem individer avbröt studien efter provarens bedömning (läkarens beslut) på grund av orsaker som rörde effekt. Av dessa hade 3 individer HIV-1 RNA < 50 kopior/ml vid senaste mätning under behandlingen.

* Inga jämförande data tillgängliga efter vecka 48

Förändrade värden för benmineraldensitet

I fas 3-studien TMC114FD2HTX3001 på behandlingsnaiva patienter förknippades Symtuza med inga eller små minskningar av benmineraldensiteten (BMD) jämfört med DRV/COBI+F/TDF enligt mätningar med DXA-analys av höft (minsta kvadratens genomsnittliga procentuella förändring): 0,17 % jämfört med -2,69 %, $p < 0,001$) och ländryggen (minsta kvadratens genomsnittliga procentuella förändring: -0,68 % jämfört med -2,38 %, $p = 0,004$) efter 48 veckors behandling. Efter 96 veckors behandling med Symtuza var den procentuella förändringen (95 % CI) från baseline för BMD i höft och ryggrad -0,26 (-0,96; 0,45) % respektive -0,93 (-1,82; -0,05) %.

Förändrade värden för njurfunktion

I studier på behandlingsnaiva patienter var Symtuza associerat med mindre påverkan på den estimerade glomerulära filtrationshastigheten enligt Cockcroft-Gault metoden jämfört med kontrollgrupp (DRV/COBI+F/TDF).

HIV-1-behandlingserfarna patienter

Fas 3-studien TMC114IFD3013 (EMERALD) utvärderade effekten av Symtuza på virologiskt suppresserade (HIV-1-RNA lägre än 50 kopior/ml) HIV-1-infekterade patienter. Patienterna var virologiskt suppresserade i minst 2 månader och virusnivån gick inte över 50 HIV-1-RNA-kopior/ml mer än en gång under året innan de inkluderades i studien. Patienterna fick vara med i studien vid tidigare behandlingssvikt med icke-darunavir-ARV-regim. Patienterna hade ingen historik med virologisk svikt på en darunavir-baserad regim och, om historiska genotyper var tillgängliga, avsaknad av darunavir-RAMs. Patienterna var stabila på en ARV-regim (i minst 6 månader) bestående av en boostrad proteashämmare [antingen darunavir en gång dagligen eller atazanavir (båda boostrade med ritonavir eller kobicistat) eller lopinavir med ritonavir] kombinerat med emtricitabin och TDF. De bytte antingen till Symtuza (N=763) eller fortsatte med sin behandlingsregim (N=378) (randomiserades 2:1).

Patienterna hade en medianålder på 46 år (19-78 år), 82 % var män, 75,5 % vita, 20,9 % svarta och 2,3 % asiater. Medianvärdet för antalet CD4⁺ celler vid baseline var 628×10^6 celler/mm³ ($111 - 1\,921 \times 10^6$ celler/mm³). Virologiska resultat i vecka 48 och 96 i EMERALD-studien anges i tabell 6.

Tabell 6: Virologiska resultat i vecka 48 och 96 i EMERALD-studien			
	Vecka 48		Vecka 96
	Symtuza N=763	bPI+F/TDF N=378	Symtuza N = 763
Kumulativt protokolldefinierat virologiskt rebound ^a , %			
Andel protokolldefinierat rebound	2,5 %	2,1 %	3,1 %
(95 % CI) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Skillnad i proportioner	0,4 (95 % CI: -1,5; 2,2)		-
FDA:s snapshot-resultat			
HIV-1-RNA < 50 kopior/ml	94,9 %	93,7 %	90,7 %
Virologisk svikt ^c	0,8 %	0,5 %	1,2 %
Behandlingsskillnad ^d	0,3 (95 % CI: -0,7; 1,2)		
HIV-1-RNA ≥ 50 kopior/ml	0,5 %	0,5 %	0,7 % ^f
Virologisk svikt – som leder till avbrott	0	0	0
Virologisk svikt – avbrott till följd av andra orsaker och senast tillgängliga HIV-1-RNA ≥ 50 kopior/ml	0,3 %	0	0,5 %
Inga virologiska data ^e	4,3 %	5,8 %	8,1 %
Anledningar			
Avbruten studie pga. biverkning eller dödsfall	1,4 %	1,1 %	2,4 %
Avbruten studie pga. andra orsaker	2,5 %	4,2 %	5,0 %
Data saknas i fönstret ^b men med i studien	0,4 %	0,5 %	0,8 %
Kumulativt protokolldefinierat virologiskt rebound enligt undergrupp, %			
Ålder			
< 50 år	13/507 (2,6 %)	7/252 (2,8 %)	18/507 (3,6 %)
≥ 50 år	6/256 (2,3 %)	1/126 (0,8 %)	6/256 (2,3 %)

Kön			
Man	14/623 (2,2 %)	7/313 (2,2 %)	20/623 (3,2 %)
Kvinna	5/140 (3,6 %)	1/65 (1,5 %)	4/140 (2,9 %)
Etnicitet			
Svart	6/155 (3,9 %)	1/82 (1,2 %)	7/155 (4,5 %)
Icke-svart	13/597 (2,2 %)	7/293 (2,4 %)	17/597 (2,8 %)
Tidigare ARV-svikt			
0	16/647 (2,5 %)	8/325 (2,5 %)	19/647 (2,9 %)
≥ 1	3/116 (2,6 %)	0/53 (0 %)	5/116 (4,3 %)

- ^a Två på varandra följande HIV-1-RNA ≥ 50 kopior/ml, eller vid avbrott eller av någon annan orsak i vecka 48/96, (en gång) HIV-1-RNA ≥ 50 kopior/ml från och med baseline (inkluderad)
- ^b Tvåsidig exakt Clopper-Pearson 95 % CI
- ^c De inkluderade individerna hade ≥ 50 kopior/ml i fönstret vecka 48/96; patienter som avbröt tidigt till följd av utebliven eller förlust av effekt enligt prövarens bedömning; individer som avbröt av andra orsaker än en biverkning, dödsfall eller utebliven eller förlust av effekt och som i samband med avbrottet hade en virusnivå på ≥ 50 kopior/ml.
- ^d Baserat på MH-test som justerar för bPI vid screening (ATV med rtv eller COBI, DRV med rtv eller COBI, LPV med rtv)
- ^e Vecka 48 fönster: dag 295 – dag 378; vecka 96 fönster: dag 631 – dag 714
- ^f Följande värden för virusnivå observerades för dessa individer i vecka 96: 54 kopior/ml, 78 kopior/ml, 111 kopior/ml, 152 kopior/ml och 210 kopior/ml.
- * Inga jämförande data tillgängliga efter vecka 48

Pediatrik population

Användning av Symtuza hos ART-naiva, unga patienter från 12 år till < 18 år och som väger minst 40 kg får stöd i två studier av HIV-1-infekterade pediatrika patienter (TMC114-C230 och GS-US-292-0106). För mer information, se forskrivningsinformationen för darunavir och emtricitabin/tenofoviralfenamid.

