

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Symtuza® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 800 mg Darunavir (als Ethanolat), 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin und 10 mg Tenofoviralfenamid (als Fumarat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Gelbe bis gelbbraune kapselförmige, 22 mm × 11 mm große Tablette mit Prägung „8121“ auf der einen Seite und „JG“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symtuza ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von Symtuza sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzt.

Dosierung

Das empfohlene Dosisregime bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg beträgt eine Tablette, die einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen wird.

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) Patienten

Die empfohlene Dosierung ist eine Filmtablette Symtuza einmal täglich mit einer Mahlzeit.

ART-vorbehandelte Patienten

Eine Filmtablette Symtuza einmal täglich mit einer Mahlzeit darf bei Patienten eingesetzt werden, die bereits mit antiretroviralen Mitteln behandelt wurden, aber keine Virusmutationen aufweisen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAMs)* und < 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen (siehe Abschnitt 5.1).

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

Hinweis bei ausgelassenen Dosen

Falls eine Dosis von Symtuza vergessen wird, dieses Versäumnis aber innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, sollten die Patienten angewiesen werden, die vorgeschriebene Dosis von Symtuza zusammen mit einer Mahlzeit so bald wie möglich einzunehmen. Wenn eine ausgelassene Dosis später als 12 Stunden nach dem üblichen

Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, darf sie nicht eingenommen werden und der Patient sollte sein gewohntes Behandlungsschema wiederaufnehmen.

Wenn ein Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme des Arzneimittels erbricht, sollte der Patient so schnell wie möglich eine weitere Dosis von Symtuza mit einer Mahlzeit einnehmen; erbricht ein Patient mehr als 1 Stunde nach der Einnahme des Arzneimittels, braucht er bis zum nächsten regulär geplanten Zeitpunkt keine weitere Dosis von Symtuza einzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzt Informationen in dieser Patientengruppe vor und daher sollte Symtuza bei Patienten über 65 Jahre mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch sollte Symtuza bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden, da die Bestandteile von Symtuza, Darunavir und Cobicistat, hepatisch metabolisiert werden.

Symtuza wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht. Deswegen darf Symtuza bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) gemäß der Cockcroft-Gault-Formel (eGFR_{CG}) von ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung von Symtuza erforderlich.

Eine Behandlung mit Symtuza sollte bei Patienten mit eGFR_{CG} < 30 ml/min nicht eingeleitet werden, da keine Daten über die Anwendung von Symtuza bei dieser Population vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Behandlung mit Symtuza sollte bei Patienten mit einer eGFR_{CG} abgesetzt werden, die während der Behandlung unter 30 ml/min absinkt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symtuza bei Kindern im Alter von 3 bis 11 Jahren oder mit einem Körpergewicht < 40 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Aufgrund der Sicherheitsbedenken darf Symtuza nicht bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Schwangerschaft und postpartale Phase

Die Behandlung mit Darunavir/Cobicistat (zwei der Bestandteile von Symtuza) während der Schwangerschaft führt zu einer geringen Darunavir-Exposition (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Deshalb soll während der Schwangerschaft keine Behandlung mit Symtuza begonnen werden. Bei Frauen, die während der Behandlung mit Symtuza schwanger werden, soll ein Wechsel zu einem alternativen Behand-

lungsregime erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Art der Anwendung

Symtuza sollte oral, einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tablette sollte nicht zerbrochen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wie zum Beispiel den unten stehenden Arzneimitteln wegen eines möglichen Verlustes der therapeutischen Wirksamkeit (siehe Abschnitt 4.5):

- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Rifampicin
- Lopinavir/Ritonavir
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln wie zum Beispiel den unten stehenden Produkten wegen der Möglichkeit schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.5):

- Alfuzosin
- Amiodaron, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin, Ranolazin
- Colchicin bei Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.5)
- Rifampicin
- Ergotderivate (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)
- Dapoxetin
- Domperidon
- Naloxegol
- Pimozid, Quetiapin, Sertindol, Lurasidon (siehe Abschnitt 4.5)
- Elbasvir/Grazoprevir
- Triazolam, oral eingenommenes Midazolam (zur Vorsicht bei parenteral angewendetem Midazolam, siehe Abschnitt 4.5)
- Sildenafil – wenn zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet, Avanafil, Simvastatin, Lovastatin und Lomitapid (siehe Abschnitt 4.5)
- Ticagrelor

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

ART-vorbehandelte Patienten

Bei vorbehandelten Patienten sollte Symtuza nicht angewendet werden, wenn eine oder mehrere DRV-RAMs (siehe Abschnitt 5.1) oder $\geq 100 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml oder eine CD4+-Zellzahl von < 100×10^6 Zellen/l vorhanden sind.

Schwangerschaft

Die Behandlung mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg im zweiten und dritten Trimenon hat nachweislich zu geringer Darunavir-Exposition geführt, mit einer Verringerung der C_{min}-Spiegel von etwa 90% (siehe Abschnitt 5.2). Die Cobicistat-Spiegel sinken und sorgen möglicherweise nicht mehr für ausreichendes Boosting. Die wesentliche Verringerung der Darunavir-Exposition kann zu virologischem Versagen und zu einem erhöhten Risiko der Übertragung der HIV-

Infektion von der Mutter auf das Kind führen. Deshalb soll während der Schwangerschaft keine Behandlung mit Symtuza begonnen werden. Bei Frauen, die während der Behandlung mit Symtuza schwanger werden, soll ein Wechsel zu einem alternativen Behandlungsregime erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.6).

Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, potenziell letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symtuza bei Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist nicht erwiesen. Tenofovir-alafoamid ist gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) aktiv.

Im Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis C, beachten Sie bitte die entsprechenden Fachinformationen für diese Arzneimittel.