En öppen fas 2-studie (TMC114-C230) genomfördes för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet och tolerabilitet samt effekten av darunavir i kombination med låg dos av ritonavir hos 12 ART-naiva HIV-1-infekterade pediatrika patienter i åldrarna 12 till under 18 år och med en kroppsvikt på minst 40 kg. Dessa patienter fick darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Virologiskt svar definierades som en minskning av virusnivå i plasma med HIV-1-RNA på minst 1,0 log₁₀ jämfört med baseline (se tabell 7).

Tabell 7: Virologiskt resultat hos ART-naiva ungdomar i vecka 48 (TLOVR-algoritm)	
TMC114-C230	
Resultat vecka 48	Darunavir/ritonavir (N = 12)
HIV-1-RNA < 50 kopior/ml ^a	83,3 % (10)
CD4+ procent medianförändring från baseline	14
Medel förändring av antal CD4+ celler från baseline ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ minskning av virusnivå i plasma från baseline	100 %

^a Beräkning enligt TLOVR-algoritm.

^b "Non-completer is failure imputation": patienter som avbrutit i förtid tillskrivs en förändring lika med 0.

I studien GS-US-292-0106 utvärderades effekt, säkerhet och farmakokinetik för emtricitabin och tenofoviralfenamid i en öppen studie där 50 HIV-1 infekterade, behandlingsnaiva ungdomar fick emtricitabin och tenofoviralfenamid (10 mg) tillsammans med elvitegravir och kobicistat i en tablett som fast doskombination. Patienterna hade en medianålder på 15 år (intervall: 12-17 år) och 56 % var kvinnor, 12 % var asiater och 88 % var svarta. Vid baseline var medianvärdet för plasma-HIV-1-RNA 4,7 log₁₀ kopior/ml, medianvärdet för antalet CD4+ celler var 456 celler/mm³ (intervall: 95-1 110) och medianvärdet för % CD4+ var 23 % (intervall: 7-45 %). Totalt hade 22 % baseline plasma-HIV-1-RNA > 100 000 kopior/ml. Vid 48 veckor hade 92 % (46/50) HIV-1-RNA < 50 kopior/ml, vilket var ungefär samma svarsfrekvens som hos behandlingsnaiva HIV-1-infekterade vuxna. Den genomsnittliga ökningen från baseline för antalet CD4+ celler i vecka 48 var 224 celler/mm³. Ingen

nyutvecklad resistens mot E/C/F/TAF (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid) kunde detekteras under vecka 48.

European Medicines Agency har gett uppskov på kravet att lämna in resultat från studier med Symtuza, i en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen, vid behandling av HIV-1-infektion (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten för alla substanser i Symtuza var jämförbar med samtidig administrering av darunavir 800 mg, kobicistat 150 mg och emtricitabin/tenofoviralfenamid 200/10 mg som separata formuleringar; bioekvivalensen fastställdes efter administrering av engångsdos i samband med mat hos friska individer (N = 96).

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten efter en engångsdos om 600 mg darunavir ensamt, var cirka 37 % och ökade till cirka 82 % i närvaro av 100 mg ritonavir givet två gånger dagligen. Den absoluta biotillgängligheten för 200 mg kapsel emtricitabin var 93 %.

Alla substanserna absorberades snabbt efter oral administrering av Symtuza hos friska individer. Maximala plasmakoncentrationer av darunavir, kobicistat, emtricitabin och tenofoviralfenamid uppnåddes vid 4,00, 4,00, 2,00, respektive 1,50 timmar efter dosering. Biotillgängligheten för komponenterna i Symtuza påverkades inte vid oral administrering av en delad tablett jämfört med administrering av en tablett som svaldes hel.

Exponeringen för darunavir och kobicistat, administrerat som Symtuza, var 30-45 % respektive 1629 % lägre vid fastande tillstånd jämfört med icke-fastande tillstånd. För emtricitabin var $C_{\max}$ 1,26 gånger högre vid fastande tillstånd, medan arean under kurvan (AUC) var jämförbara vid fastande respektive icke-fastande tillstånd. För tenofoviralfenamid var $C_{\max}$ 1,82 gånger högre givet vid fastande tillstånd, medan AUC var 20 % lägre vid fastande tillstånd än vid icke-fastande tillstånd. Symtuza-tabletter ska tas med mat. Typen av mat påverkar inte exponeringen för Symtuza.

Distribution

Darunavir

Ungefär 95 % av darunavir är bundet till plasmaproteiner. Darunavir binds primärt till surt α_1 -glykoprotein i plasma.

Efter intravenös administrering var distributionsvolymen för darunavir ensamt $88,1 \pm 59,0$ l (medelvärde $\pm$ SD) och ökade till $131 \pm 49,9$ l (medelvärde $\pm$ SD) i närvaro av 100 mg ritonavir givet två gånger dagligen.

Kobicistat

Kobicistat är till 97-98 % bundet till humana plasmaproteiner och den genomsnittliga koncentrationen plasma-blod var cirka 2.

Emtricitabin

In vitro-bindning av emtricitabin till humana plasmaproteiner var < 4 % och oberoende av koncentration, i intervallet 0,02-200 mikrog/ml. Vid den högsta plasmakoncentrationen var genomsnittlig plasma:blod kvoten cirka 1,0 och genomsnittlig sädesvätska:plasma kvot cirka 4,0.

Tenofoviralfenamid

In vitro-bindning av tenofovir till humana plasmaproteiner är $< 0,7$ % och är oberoende av koncentration i intervallet 0,01-25 mikrog/ml. *Ex vivo*-bindning av tenofoviralfenamid till humana plasmaproteiner i prover som samlades in under kliniska studier var cirka 80 %.

Metabolism

Darunavir

In vitro-försök med humana levermikrosomer (HLM) tyder på att darunavir primärt genomgår oxidativ metabolism. Darunavir metaboliseras i stor utsträckning via det hepatiska CYP-systemet och nästan uteslutande av isoenzym CYP3A4. En klinisk studie med [¹⁴C]-darunavir i friska frivilliga visade att en majoritet av radioaktiviteten i plasma efter en engångsdos på 400/100 mg med ritonavir kunde hänföras till den aktiva modersubstansen. Minst 3 oxidativa metaboliter av darunavir har identifierats hos människa. Alla visade aktivitet som var minst 10 gånger lägre än aktiviteten av darunavir mot HIV av vildtyp.

Kobicistat

Kobicistat metaboliseras via (huvudsakligen) CYP3A- och (till mindre del) CYP2D6-medierad oxidering och genomgår inte glukuronidering. Efter oral administrering av [¹⁴C]-kobicistat var 99 % av cirkulerande radioaktivitet i plasma oförändrad kobicistat. Låga nivåer av metaboliter observerades i urin och faeces och bidrar inte till den CYP3A-hämmande aktiviteten hos kobicistat.

Emtricitabin

In vitro-studier tyder på att emtricitabin inte är en hämmare av humana CYP-enzym. Efter administrering av [¹⁴C]-emtricitabin återfanns hela dosen i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). Tretton procent av dosen återfanns i urinen i form av tre möjliga metaboliter. Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidering av tiolgruppen så att 3'-sulfoxiddiastereomerer bildas (ungefär 9 % av dosen) och konjugering med glukuronsyra så att 2'-O-glukuronid bildas (ungefär 4 % av dosen). Inga andra metaboliter var identifierbara.

Tenofoviralfenamid

Metabolism är den huvudsakliga elimineringsvägen för tenofoviralfenamid hos människa och motsvarar > 80 % av en oral dos. *In vitro*-studier har visat att tenofoviralfenamid metaboliseras till tenofovir (huvudsaklig metabolit) av katepsin A i PMBC (inklusive lymfocyter och andra målceller för HIV) och makrofager samt av karboxylesteras-1 i hepatocyter. *In vivo* hydrolyseras tenofoviralfenamid i cellerna och bildar tenofovir (huvudsaklig metabolit), som fosforyleras till den aktiva metaboliten tenofovirdifosfat.

In vitro metaboliseras inte tenofoviralfenamid av CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralfenamid metaboliseras endast minimalt av CYP3A4. Samtidig administrering av en måttlig CYP3A-inducerare, efavirenz, visade ingen signifikant påverkan på exponeringen för tenofoviralfenamid. Efter administrering av tenofoviralfenamid visade [¹⁴C]-radioaktiviteten i plasma en tidsberoende profil, där den mest förekommande substansen under de första timmarna var tenofoviralfenamid, medan det under den resterande tiden var urinsyra.

Eliminering

Darunavir

Efter en oral dos på 400/100 mg [¹⁴C]-darunavir med ritonavir kunde cirka 79,5 % och 13,9 % av den administrerade dosen [¹⁴C]-darunavir, återfinnas i faeces respektive i urin. Oförändrat darunavir motsvarade cirka 41,2 % och 7,7 % av den administrerade dosen i faeces respektive i urin.

Intravenös clearance för darunavir ensamt (150 mg) i närvaro av en låg dos (100 mg) ritonavir var 32,8 l/timme respektive 5,9 l/timme. Medianvärdet för den terminala halveringstiden i plasma, för darunavir efter administrering av Symtuza, är 5,5 timmar.

Kobicistat

Efter oral administrering av [¹⁴C]-kobicistat återfanns 86 % och 8,2 % av dosen i faeces respektive i urin. Medianvärdet för den terminala halveringstiden i plasma för kobicistat efter administrering av Symtuza, är 3,6 timmar.

Emtricitabin

Emtricitabin utsöndras primärt via njurarna och hela dosen återfinns i urin (ungefär 86 %) och faeces (ungefär 14 %). Tretton procent av emtricitabindosen återfanns i urinen i form av tre metaboliter.

Systemisk clearance av emtricitabin låg i genomsnitt på 307 ml/min. Efter oral administrering av Symtuza, var medianvärdet för terminal elimineringshalveringstid för emtricitabin, 17,2 timmar.

Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid elimineras huvudsakligen genom metabolism till tenofovir. Medianvärdet för den terminala elimineringshalveringstiden för tenofoviralafenamid var 0,3 timmar när det administrerades som Symtuza. Tenofovir utsöndras från kroppen via njurarna, genom både glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Medianvärdet för halveringstiden i plasma för tenofovir är ungefär 32 timmar. Renal utsöndring av oförändrat tenofoviralafenamid är av mindre betydelse då mindre än 1 % av dosen elimineras i urinen. Den farmakologiskt aktiva metaboliten tenofovirdifosfat har en halveringstid på 150-180 timmar i PBMC.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för Symtuza har inte undersökts hos pediatrika patienter. Däremot finns det farmakokinetiska data för de olika substanserna i Symtuza vilka tyder på att doserna 800 mg darunavir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin och 10 mg tenofoviralafenamid resulterar i likartade exponeringar hos vuxna och ungdomar som är minst 12 år och väger minst 40 kg.

Äldre

Begränsad farmakokinetisk information hos äldre (≥ 65 år) finns tillgänglig för Symtuza samt dess individuella komponenter.

Populationsfarmakokinetisk analys av HIV-infekterade patienter visade att farmakokinetiken för darunavir inte avsevärt skiljer sig i åldersintervallet (18 till 75 år) som utvärderats i HIV-infekterade patienter (N = 12, ålder ≥ 65 år) (se avsnitt 4.4).

Det har inte identifierats några kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader som kan hänföras till åldern för kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralafenamid i åldersintervallet ≤ 65 år.