Das Absetzen der Therapie mit Symtuza bei Patienten mit einer HIV/HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV/HBV-Koinfektion, die Symtuza absetzen, sollten für mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden. Gegebenenfalls kann die Einleitung einer Therapie der Hepatitis B gerechtfertigt sein. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung oder Zirrhose wird ein Therapieabbruch nicht empfohlen, weil eine darauf folgende Exazerbation der Hepatitis zu einer Leberdekompensation führen kann.

Symtuza sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofovir-disoproxil (z.B. Fumarat, Phosphat oder Succinat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten, die für die Behandlung von HBV-Infektionen angewendet werden.

Fehlfunktion der Mitochondrien

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, Hyperlipasämie). Diese Ereignisse sind häufig vorübergehend. Es wurden einige spät auftretende neurologische Störungen berichtet (Hypertonie, Konvulsionen, Verhaltensstörungen). Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, selbst HIV-negative Kinder, sollte klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und sollte im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf

mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung einer antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Ältere Patienten

Da zur Anwendung von Symtuza bei Patienten ab 65 Jahre nur wenige Informationen verfügbar sind, sollte diese mit Vorsicht erfolgen, zumal bei diesen Patienten die Häufigkeit von Einschränkungen der Leberfunktion sowie von Begleiterkrankungen oder anderen Therapien erhöht ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Hepatotoxizität

Es wurde über Hepatitis (z. B. akute Hepatitis, zytolytische Hepatitis) unter Therapie mit Darunavir/Ritonavir berichtet. Während des klinischen Entwicklungsprogramms zu Darunavir/Ritonavir (N = 3 063) wurde Hepatitis bei 0,5 % der Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit Darunavir/Ritonavir erhielten, berichtet. Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, inklusive chronischer Hepatitis B oder C, haben ein erhöhtes Risiko für Leberfunktionsstörungen einschließlich schwerer und potenziell tödlicher Nebenwirkungen auf die Leber. Im Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C, beachten Sie bitte die entsprechenden Fachinformationen für diese Arzneimittel.

Entsprechende Laboruntersuchungen sollen vor Beginn der Therapie mit Symtuza durchgeführt und die Patienten während der Behandlung überwacht werden. Eine besondere Überwachung der AST/ALT-Werte soll bei Patienten mit zugrundeliegender chronischer Hepatitis, Leberzirrhose oder bei Patienten, die vor Beginn der Behandlung erhöhte Transaminasen aufweisen, in Betracht gezogen werden, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung mit Symtuza.

Wenn es bei Patienten, die Symtuza einnehmen, Hinweise auf eine neu aufgetretene oder sich verschlechternde Leberfunktionsstörung gibt (einschließlich einer klinisch signifikanten Erhöhung der Leberenzyme und/oder Symptome wie Ermüdung, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gelbsucht, dunkler Urin, Druckempfindlichkeit der Leber, Hepatomegalie), soll umgehend eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Nephrotoxizität

Nach der Markteinführung wurden in Zusammenhang mit Tenofoviralafoamid-haltigen Arzneimitteln Fälle von Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akutem Nierenversagen und proximaler renaler Tubulopathie, berichtet. Ein potentielles Risiko für Nephrotoxizität, die durch eine chronische Exposition gegenüber Tenofovir in niedrigen Konzentrationen durch die Tenofoviralafoamid-Dosis entsteht, kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3). Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor oder bei Therapiebeginn mit Symtuza die Nierenfunktion zu bestimmen und auch während der Therapie bei allen Patienten

zu überwachen, sofern klinisch angemessen. Bei Patienten, die eine klinisch signifikante Abnahme der Nierenfunktion entwickeln oder bei denen Hinweise auf eine proximale renale Tubulopathie vorliegen, sollte ein Absetzen von Symtuza in Betracht gezogen werden.

Nierenfunktionsstörung

Es konnte gezeigt werden, dass Cobicistat die geschätzte Kreatinin-Clearance durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Dieser Effekt auf das Serumkreatinin, der zu einer Verringerung der geschätzten Kreatinin-Clearance führt, muss berücksichtigt werden, wenn man Symtuza bei Patienten anwendet, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance herangezogen wird, um über die weitere klinische Versorgung zu entscheiden, einschließlich einer Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel. Für weitergehende Informationen, siehe Fachinformation von Cobicistat.

Patienten mit Begleiterkrankungen

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symtuza oder seinen Bestandteilen wurde bei Patienten mit einer zugrundeliegenden schweren Lebererkrankung nicht nachgewiesen. Symtuza ist daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. Aufgrund eines Anstiegs der Plasmakonzentration von ungebundenem Darunavir, sollte Symtuza bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Hämophilie-Patienten

Bei Patienten mit Hämophilie A oder B, die mit HIV-PIs behandelt wurden, wurde eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontan aufgetretener Hämatome der Haut und Einblutungen in die Gelenke (Hämarthros), berichtet. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich der Faktor VIII angewendet. In mehr als der Hälfte der berichteten Fälle wurde die Behandlung mit HIV-PIs fortgesetzt oder wieder aufgenommen, falls diese abgebrochen worden war. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist jedoch nicht geklärt. Hämophilie-Patienten sollten daher auf eine mögliche Zunahme von Blutungen hingewiesen werden.

Schwere Hautreaktionen

Während des klinischen Entwicklungsprogramms von Darunavir/Ritonavir (N = 3 063) wurden schwere Hautreaktionen, die mit Fieber und/oder Erhöhung der Transaminasen einhergehen können, bei 0,4 % der Patienten berichtet. DRESS (Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) und ein Stevens-Johnson-Syndrom wurde selten (< 0,1 %) beschrieben; toxische epidermale Nekrolyse sowie akute generalisierte exanthematische Pustulose wurden nach Markteinführung berichtet. Symtuza soll sofort abgesetzt werden, wenn sich Zeichen oder Symptome einer schweren Hautreaktion entwickeln. Diese können mit schweren Hautausschlägen oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeinem Unwohlsein, Ermüdung, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasen,

oralen Läsionen, Konjunktivitis, Hepatitis und/oder Eosinophilie verbunden sein, sind aber nicht darauf beschränkt.