Kön

En populationsfarmakokinetisk analys visade en något högre darunavirexponering (16,8 %) hos HIV-1-infekterade kvinnor än hos män. Denna skillnad är inte kliniskt relevant.

Det har inte identifierats några kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader som kan hänföras till kön för kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralafenamid.

Nedsatt njurfunktion

Symtuza har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns farmakokinetiska data för de (enskilda) substanserna i Symtuza.

Darunavir

Resultaten från en massbalansstudie med [^{14}C]-darunavir med ritonavir visade att cirka 7,7 % av den administrerade dosen darunavir utsöndras oförändrad i urinen.

Även om darunavir inte har studerats på patienter med nedsatt njurfunktion, visade en populationsfarmakokinetisk analys att darunavirs farmakokinetik inte påverkades i någon betydande grad hos HIV-infekterade patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR_{CG} mellan 30-60 ml/min, N = 20) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kobicistat

En studie av farmakokinetiken för kobicistat utfördes på icke-HIV-1-infekterade patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR_{CG} under 30 ml/min). Inga betydande skillnader av kobicistats farmakokinetik observerades mellan patienter med gravt nedsatt njurfunktion och friska försökspersoner, vilket överensstämmer med lågt renalt clearance för kobicistat.

Emtricitabin

Den genomsnittliga systemiska exponeringen för emtricitabin var högre hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($eGFR_{CG} < 30$ ml/min) (33,7 mikrog•tim/ml) än hos försökspersoner med normal njurfunktion (11,8 mikrog•tim/ml).

Tenofoviralfenamid

Inga kliniskt relevanta skillnader i tenofoviralfenamids eller tenofovirs farmakokinetik observerades mellan friska försökspersoner och patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($eGFR_{CG} > 15$ men < 30 ml/min) i studier av tenofoviralfenamid. Det finns inga farmakokinetiska data på tenofoviralfenamid i patienter med $eGFR_{CG} < 15$ ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Symtuza har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det finns farmakokinetiska data för de (enskilda) substanserna i Symtuza.

Darunavir

Darunavir metaboliseras och elimineras primärt av levern. I en flerdosstudie med darunavir/ritonavir (600/100 mg) två gånger dagligen, visades att de totala plasmakoncentrationerna av darunavir hos patienter med lätt (Child-Pugh klass A, $n = 8$) och måttligt (Child-Pugh klass B, $n = 8$) nedsatt leverfunktion var jämförbara med de som uppmättes hos friska försökspersoner. Koncentrationerna av obundet darunavir var dock ungefär 55 % (Child-Pugh klass A) respektive 100 % (Child-Pugh klass B) högre. Den kliniska relevansen av denna ökning är okänd. Det har ännu inte undersökts om gravt nedsatt leverfunktion påverkar darunavirs farmakokinetik (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Kobicistat

Kobicistat metaboliseras och elimineras primärt av levern. En studie av farmakokinetiken för kobicistat utfördes på icke-HIV-1-infekterade patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Inga kliniskt relevanta skillnader av kobicistats farmakokinetik observerades mellan patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Det har ännu inte undersökts om gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) påverkar kobicistats farmakokinetik.

Emtricitabin

Emtricitabins farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion, men eftersom emtricitabin inte metaboliseras av leverenzymen i någon större utsträckning, bör nedsatt leverfunktion endast ha en begränsad inverkan.

Tenofoviralfenamid

Kliniskt relevanta förändringar av tenofovirs farmakokinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion observerades inte hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det har ännu inte undersökts om gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) påverkar tenofoviralfenamids farmakokinetik.

Co-infektion med hepatit B-virus och/eller hepatit C-virus

Farmakokinetiska data från kliniska studier var otillräckliga för att fastställa effekten av infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus på farmakokinetiken för darunavir, kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Graviditet och postpartum

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen under graviditet leder till låg exponering för darunavir (se tabell 8). Hos kvinnor som fick darunavir/kobicistat under graviditetens andra trimester var genomsnittliga intraindividella värden för total darunavir C_{max} , AUC_{24h} och C_{min} 49 %, 56 % respektive 92 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värdena för total darunavir C_{max} , AUC_{24h} och C_{min} 37 %, 50 % respektive 89 % lägre jämfört med postpartum. Den obundna fraktionen minskade också kraftigt, inklusive cirka 90 % minskning av C_{min} -nivåerna. Huvudorsaken till dessa låga exponeringar är en tydlig minskning av kobicistatexponeringen som en konsekvens av graviditetsassocierad enzyminduktion (se nedan).

Tabell 8

Farmakokinetiska resultat för total darunavir efter administrering av darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens andra trimester, tredje trimester och postpartum			
Farmakokinetik för total darunavir (medelvärde ± SD)	Graviditetens andra trimester (n=7)	Graviditetens tredje trimester (n=6)	Postpartum (6-12 veckor) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Exponeringen för kobicistat var lägre under graviditet, vilket kan leda till suboptimal boostring med darunavir. Under graviditetens andra trimester var kobicistat C_{max} , AUC_{24h} och C_{min} 50 %, 63 % respektive 83 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var kobicistat C_{max} , AUC_{24h} och C_{min} 27 %, 49 % respektive 83 % lägre jämfört med postpartum.

Det föreligger inga farmakokinetiska data för emtricitabin och tenofoviralfenamid under graviditet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Darunavir

Icke-kliniska data på darunavir visade inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogen potential. Darunavir har ingen effekt på fertilitet eller tidig embryonal utveckling och DRV påvisar ingen teratogen potential vid exponeringsnivåer under den rekommenderade kliniska dosen hos människa.

Hos juvenila råttor som fick darunavir upp till dag 23-26 (motsvarande yngre än 2 års ålder hos människa) observerades en ökad dödlighet med konvulsioner hos vissa djur. Dessa fynd förklarades med att leverenzymerna och blod-hjärnbarriären inte var fullt utvecklade. På grund av osäkerheten kring graden av utveckling av den mänskliga blod-hjärnbarriären och leverenzymerna, ska Symtuza inte användas till pediatrika patienter under 3 år.

Kobicistat

Icke-kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet samt reproduktionseffekter och effekter på utveckling. Inga teratogena effekter observerades hos råttor och kanin i utvecklingstoxikologiska studier. Hos råttor sågs förändringar av ossifieringen i ryggraden och sternbrae hos foster vid en dos som gav upphov till betydande maternell toxicitet.

Ex vivo-studier på kanin och *in vivo*-studier på hund tyder på att kobicistat ger en låg risk för QT-förlängning och kan förlänga PR-intervall något och minska den vänsterventrikulära funktionen vid genomsnittliga koncentrationer som är minst 10 gånger högre än exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen 150 mg dagligen.

En långvarig karcinogenicitetsstudie av kobicistat på råttor visade tumörframkallande potential specifik för denna art, som inte anses ha någon relevans för människa. En långvarig karcinogenicitetsstudie på mus visade inte på någon karcinogen potential.

Emtricitabin

Icke-kliniska data på emtricitabin visade inte på några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet, karcinogen potential samt reproduktionseffekter och effekter på utveckling.

Emtricitabin har visats ha låg karcinogen potential hos mus och råttor.

Tenofoviralafenamid

Icke-kliniska studier av tenofoviralafenamid hos råtta och hund visade att benvävnad och njure är primära målorgan för toxiciteten. Bentoxiciteten observerades som minskad benmineraldensitet hos råtta och hund vid exponeringar för tenofovir som var minst fyra gånger större än de som förväntades efter administrering av Symtuza. En minimal infiltration av histiocyter förekom i ögon hos hundar vid exponeringar för tenofoviralafenamid och tenofovir som var ungefär 15 respektive 40 gånger större än de som förväntades efter administrering av Symtuza.

Tenofoviralafenamid var inte mutagent eller klastogent i gängse gentoxicitetsanalyser.

Eftersom exponeringen för tenofovir hos råtta och mus är lägre efter administrering av tenofoviralafenamid jämfört med tenofovirdisoproxil, utfördes karcinogenicitetsstudierna och den peri-postnatala studien på råtta endast med tenofovirdisoproxil. Gängse studier avseende karcinogen potential samt reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte på några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier på råtta och kanin visade inte på några effekter på parning, fertilitet, dräktighet eller fetala parametrar. Tenofovirdisoproxil reducerade emellertid viabilitetsindexet och avkommans vikt vid maternellt toxiska doser i en peri-postnatal toxicitetsstudie.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Tablettens dragering

Makrogol 4 000

Poly(vinylalkohol) – delvis hydrolyserad

Talk

Titandioxid (E171)

Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter första öppnandet: 6 veckor

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen med torkmedel inuti burken för att skydda tabletterna från fukt. Tillslut burken väl. Tabletter kan förvaras utanför originalförpackningen i upp till 7 dagar och skal därefter kasseras om ej använt. Tabletter förvarade utanför originalförpackningen ska ej läggas tillbaka i förpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit burk av högdensitetspolyetylen (HDPE) med torkmedel av kiselgel (inuti en separat påse eller behållare) försedd med barnskyddande förslutning av polypropylen (PP) med försegling.

Varje burk innehåller 30 tabletter.
Förpackningsstorlekar: En burk eller tre burkar per kartong.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 september 2017
Datum för den senaste förnyelsen: 24 maj 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen, Borgo San Michele

04100

Latina

Italien

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller 800 mg darunavir (som etanolat), 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin och 10 mg tenofoviralfenamid (som fumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter (3 burkar innehållande 30 tabletter vardera)

Burkarna får inte distribueras individuellt.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Använd inte detta läkemedel längre än 6 veckor efter första öppnandet av burken.

Öppningsdatum: _____

Kasseringsdatum: _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Kan förvaras utanför originalförpackningen i upp till 7 dagar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

symtuza

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller 800 mg darunavir (som etanolat), 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin och 10 mg tenofoviralfenamid (som fumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter (3 burkar innehållande 30 tabletter vardera)
Burkarna får inte distribueras individuellt.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Kan förvaras utanför originalförpackningen i upp till 7 dagar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Symtuza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Symtuza
3. Hur du tar Symtuza
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Symtuza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Symtuza är och vad det används för

Symtuza är ett antiretroviralt läkemedel som används för att behandla infektioner med humant immunbristvirus 1 (HIV-1). Det används till vuxna och ungdomar i åldrarna 12 år eller äldre med en kroppsvikt på minst 40 kg. Symtuza innehåller fyra aktiva substanser:

- darunavir, ett anti-HIV-läkemedel som kallas proteashämmare
- kobicistat, en ”booster” (förstärkare) för darunavir
- emtricitabin, ett anti-HIV-läkemedel som kallas nukleosid-omvänt-transkriptashämmare.
- tenofoviralfenamid, ett anti-HIV-läkemedel som kallas nukleotid-omvänt-transkriptashämmare.

Symtuza minskar HIV-1 i din kropp och detta stärker ditt immunsystem (din kropps naturliga försvar) och minskar risken att utveckla sjukdomar förknippade med HIV-infektion, men Symtuza är inte ett botemedel för HIV-infektion.

2. Vad du behöver veta innan du tar Symtuza

Ta inte Symtuza:

- om du är **allergisk** (överkänslig) mot darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid eller något annat innehållsämne i Symtuza (anges i avsnitt 6).
- om du har **svåra leverproblem**. Tala med läkare om du är osäker på svårighetsgraden av din leversjukdom. Ytterligare tester kan behöva utföras.

Informera läkaren om **alla** läkemedel du tar inklusive läkemedel som du tar genom munnen, inhalerar, injicerar eller smörjer på huden.

Kombinera inte Symtuza med något av följande läkemedel

Om du tar något av dessa läkemedel, fråga din läkare om du ska byta till ett annat.