Sulfonamidallergie

Darunavir enthält einen Sulfonamid-Anteil. Symtuza sollte bei Patienten mit bekannter Sulfonamidallergie mit Vorsicht angewendet werden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Osteonekrose

Obwohl die Ätiologie als multifaktoriell (einschließlich Corticosteroidtherapie, Alkoholkonsum, schwerer Immunsuppression, höherem Body-Mass-Index) angesehen wird, wurde über Fälle von Osteonekrose besonders bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitexposition gegenüber einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Patienten sollten angewiesen werden medizinischen Rat zu suchen, wenn sie Gelenkschmerzen, Gelenksteifigkeit oder Beschwerden bei Bewegungen verspüren.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Bei HIV-infizierten Patienten, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) behandelt wurden, wurde ein IRIS berichtet. Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der CART kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwere klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Zytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (früher bekannt als *Pneumocystis carinii*). Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien mit einer gleichzeitigen Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir eine Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster beobachtet. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen eines IRIS auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Opportunistische Infektionen

Patienten, die Symtuza oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können weiterhin opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist weiterhin eine kontinuierliche engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind, erforderlich.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Symtuza ist für die Anwendung als vollständiges Regime für die Behandlung der HIV-1-Infektion indiziert und sollte nicht mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Symtuza sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die eine pharmakokinetische Verstärkung mit Ritonavir oder Cobicistat benötigen. Symtuza sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil (als Fumarat, Phosphat oder Succinat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten, die für die Behandlung von HBV-Infektionen angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Symtuza soll nicht bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden mit Symtuza keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Wechselwirkungen, die in Studien mit einzelnen Bestandteilen von Symtuza, d. h. mit Darunavir (in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir), Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid identifiziert wurden, bestimmen die Wechselwirkungen, die bei Symtuza auftreten können.

Darunavir und Cobicistat

Darunavir ist ein CYP3A-Inhibitor, ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und ein P-gp-Inhibitor. Cobicistat ist ein mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein schwacher CYP2D6-Inhibitor. Cobicistat hemmt die Transporter P-Glykoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 und OATP1B3. Es ist nicht zu erwarten, dass Cobicistat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 oder CYP2C19 hemmt. Es ist nicht zu erwarten, dass Cobicistat CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 oder P-gp (MDR1) induziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Arzneimitteln, die primär über CYP3A metabolisiert oder durch P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 und OATP1B3 transportiert werden, kann zu einer erhöhten systemischen Exposition dieser Arzneimittel führen, wodurch sich deren therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen ver-

stärken oder verlängern können (siehe Abschnitt 4.3 oder Tabelle 1 auf Seite 4).

Symtuza darf nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängig ist und bei denen eine erhöhte systemische Exposition mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen einhergeht (enge therapeutische Breite).

Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit anderen Arzneimitteln, deren aktive Metabolite durch CYP3A gebildet werden, kann zu verminderten Plasmakonzentrationen dieser aktiven Metabolite führen, wodurch deren therapeutische Wirkung verloren gehen kann. Diese Interaktionen sind in der nachfolgenden Wechselwirkungstabelle beschrieben.

Darunavir und Cobicistat werden über CYP3A metabolisiert. Von Arzneimitteln, die die CYP3A-Aktivität induzieren, wäre zu erwarten, dass sie die Clearance von Darunavir und Cobicistat erhöhen, was zu niedrigeren Plasmakonzentrationen von Darunavir und Cobicistat führt (z. B. Efavirenz, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifapentin, Rifabutin, Johanniskraut) (siehe Abschnitt 4.3 und die nachfolgende Wechselwirkungstabelle).

Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und anderen Arzneimitteln, die CYP3A inhibieren, kann die Clearance von Darunavir und Cobicistat vermindern und zu höheren Plasmakonzentrationen von Darunavir und Cobicistat führen (z. B. Azol-Antimykotika wie Clotrimazol). Diese Interaktionen sind in der nachfolgenden Wechselwirkungstabelle beschrieben.

Im Gegensatz zu Ritonavir ist Cobicistat kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1. Wenn von Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker auf dieses Regime mit Cobicistat umgestellt wird, ist während der ersten zwei Wochen der Behandlung mit Symtuza Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Dosis eines gleichzeitig angewendeten Arzneimittels während der Anwendung von Ritonavir titriert oder angepasst wurde.

Emtricitabin

In-vitro- und klinische pharmakokinetische Studien zu Wechselwirkungen haben ergeben, dass das Potential für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und anderen Arzneimitteln gering ist.

Emtricitabin inhibiert *in vitro* nicht die Glucuronidierungsreaktion eines unspezifischen UGT-Substrats. Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin und Arzneimitteln, die mittels aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden werden, kann zu erhöhten Konzentrationen von Emtricitabin und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Arzneimittel, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können die Emtricitabin-Konzentration erhöhen.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid wird von P-Glykoprotein (P-gp) und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP; breast cancer resistance protein) transportiert. Arzneimittel, die einen starken Einfluss auf die P-gp-Aktivität und

BCRP ausüben, können auch die Resorption von Tenofoviralfenamid beeinflussen. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die die P-gp-Aktivität induzieren (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital), die Resorption von Tenofoviralfenamid vermindern und so die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid senken, was zu einem Wirkverlust von Tenofoviralfenamid und zur Resistenzentwicklung führen kann. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tenofoviralfenamid mit anderen Arzneimitteln, die P-gp hemmen (z.B. Cobicistat, Ritonavir, Ciclosporin), ist zu erwarten, dass Resorption und Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid erhöht sind. Es ist nicht bekannt, ob die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviralfenamid und Xanthinoxidasehemmern (z.B. Febuxostat) die systemische Exposition gegenüber Tenofovir erhöhen würde.

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Es ist *in vivo* kein Inhibitor von CYP3A4. Tenofoviralfenamid ist *in vitro* ein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3. Die Verteilung von Tenofoviralfenamid im Körper kann durch die Aktivität von OATP1B1 und OATP1B3 beeinflusst werden.

Wechselwirkungstabelle

Erwartete Wechselwirkungen zwischen Symtuza und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in untenstehender Tabelle 1 aufgeführt und basieren auf den Studien, die mit Bestandteilen von Symtuza als Einzelwirkstoffe oder in Kombination durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potentielle Wechselwirkungen, die auftreten könnten.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Symtuza wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Das Wechselwirkungsprofil von Darunavir hängt davon ab, ob Ritonavir oder Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker angewendet wird; daraus können sich unterschiedliche Empfehlungen für die Anwendung von Darunavir mit Begleitmedikationen ergeben. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Darunavir.

Die nachfolgende Liste von Beispielen für Wechselwirkungen ist nicht vollständig, weshalb die Produktinformation jedes Arzneimittels, das gleichzeitig mit Symtuza angewendet wird, konsultiert werden sollte, um Informationen über den Stoffwechselweg, Wechselwirkungen, potentielle Risiken und spezifische Maßnahmen bei gleichzeitiger Anwendung zu erhalten.

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Bestandteilen von Symtuza und anderen Arzneimitteln

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
ALPHA-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Alfuzosin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Konzentrationen von Alfuzosin erhöht. (CYP3A4-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANÄSTHETIKUM		
Alfentanil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Alfentanil erhöht.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Symtuza kann eine Verringerung der Alfentanil-Dosis notwendig sein, und es ist eine Überwachung hinsichtlich der Risiken für eine verlängerte oder verzögerte Atemdepression notwendig.
ANTACIDA		
Aluminium-/Magnesiumhydroxid Calciumcarbonat	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist keine mechanismusbasierte Interaktion zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Antacida ist ohne Dosisanpassungen möglich.
ANTIANGINALE/ANTIARRHYTHMIKA		
Disopyramid Flecainid Mexiletin Propafenon Lidocain (systemisch)	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit Symtuza ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der Konzentrationen, falls möglich, wird empfohlen.
Amiodaron Dronedaron Ivabradin Chinidin Ranolazin		Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin oder Ranolazin mit Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Digoxin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Digoxin erhöht. (P-gp-Inhibition)	Bei Patienten unter Symtuza sollte die geringstmögliche Dosis von Digoxin verordnet werden. Die Dosis von Digoxin ist sorgfältig zu titrieren, um die gewünschte klinische Wirkung bei gleichzeitiger Beurteilung des klinischen Allgemeinzustands des Patienten zu erzielen.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Clarithromycin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat erhöht. (CYP3A-Inhibition) Die Konzentrationen von Clarithromycin könnten durch die gleichzeitige Anwendung mit DRV/COBI erhöht sein. (CYP3A-Inhibition)	Bei Kombination von Clarithromycin mit Symtuza ist Vorsicht geboten. Siehe Fachinformation von Clarithromycin für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
ANTIKOAGULANZIEN/THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER		
Apixaban Rivaroxaban	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit diesen Antikoagulanzen die Konzentrationen der Antikoagulanzen erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK), die durch CYP3A4 metabolisiert und durch P-gp transportiert werden, wird nicht empfohlen, da dies zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.
Dabigatranetexilat Edoxaban	Dabigatranetexilat (150 mg): Darunavir/Cobicistat 800/150 mg Einzeldosis: Dabigatran AUC ↑ 164 % Dabigatran C _{max} ↑ 164 % Darunavir/Cobicistat 800/150 mg Einmal täglich: Dabigatran AUC ↑ 88 % Dabigatran C _{max} ↑ 99 %	Wenn ein DOAK, das durch P-gp transportiert aber nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird (einschließlich Dabigatranetexilat und Edoxaban), gleichzeitig mit Symtuza angewendet wird, ist eine klinische Überwachung und eine Dosisreduktion erforderlich.
Ticagrelor	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von DRV/COBI mit Ticagrelor die Konzentrationen von Ticagrelor erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Ticagrelor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Clopidogrel	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Clopidogrel die Plasmakonzentration der aktiven Metabolite von Clopidogrel vermindert, was zu einer Abnahme der gerinnungshemmenden Wirkung von Clopidogrel führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Clopidogrel wird nicht empfohlen. Es wird die Anwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, die nicht von einer CYP-Inhibition oder -Induktion betroffen sind (z. B. Prasugrel) (siehe Abschnitt 4.3).
Warfarin	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Warfarin verändern.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit Symtuza wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen.
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass diese Antikonvulsiva die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat und/oder Tenofovirafenamid vermindern. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion).	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und diesen Antikonvulsiva ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Oxcarbazepin		Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Oxcarbazepin wird nicht empfohlen. Alternative Antikonvulsiva sind in Betracht zu ziehen.
Clonazepam	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Symtuza die Konzentrationen von Clonazepam erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza und Clonazepam wird eine klinische Überwachung empfohlen.
ANTIDEPRESSIVA		
Pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat und/oder Tenofovirafenamid vermindert. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut mit Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Paroxetin Sertralin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva erhöht. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition) Frühere Daten mit Ritonavir-geboostertem Darunavir haben dagegen eine Verminderung der Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva gezeigt (unbekannter Mechanismus); das Letztere könnte Ritonavir-spezifisch sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit Symtuza wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva erhöht. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Metformin erhöht. (MATE1-Inhibition)	Es wird eine sorgfältige klinische Überwachung und eine Dosisanpassung von Metformin bei Patienten, die Symtuza anwenden, empfohlen.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 1

Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Domperidon mit Symtuza ist kontraindiziert.
ANTIMYKOTIKA		
Clotrimazol Fluconazol Itraconazol	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Antimykotika erhöht und diese Antimykotika die Plasmakonzentrationen von Darunavir, Cobicistat und/oder Tenofovirafenamid erhöhen können. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion)	Vorsicht ist geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, sollte die Tagesdosis von Itraconazol nicht über 200 mg liegen.
Isavuconazol Posaconazol		
Voriconazol	Bei gleichzeitiger Anwendung mit DRV/COBI können die Plasmakonzentrationen von Voriconazol erhöht oder vermindert sein.	Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit Symtuza angewendet werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
GICHTTHERAPEUTIKA		
Colchicin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Colchicin erhöht. (CYP3A- und/oder P-Glykoproteininhibition)	Bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion wird eine Reduktion der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Colchicin empfohlen, wenn eine Behandlung mit Symtuza notwendig ist. Die Kombination von Colchicin und Symtuza bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIMALARIAMITTEL		
Artemether/Lumefantrin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Lumefantrin erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Artemether/Lumefantrin ist ohne Dosisanpassungen möglich; allerdings sollte wegen des Anstiegs der Exposition von Lumefantrin die Kombination mit Vorsicht angewendet werden.
MITTEL GEGEN MYKOBAKTERIEN		
Rifampicin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Rifampicin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat und/oder Tenofovirafenamid vermindert. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion)	Die Kombination von Rifampicin und Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass diese Mittel gegen Mykobakterien die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat und/oder Tenofovirafenamid vermindern. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Rifabutin und Rifapentin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Dosis Rifabutin 150 mg dreimal pro Woche an festen Tagen (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag). Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Rifabutin-Exposition zu rechnen ist. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosis von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko einer Rifabutin-Resistenz und zu Therapieversagen kommen kann. Die offiziellen Leitlinien zur geeigneten Behandlung der Tuberkulose bei HIV-infizierten Patienten sollten berücksichtigt werden. Diese Empfehlung unterscheidet sich von der zu Ritonavir-geboostertem Darunavir. Für weitergehende Informationen siehe Fachinformation von Darunavir.
ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Symtuza könnten sich die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen, was zu möglicherweise vermehrten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln führt. Die Kombination von Symtuza mit einem dieser antineoplastischen Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen.
Everolimus Irinotecan		Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus oder Irinotecan und Symtuza wird nicht empfohlen.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Perphenazin Risperidon Thioridazin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Neuroleptika erhöht. (CYP3A-, CYP2D6- und/oder P-gp-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit Perphenazin, Risperidon oder Thioridazin wird eine klinische Überwachung empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit diesen Neuroleptika sollte eine Dosisreduktion des Neuroleptikums in Betracht gezogen werden.
Lurasidon Pimozid Quetiapin Sertindol		Die Kombination von Lurasidon, Pimozid, Sertindol oder Quetiapin und Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
β-BLOCKER		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Betablocker erhöht. (CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit Betablockern wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion des Betablockers sollte in Betracht gezogen werden.
CALCIUMKANALBLOCKER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Calciumkanalblocker erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit diesen Arzneimitteln wird eine klinische Überwachung empfohlen.
CORTICOSTEROIDE		
In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Corticosteroide (einschließlich Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison, Triamcinolon)	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Corticosteroide erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Corticosteroiden (alle Arten der Anwendung), die durch CYP3A metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Corticosteroidwirkungen wie Morbus Cushing und adrenaler Suppression erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit über CYP3A metabolisierten Corticosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidwirkungen überwacht werden. Alternative Corticosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z. B. Beclomethason, sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in Erwägung gezogen werden.
Dexamethason (systemisch)	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass (systemisches) Dexamethason die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat vermindert. (CYP3A-Induktion)	Systemisches Dexamethason sollte bei Kombination mit Symtuza mit Vorsicht angewendet werden.
ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Bosentan	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Bosentan die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat vermindert. (CYP3A-Induktion) Es ist zu erwarten, dass Symtuza die Plasmakonzentrationen von Bosentan erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Bosentan wird nicht empfohlen.
ERGOT-DERIVATE		
z. B. Dihydroergotamin Ergometrin Ergotamin Methylergonovin	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Ergot-Derivaten erhöhen.	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Ergot-Derivaten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 1

Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL		
NS3-4A-Inhibitoren		
Elbasvir/Grazoprevir	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte Symtuza die Exposition von Grazoprevir erhöhen. (OATPIB- und CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Glecaprevir/Pibrentasvir	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Exposition von Glecaprevir/Pibrentasvir erhöht. (P-gp-, BCRP- und/oder OATP1B1/3-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Glecaprevir/Pibrentasvir wird nicht empfohlen.
Daclatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Basierend auf theoretischen Überlegungen werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Sofosbuvir, Sofosbuvir/ Ledipasvir oder Daclatasvir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Pflanzliche Arzneimittel		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann Johanniskraut die Exposition gegenüber DRV/COBI (CYP3A4-Induktion) und TAF vermindern. (P-gp-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit diesen Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HMG-COA-REDUKTASE-INHIBITOREN		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (10 mg einmal täglich): Atorvastatin AUC ↑ 290 % Atorvastatin C _{max} ↑ 319 % Atorvastatin C _{min} ND Rosuvastatin (10 mg einmal täglich): Rosuvastatin AUC ↑ 93 % Rosuvastatin C _{max} ↑ 277 % Rosuvastatin C _{min} ND Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Lovastatin und Simvastatin erhöht. (CYP3A- und/oder Transport-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung eines HMG-CoA-Reduktaseinhibitors und Symtuza kann die Plasmakonzentrationen des Lipidsenkens erhöhen, was zu Nebenwirkungen wie Myopathie führen kann. Wenn der Wunsch zu einer Anwendung von HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren und Symtuza besteht, wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren.
Lovastatin Simvastatin		Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Lovastatin und Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANDERE LIPIDMODIFIZIERENDE WIRKSTOFFE		
Lomitapid	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Symtuza die Exposition von Lomitapid bei gleichzeitiger Anwendung erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
H₂-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Basierend auf theoretischen Überlegungen werden keine mechanismusbasierten Wechselwirkungen erwartet.	Symtuza kann mit H ₂ -Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Immunsuppressiva erhöht. (CYP3A-Inhibition) Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin die Tenofovir-Plasmakonzentration erhöht. (P-gp-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Symtuza muss eine Überwachung der Konzentration des jeweiligen Immunsuppressivums stattfinden.
Everolimus		Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und Symtuza wird nicht empfohlen.
INHALATIVE BETA-AGONISTEN		
Salmeterol	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Salmeterol erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Symtuza wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie führen.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle 1

Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
NARKOTIKA/BEHANDLUNG VON OPIOIDABHÄNGIGKEIT		
Buprenorphin/Naloxon	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und/oder Norbuprenorphin erhöhen.	Eine Dosisanpassung für Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung mit Symtuza dürfte nicht erforderlich sein, es wird jedoch eine sorgfältige klinische Überwachung auf Zeichen einer Opiattoxizität empfohlen.
Methadon	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Methadon erhöhen. Bei Ritonavir-geboostertem Darunavir wurde eine leichte Verminderung der Plasmakonzentrationen von Methadon beobachtet. Für weitergehende Informationen siehe Fachinformation von Darunavir.	Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn die gleichzeitige Anwendung mit Symtuza begonnen wird. Da bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein kann, wird bei der Erhaltungstherapie eine klinische Überwachung empfohlen.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Analgetika erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit diesen Analgetika wird eine klinische Überwachung empfohlen.
ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA		
Drospirenon/Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg einmal täglich)	Drospirenon AUC ↑ 58 % Drospirenon C _{max} ↑ 15 % Drospirenon C _{min} ND	Alternative oder zusätzliche Methoden zur Empfängnisverhütung werden empfohlen, wenn Symtuza gleichzeitig mit Kontrazeptiva auf Estrogenbasis angewendet wird. Patientinnen, die Estrogenpräparate als Hormonersatztherapie anwenden, sind klinisch auf Anzeichen eines Estrogenmangels zu überwachen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit einem Drospirenon-haltigen Produkt wird aufgrund des möglichen Risikos einer Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol AUC ↓ 30 % Ethinylestradiol C _{max} ↓ 14 % Ethinylestradiol C _{min} ND	
Norethisteron	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Norethisteron verändern.	
OPIOIDANTAGONIST		
Naloxegol	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Naloxegol mit Symtuza ist kontraindiziert.
PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) INHIBITOREN		
Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser PDE-5-Inhibitoren erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PDE-5-Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und Symtuza sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und Symtuza indiziert, so empfiehlt sich für Sildenafil eine Einzeldosis von höchstens 25 mg in 48 Stunden, für Vardenafil eine Einzeldosis von höchstens 2,5 mg in 72 Std. und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Std.
Avanafil		Die Kombination von Avanafil und Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie Sildenafil Tadalafil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser PDE-5-Inhibitoren erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Eine sichere und wirksame Dosis von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie bei gleichzeitiger Anwendung mit Symtuza wurde nicht ermittelt. Es gibt ein erhöhtes Potential für sildenafilassoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Sehstörungen, Hypotonie, verlängerte Erektion und Synkope). Daher ist eine gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine gleichzeitige Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und Symtuza wird nicht empfohlen.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 10

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Symtuza basiert auf Daten aus einer randomisierten, doppelblinden, vergleichenden Studie der Phase II, GS-US-299-0102 (N = 103 unter Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-ala-fenamid [D/C/F/TAF]), Daten aus 2 Phase-III-Studien TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362 unter D/C/F/TAF) und TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 unter D/C/F/TAF) und auf allen verfügbaren klinischen Studien und Daten seiner Bestandteile nach der Markteinführung. Da Symtuza Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir-ala-fenamid enthält, können Nebenwirkungen, die mit den jeweiligen Einzelsubstanzen assoziiert sind, erwartet werden.

Die häufigsten (> 5 %) Nebenwirkungen, die bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Phase-II-Studie (GS-US-299-0102) und in der Phase-III-Studie (AMBER, TMC114FD2HTX3001, Analyse in Woche 96) berichtet wurden, waren Diarrhö (22,6 %), Kopfschmerzen (13,1 %), Hautausschlag (12,7 %), Übelkeit (9,7 %), Ermüdung (Fatigue) (8,0 %) und Bauchschmerzen (5,8 %).

Die häufigsten (> 5 %) Nebenwirkungen, die bei supprimierten vorbehandelten Patienten berichtet wurden (EMERALD-Studie TMC114IFD3013, Analyse in Woche 96), waren Diarrhö (10,5 %), Kopfschmerzen (10,4 %), Arthralgie (7,7 %), Bauchschmerzen (7,5 %), Ermüdung (Fatigue) (5,9 %) und Hautausschlag (5,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien in Tabelle 2 aufgelistet.

Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Hautausschlag

Hautausschlag ist eine häufige Nebenwirkung bei Patienten, die mit Darunavir behandelt wurden. Der Hautausschlag war meist leicht bis mittelschwer ausgeprägt, trat oft innerhalb der ersten vier Wochen der Behandlung auf und klang bei gleichbleibender Dosierung ab (siehe Abschnitt 4.4). In den Phase-II-/III-Studien bei nicht-vorbehandelten Patienten entwickelten 12,7 % (59/465) der mit Symtuza behandelten Patienten einen Hautausschlag (in den meisten Fällen Grad 1); 1,5 % (7/465) der Patienten brachen die Behandlung aufgrund eines Hautausschlags ab, darunter einer wegen Hautausschlags und Überempfindlichkeit. In der Phase-III-Studie bei supprimierten vorbehandelten Patienten (EMERALD-Studie TMC114IFD3013) entwickelten 5,1 % (39/763) der mit Symtuza behandelten Patienten einen Hautausschlag (in den meisten Fällen Grad 1), aber kein Patient brach die Behandlung wegen Hautausschlag ab.