Läkemedel	Läkemedlets syfte
<i>Alfuzosin</i>	för att behandla förstörd prostata
<i>Amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin</i>	för att behandla vissa hjärtsjukdomar (t.ex. onormal hjärtrytm)
<i>Karbamazepin, fenobarbital och fenytoin</i>	för att förebygga krampanfall
<i>Kolkicin</i> (om du har njur-/leverproblem)	för att behandla gikt
<i>Kombinationsläkemedlet lopinavir/ritonavir</i>	anti-HIV-läkemedel
<i>Rifampicin</i>	för att behandla vissa infektioner såsom tuberkulos
<i>Pimozid, lurasidon, kvetiapin eller sertindol</i>	för att behandla psykiatriska tillstånd
<i>Ergotalkaloider</i> såsom <i>ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin</i> och <i>metylergonovin</i>	för att behandla migränhuvudvärk
<i>Johannesört (Hypericum perforatum)</i>	ett naturläkemedel som används mot depression
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	för att behandla infektion med hepatit C
<i>Lovastatin, simvastatin och lomitapid</i>	för att sänka kolesterolnivåerna
<i>Triazolam eller medazolam</i> (tas via munnen)	för att kunna sova och/eller lindra ångest
<i>Sildenafil</i>	för att behandla en hjärt- och lungsjukdom kallad pulmonell arteriell hypertoni. Sildenafil har andra användningsområden. Se avsnittet ”Andra läkemedel och Symtuza”.
<i>Avanafil</i>	för att behandla erektionsproblem
<i>Tikagrelor</i>	för att förhindra att blodplättarna klumpar ihop sig vid behandling av patienter som har haft en hjärtattack
<i>Naloxegol</i>	för att behandla förstoppning orsakad av opioider
<i>Dapoxetin</i>	för att behandla för tidig utlösning
<i>Domperidon</i>	för att behandla illamående och kräkningar

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Symtuza.

Personer som tar Symtuza kan fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med HIV-infektion. Du måste ha regelbunden kontakt med läkare.

Personer som tar Symtuza kan få hudutslag. I sällsynta fall kan utslagen vara svåra eller potentiellt livshotande. Kontakta din läkare om du får utslag.

Det finns en möjlighet att du kan uppleva njurproblem när du tar Symtuza under en längre tid.

Tala med läkare innan du tar Symtuza. Tala omedelbart om för din läkare om något av följande gäller dig:

- om du har haft **nedsatt funktion av levern**, inklusive hepatit B- eller C-infektion. Läkaren bedömer hur allvarig din leversjukdom är före beslut om du kan ta Symtuza.
- om du har **hepatit B**-infektion, kan dina leverproblem försämrats när du slutar ta Symtuza. Det är viktigt att inte sluta ta Symtuza utan att först tala med din läkare.
- om du har en **njursjukdom** eller om tester har påvisat att du har **problem med njurarna**, innan eller under behandlingen. Före behandlingsstart och under behandlingen med Symtuza kan läkare beställa blodprover för att kontrollera hur dina njurar fungerar. Läkaren kommer att överväga om Symtuza är lämpligt för dig.
- om du har **diabetes**. Symtuza kan höja blodsockernivåerna.
- om du noterar några **symtom på infektion** (t.ex. svullna lymfknotor eller feber). Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion och som tidigare har haft ovanliga infektioner på grund av ett försvagat immunförsvar (opportunistisk infektion), kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner uppkomma kort efter att du har startat HIV-behandlingen.

Man tror att dessa symtom beror på en förbättring av kroppens immunsvär, som gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge tydliga symtom.

- om du märker något symtom på muskelsvaghet, svaghet som börjar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärklappning, darrningar eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart. Förutom opportunistiska infektioner kan även **autoimmuna sjukdomar** förekomma (när immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad), eftersom ditt immunförsvar förbättras efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din HIV-infektion. Autoimmuna störningar kan uppkomma många månader efter att behandlingen har påbörjats.
- om du har **blödarsjuka**. Symtuza kan öka risken för blödningar.
- om du är **allergisk mot sulfonamider** (som t.ex. används för att behandla vissa infektioner).
- om du får **besvär i muskler och skelett**. Vissa patienter som tar anti-HIV-läkemedel kan utveckla en skelettsjukdom som kallas osteonekros (benvävnadsskada till följd av nedsatt blodtillförsel till benvävnaden). Detta kan vara mer troligt vid långtidsbehandling mot HIV, allvarliga skador på immunsystemet, vid övervikt eller användning av alkohol eller läkemedel som kallas kortikosteroider. Tecken på osteonekros är stela och värkande leder (speciellt i höft, knä och skuldra) och svårigheter att röra sig. Om du märker några av dessa symtom ska du berätta för din läkare.

Äldre

Symtuza har endast använts hos ett begränsat antal patienter som är 65 år eller äldre. Om du tillhör denna åldersgrupp, diskutera med din läkare om du kan använda Symtuza.

Barn och ungdomar

Symtuza ska inte användas hos barn som är yngre än 12 år, eller som väger under 40 kg, eftersom det inte har studerats hos barn under 12 år.

Andra läkemedel och Symtuza

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det finns vissa läkemedel som **du inte får kombinera** med Symtuza. Dessa anges ovan under rubriken **“Kombinera inte Symtuza med något av följande läkemedel”**.

Symtuza får inte användas med ett annat antiviralt läkemedel som innehåller en förstärkare eller ett annat antiviralt läkemedel som kräver förstärkning. I vissa fall kan dosen av andra läkemedel behöva ändras. Tala därför alltid om för din läkare om du tar andra anti-HIV-läkemedel och följ noggrant läkarens anvisningar om vilka läkemedel som kan kombineras.

Du ska heller inte ta Symtuza med läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil (i form av fumarat, fosfat eller succinat), lamivudin eller adefovirdipivoxil eller läkemedel som kräver förstärkning med ritonavir eller kobicistat.

Effekterna av Symtuza kan minskas om du tar något av följande läkemedel. Tala med din läkare om du tar:

- *bosentan* (för att behandla högt blodtryck i blodkärlen i lungorna)
- *dexametason* (kortisonläkemedel som injiceras)
- *rifapentin*, *rifabutin* (för att behandla bakterieinfektioner)
- *oxkarbazepin* (för att förebygga krampanfall)

Effekterna av andra läkemedel kan påverkas om du tar Symtuza och din läkare kan vilja ta några ytterligare blodprover. Tala om för läkare om du tar:

- *amlodipin*, *diltiazem*, *disopyramid*, *felodipin*, *flekainid*, *mexiletin*, *nikardipin*, *nifedipin*, *propafenon*, *lidokain*, *verapamil* (för hjärtsjukdom), eftersom behandlingseffekten eller biverkningarna av dessa läkemedel kan vara förhöjda.
- *bosentan* (för att behandla högt blodtryck i blodkärlen i lungorna)
- *apixaban*, *dabigatranetexilat*, *edoxaban*, *rivaroxaban*, *warfarin*, *klopidogrel* (för att minska blodets levring) eftersom behandlingseffekten eller biverkningarna kan förändras.