Tabelle 2

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
häufig	(Arzneimittel-) Überempfindlichkeit
gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
häufig	Diabetes mellitus, Anorexie, Hypercholesterinämie, LDL erhöht, Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie, Dyslipidämie
gelegentlich	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
häufig	anormale Träume
Erkrankungen des Nervensystems	
sehr häufig	Kopfschmerzen
häufig	Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
sehr häufig	Diarrhö
häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Dyspepsie, Flatulenz
gelegentlich	akute Pankreatitis, Pankreasenzyme erhöht
Leber- und Gallenerkrankungen	
häufig	Leberenzyme erhöht
gelegentlich	akute Hepatitis ^a , zytolytische Hepatitis ^a
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
sehr häufig	Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser, pruritischer und generalisierter Ausschlag und allergische Dermatitis)
häufig	Pruritus, Urtikaria
gelegentlich	Angioödem
selten	DRESS-Syndrom ^a , Stevens-Johnson-Syndrom ^a
nicht bekannt	toxisch epidermale Nekrolyse ^a , akute generalisierte exanthematische Pustulose ^a
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
häufig	Arthralgie, Myalgie
gelegentlich	Osteonekrose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
selten	Kristall-Nephropathie ^{a§}
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
gelegentlich	Gynäkomastie ^a
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
häufig	Asthenie, Ermüdung (Fatigue)
Untersuchungen	
häufig	Blutkreatinin erhöht

^a Zusätzliche Nebenwirkungen, die ausschließlich bei Darunavir/Ritonavir in anderen Studien beobachtet wurden oder Erfahrungen nach Markteinführung.

[§] Nebenwirkung, die nach Markteinführung identifiziert wurde. Gemäß der *Guideline on Summary of Product Characteristics* (Revision 2, September 2009) wurde die Häufigkeit dieser Nebenwirkung nach Markteinführung mit der „Dreierregel“ berechnet.

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

In der Phase-III-Studie von Symtuza bei nicht vorbehandelten Patienten wurden Anstiege bei den Nüchtern-Lipid-Parametern Gesamtcholesterin, direktes Lipoprotein niedriger Dichte (LDL)- und Lipoprotein hoher Dichte (HDL)-Cholesterin und Triglyzeride in Woche 48 und 96 (siehe Tabelle 3 auf Seite 12) beobachtet. Die Anstiege von Baseline waren in der D/C/F/TAF-Gruppe im Vergleich zur DRV/Cobicistat

(COBI)+F/Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)-Gruppe in Woche 48 im Median größer.

Muskuloskelettale Störungen

Bei der Anwendung von HIV-Proteaseinhibitoren, insbesondere in Kombination mit NRTIs, wurden erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK)-Werte, Myalgie, Myositis und in seltenen Fällen Rhabdomyolyse berichtet.

Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART

Tabelle 3

Lipidparameter	Median bei Baseline	Erhöhung im Median gegenüber Baseline in		
		Woche 48 D/C/F/TAF	Woche 48 D/C + F/TDF	Woche 96* D/C/F/TAF
Gesamtcholesterin (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL-Cholesterin (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL-Cholesterin (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Triglyzeride (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

$p < 0,001$ für alle 4 Lipidparameter beim Vergleich von D/C/F/TAF mit D/C + F/TDF in Woche 48

* Keine Vergleichsdaten nach Woche 48 verfügbar

berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der CART kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Blutungen bei Hämophilie-Patienten

Es gab Berichte über erhöhte Spontanblutungen bei Hämophilie-Patienten, die antiretrovirale Proteaseinhibitoren erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Verminderte geschätzte Kreatinin-Clearance

Cobicistat erhöht das Serumkreatinin aufgrund der Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin ohne Beeinträchtigung der renalen glomerulären Funktion, wie z. B. unter Verwendung von Cystatin C (Cyst C) als Filtrationsmarker beurteilt.

In der Phase-III-Studie zu Symtuza bei nicht vorbehandelten Patienten traten bei der ersten Behandlungsbewertung (Woche 2) Erhöhungen des Serumkreatinins und eine Abnahme der $eGFR_{CG}$ auf und blieben über 96 Wochen stabil. In Woche 48 waren Veränderungen von Baseline mit D/C/F/TAF kleiner als mit D/C+F/TDF. Die Veränderung der $eGFR_{CG}$ betrug im Median $-5,5$ ml/min mit D/C/F/TAF und $-12,0$ ml/min mit D/C+F/TDF ($p < 0,001$). Unter Verwendung von Cyst C als Filtrationsmarker betrugen die Veränderungen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate im Median, die mittels der Formel $CKD-EPI$ ($eGFR_{CKD-EPI, CystC}$) berechnet wurden, jeweils $4,0$ ml/min/ $1,73$ m² und $1,6$ ml/min/ $1,73$ m² ($p < 0,001$). In Woche 96 betrug die Veränderung der $eGFR_{CG}$ im Median $-5,2$ ml/min mit D/C/F/TAF. Unter Verwendung von Cyst C als Filtrationsmarker betrug die Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate im Median, die mittels der Formel $CKD-EPI$ ($eGFR_{CKD-EPI, CystC}$) ($N = 22$) berechnet wurde, $+4,4$ ml/min/ $1,73$ m² mit D/C/F/TAF.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Symtuza bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Aller-

dings wurde die Sicherheit von Bestandteilen von Symtuza mittels der klinischen Studie TMC114-C230 ($N = 12$) für Darunavir mit Ritonavir und GS-US-292-0106 ($N = 50$) für eine Fixdosiskombination aus Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid untersucht. Die Daten aus diesen Studien zeigten, dass das Gesamtsicherheitsprofil der Bestandteile von Symtuza bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg ähnlich wie bei der Erwachsenenpopulation war (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige spezielle Patientengruppen

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion

Es liegen nur eingeschränkt Daten zur Anwendung von Symtuza-Bestandteilen bei Patienten mit gleichzeitiger Infektion mit dem Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus vor.