- *klonazepam* (för att förebygga krampanfall).
- *östrogen*-baserade hormonella preventivmedel eller hormonell ersättningsbehandling. Symtuza kan minska deras effekt. Vid användning som preventivmedel rekommenderas icke-hormonella preventivmetoder.
- *etinyalestradiol/drospirenon*. Symtuza kan öka risken för förhöjda kaliumnivåer orsakade av drospirenon.
- *kortikosteroider inklusive betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Dessa läkemedel används för att behandla allergier, astma, inflammatoriska tarmsjukdomar, inflammation i hud, ögon, leder och muskler samt andra inflammatoriska tillstånd. Dessa läkemedel tas vanligen genom munnen, inhaleras, injiceras eller smörjes på huden. Om alternativa läkemedel inte kan användas ska dessa läkemedel bara användas efter medicinsk utvärdering och under noggrann kontroll av din läkare med avseende på biverkningar av kortikosteroider.
- *buprenorfin/naloxon, metadon* (läkemedel för att behandla opioidberoende)
- *salmeterol* (läkemedel för att behandla astma)
- *artemeter/lumefantrin* (ett kombinationspreparat mot malaria)
- *dasatinib, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (läkemedel för att behandla cancer)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (för erektionsproblem eller för att behandla en hjärt- och lungsjukdom som kallas pulmonell arteriell hypertoni).
- *glekaprevir/pibrentasvir* (för att behandla hepatit C-virusinfektion)
- *fentanyl, oxykodon, tramadol* (för att behandla smärta)
- *fesoterodin, solifenacin* (för att behandla problem med urinvägarna).

Din läkare kan vilja ta några ytterligare blodprover och dosen av andra läkemedel kan behöva ändras eftersom deras eller Symtuzas behandlingseffekt eller biverkningar kan påverkas när de kombineras.

Tala om för läkaren om du tar:

- *dabigatranetexilat, edoxaban, warfarin* (för att minska blodets levring)
- *alfentanil* (kraftigt och kortverkande injicerbart smärtstillande läkemedel som används vid operationer)
- *karvedilol, metoprolol, timolol* (för hjärtsjukdomar)
- *digoxin* (för att behandla vissa hjärtsjukdomar)
- *klaritromycin* (antibiotika)
- *klotrimazol, flukonazol, isavukonazol, itrakonazol, posakonazol* (för behandling av svampinfektioner). *Vorikonazol* ska bara tas efter en medicinsk bedömning.
- *atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (för att sänka kolesterolnivåerna). Risken för muskelskador kan öka. Läkaren kommer att utvärdera vilken kolesterolsänkande behandling som passar din specifika situation bäst.
- *rifabutin* (mot bakterieinfektioner)
- *tadalafil, sildenafil, vardenafil* (för erektionsproblem eller högt blodtryck i blodkärlen i lungorna)
- *amitryptilin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (för att behandla depression och ångest)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (psykiatriska läkemedel)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (för att dämpa immunsystemet) eftersom behandlingseffekten eller biverkningarna av dessa läkemedel kan öka.
- *kolkicin* (läkemedel mot gikt). Om du har njur- eller leverproblem, se avsnitt **“Kombinera inte Symtuza med något av följande läkemedel”**.
- *buspiron, klorazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam* som injektion (läkemedel för att behandla sömnproblem eller ångest)
- *metformin* (för att behandla typ 2 diabetes)

Detta är **inte** en fullständig lista över läkemedel. Informera hälso- och sjukvårdspersonalen om **alla** läkemedel du tar.

Graviditet och amning

Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Gravida kvinnor ska inte ta Symtuza.

På grund av risken för biverkningar hos ammade spädbarn ska kvinnor inte amma om de får Symtuza.

Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med HIV eftersom HIV-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken. Om du ammar eller funderar på att börja att amma ska du diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.

Körförmåga och användning av maskiner

Symtuza kan orsaka yrsel. Kör inte bil och använd inte maskiner om du känner dig yr efter att ha tagit Symtuza.

Symtuza innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Symtuza

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade doseringen för vuxna och ungdomar som är 12 år eller äldre och som väger minst 40 kg är 1 tablett en gång dagligen med mat.

Du måste ta Symtuza varje dag och alltid **med mat**. Du måste äta en måltid eller ett mellanmål senast 30 minuter innan du tar Symtuza. Typen av mat är inte viktig.

- Tabletten ska inte krossas utan sväljas hel. Tabletten kan tas med dryck, t.ex. vatten eller mjölk eller annan näringsdryck. Ta Symtuza ungefär vid samma tid varje dag.

Öppna det barnskyddande locket



Plastburken har ett barnskyddande lock och ska öppnas enligt följande:

- Tryck ned plastlocket samtidigt som du vrider det moturs.
- Ta av locket.

Om du har tagit för stor mängd av Symtuza

Kontakta omedelbart läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Ta med tablettburken, så att du kan visa vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Symtuza

Det är viktigt att du inte missar en dos av Symtuza.

Om du missar en dos:

- **Om du märker detta inom 12 timmar** efter den tid du brukar ta Symtuza ska du ta tabletten omedelbart, med mat. Ta nästa dos vid samma tid som vanligt.
- **Om du märker det vid 12 timmar eller senare** efter den tid du brukar ta Symtuza ska du hoppa över den missade dosen och ta nästa dos med mat vid samma tid som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du kräks inom 1 timme efter intag av läkemedlet, ska du så fort som möjligt ta en ny dos av Symtuza tillsammans med mat. Om du kräks efter mer än 1 timme efter intag av läkemedlet behöver du inte ta en ny dos av Symtuza förrän vid nästa schemalagda tidpunkt.

Kontakta läkare om du är osäker på hur du ska göra om du missar en dos eller kräks.

Sluta inte ta Symtuza utan att först tala med din läkare.

Anti-HIV-läkemedel kan göra att du mår bättre. Även om du känner dig bättre ska du inte sluta ta Symtuza. Tala först med din läkare.

Om dina Symtuza-tabletter börjar ta slut ska du skaffa mer från din läkare eller apotekspersonal. Det är väldigt viktigt eftersom virusmängden kan börja öka om du slutar ta läkemedlet, även om det bara är en kort tid. Det kan då bli svårare att behandla sjukdomen.

Om du har både HIV-infektion och hepatit B är det mycket viktigt att inte sluta ta Symtuza utan att först tala med din läkare. Du kan behöva ta blodprover i flera månader efter att behandlingen med Symtuza har avslutats. Hos vissa patienter med framskriden leversjukdom eller cirros kan avbrytande av behandlingen leda till att hepatiten försämras, och det kan vara livshotande.

Tala omedelbart om för din läkare om något nytt och oväntat symtom uppträder efter avslutad behandling, särskilt symtom som du vanligtvis förknippar med hepatit B-infektion.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala om för din läkare om du utvecklar någon av följande biverkningar.

Leverproblem som i vissa fall kan vara allvarliga har rapporterats. Din läkare bör ta blodprov innan behandling med Symtuza påbörjas. Om du har kronisk hepatit B- eller C-infektion bör din läkare ta blodprov oftare eftersom du har en ökad risk att utveckla leverproblem. Tala med din läkare om tecken och symtom på leverproblem. Dessa kan vara gulfärgning av huden eller ögonvitorna, mörk (tefärgad) urin, blek avföring (tarmrörelser), illamående, kräkningar, aptitlöshet, eller smärta, värk eller smärta och obehag på höger sida under revbenen.

Hudutslag drabbar fler än 1 av 10 patienter som får Symtuza. Även om de flesta utslagen är lindriga och försvinner efter en tid då behandlingen fortsätter, kan utslagen ibland vara svåra eller potentiellt livshotande. Det är därför viktigt att du rådfrågar din läkare om du får hudutslag. Din läkare kommer att råda dig hur symtomen hanteras eller om behandlingen med Symtuza måste avbrytas.

Andra allvarliga biverkningar, som uppträder hos upp till 1 av 10 patienter, var diabetes, höjda blodfetter och symtom på infektion. Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) har rapporterats hos upp till 1 av 100 patienter.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- diarré
- hudutslag.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- allergiska reaktioner som nässelutslag (urtikaria), klåda
- minskad aptit (anorexi)
- onormala drömmar
- kräkningar, smärta i eller svullnad av buken, matsmältningsbesvär, gasbildning
- onormala blodprovresultat, som vissa tester av njurarna. Läkaren kommer att förklara dessa för dig.
- yrsel
- ledsmärta

- muskelvärk, muskelspasmer eller muskelsvaghet
- svaghet
- trötthet
- illamående.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- kraftig svullnad av hud eller andra vävnader (oftast läppar eller ögon)
- symptom på infektion eller autoimmuna störningar (immunreaktiveringssyndrom)
- bröstförstoring
- osteonekros (benvävnadsskada till följd av nedsatt blodtillförsel till benvävnaden)
- onormala blodprovresultat såsom vissa bukspottkörtelprov. Läkaren förklarar dessa för dig.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- en reaktion som kallas DRESS [kraftiga utslag som kan följas av feber, trötthet, svullnad av ansikte eller lymfkörtlar, ökat antal eosinofiler (en typ av vita blodkroppar), effekt på lever, njurar eller lungor]
- svåra utslag med blåsor och fjällande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom)
- darunavirkristaller i njurarna vilket orsakar njursjukdom.

Biverkningar som har rapporterats: ett utslag kan bli svårt eller eventuellt livshotande:

- utslag med blåsor och fjällande hud över större delen av kroppen
- röda utslag täckta med små varfyllda knölar som kan sprida sig över kroppen, ibland med feber.

Vissa biverkningar är typiska för anti-HIV-läkemedel som liknar Symtuza. Dessa är:

- förhöjt blodsocker och förvärrad diabetes
- värk, ömhet eller svaghet i muskler. I sällsynta fall har dessa muskelbesvär varit allvarliga
- immunreaktiveringssyndrom. Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion (AIDS) och en historik med opportunistisk infektion (ovanliga infektioner på grund av ett försvagat immunförsvar) kan tecken och symptom på inflammation från tidigare infektioner uppkomma en kort tid efter att en HIV-behandling har påbörjats, även för Symtuza. Förutom opportunistiska infektioner kan även autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din HIV-infektion. Autoimmuna störningar kan uppkomma många månader efter att behandlingen har påbörjats.

Tala om för din läkare om du får något av dessa symptom.

Under HIV-behandlingen kan du öka i vikt, få högre blodsockernivåer och ökade blodfetter. Detta beror delvis på förbättrad hälsa och livsstil, och när det gäller blodfetterna ibland på själva HIV-läkemedlen. Din läkare kommer att göra tester för att kontrollera dessa förändringar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Symtuza ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på burken efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte detta läkemedel längre än 6 veckor efter första öppnandet av burken.

Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot fukt. **Burken ska förvaras tätt försluten.** Tabletter kan förvaras utanför originalförpackningen i upp till 7 dagar och skal därefter kasseras om ej använt. Tabletter förvarade utanför originalförpackningen ska ej läggas tillbaka i förpackningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är darunavir, kobicistat, emtricitabin och tenofoviralfenamid. 1 filmdragerad tablett (tablett) innehåller 800 mg darunavir (som etanolat), 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin och 10 mg tenofoviralfenamid (som fumarat).

Övriga innehållsämnen är

Tablettkärna:

Tablettkärnan innehåller kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa och kolloidal kiseldioxid (se avsnitt 2 "Symtuza innehåller natrium").

Filmdragering:

Filmdrageringen innehåller polyetylenglykol (makrogol), polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad), talk, titandioxid (E171) och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Gul till gulaktigt brun kapselformad filmdragerad tablett, präglad med "8121" på ena sidan och "JG" på den andra sidan.

Symtuza tillhandahålls i burkar med 30 tabletter (med torkmedel, i form av kiselgel, som måste förvaras i burken för att skydda tabletterna). Torkmedlet finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Symtuza-tabletterna finns tillgängliga i förpackningar som innehåller en burk eller tre burkar per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.