Unter den 1 968 antiretroviral vorbehandelten Patienten, die Darunavir zusammen mit Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten, hatten 236 Patienten eine Koinfektion mit Hepatitis B oder C. Bei koinfizierten Patienten war die Wahrscheinlichkeit, zu Beginn und während der Behandlung erhöhte Werte der Leber-Transaminasen zu haben bzw. zu bekommen, größer als bei Patienten ohne chronische virale Hepatitis. Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette wurde bei ca. 70 Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion, die wegen ihrer HIV-Infektion behandelt wurden, in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-1249) untersucht. Auf der Grundlage dieser begrenzten Erfahrungen scheint das Sicherheitsprofil von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid bei Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion vergleichbar zu sein mit dem von Patienten mit alleiniger HIV-1-Infektion (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu einer akuten Überdosierung von Symtuza beim Menschen liegen nur begrenzte Erfahrungswerte vor. Bei einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) zu überwachen.

Für eine Überdosierung mit Symtuza gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung mit Symtuza besteht in allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen sowie der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Darunavir und Cobicistat ist eine signifikante Entfernung durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse unwahrscheinlich. Emtricitabin kann durch Hämodialyse eliminiert werden, wobei ungefähr 30 % der Emtricitabin-Dosis während einer 3-stündigen Dialyse entfernt werden, wenn mit dieser innerhalb von 1,5 Stunden nach der Einnahme von Emtricitabin begonnen wird. Tenofovir wird mit einem Extraktionskoeffizienten von rund 54 % wirksam durch Hämodialyse eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir durch Peritonealdialyse eliminiert werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR22

Wirkmechanismus

Darunavir inhibiert die Dimerisation und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease (K_D -Wert von $4,5 \times 10^{-12}$ M). Es hemmt selektiv die Spaltung HIV-kodierter Gag-Pol-Polypeptide in virusinfizierten Zellen und verhindert dadurch die Bildung reifer infektiöser Viruspartikel.

Cobicistat ist ein mechanismusbasierter Inhibitor von Cytochrom P450 der CYP3A-Unterfamilie. Die Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus durch Cobicistat steigert die systemische Exposition von CYP3A-Substraten wie Darunavir, die eine begrenzte Bioverfügbarkeit und kurze Halbwertszeit durch die CYP3A-abhängige Metabolisierung aufweisen.

Bei Emtricitabin handelt es sich um einen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) und ein Nukleosid-Analogon von 2'-Desoxycytidin. Emtricitabin wird durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat phosphoryliert. Emtricitabin-Triphosphat hemmt die HIV-Replikation, da es durch die Reverse Transkriptase (RT) des HIV in die virale DNA eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt.

Tenofoviralfenamid ist ein Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NtRTI) und Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Tenofoviralfenamid dringt in die Zellen ein; aufgrund der durch Cathepsin A vermittelten Hydrolyse wird seine Stabilität im Plasma erhöht und es wird intrazellulär ak-

tiviert, wodurch Tenofoviralfenamid zur Anreicherung von Tenofovir in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC; peripheral blood mononuclear cells) (einschließlich Lymphozyten und anderen HIV-Zielzellen) und Makrophagen effizienter als Tenofoviridisoproxil ist. Anschließend wird das intrazelluläre Tenofovir zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofoviridiphosphat phosphoryliert. Tenofoviridiphosphat hemmt die HIV-Replikation, indem es durch die RT des HIV in die virale DNA eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Darunavir, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid zeigten synergistische antivirale Wirkungen in Kombinationsstudien mit zwei Arzneimitteln in Zellkultur.

Darunavir zeigt eine Wirkung gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 sowie Laborstämme von HIV-2 bei akut infizierten T-Zell-Linien, humanen mononukleären Zellen aus dem peripheren Blut (PBMC) und humanen Monozyten/Makrophagen mit medianen EC_{50} -Werten im Bereich von 1,2 bis 8,5 nM (0,7 bis 5,0 ng/ml). Darunavir zeigt *in vitro* eine antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppen M (A, B, C, D, E, F, G) und O mit EC_{50} -Werten im Bereich von < 0,1 bis 4,3 nM. Diese EC_{50} -Werte liegen weit unter dem Konzentrationsbereich von 87 µM bis > 100 µM für eine 50%ige Zelltoxizität.

Cobicistat besitzt keine nachweisbare antivirale Wirkung gegen HIV-1 und antagonisiert nicht die antivirale Wirkung von Darunavir, Emtricitabin oder Tenofovir.

Die antivirale Wirkung von Emtricitabin gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, an der MAGI-CCR5-Zelllinie und an PBMC beurteilt. Die EC_{50} -Werte für Emtricitabin lagen im Bereich von 0,0013 bis 0,64 µM. In Zellkulturen zeigte Emtricitabin antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F und G (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,007 bis 0,075 µM) und stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,007 bis 1,5 µM).

Die antivirale Wirkung von Tenofoviralfenamid gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1-Subtyp B wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, PBMC, primären Monozyten/Makrophagen und CD4+-T-

Lymphozyten beurteilt. Die EC_{50} -Werte für Tenofoviralfenamid lagen im Bereich von 2,0 bis 14,7 nM. In Zellkulturen zeigte Tenofoviralfenamid antivirale Aktivität gegen alle HIV-1-Gruppen (M, N und O) einschließlich der Subtypen A, B, C, D, E, F und G (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,10 bis 12,0 nM) sowie stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC_{50} -Werte im Bereich von 0,91 bis 2,63 nM).

Resistenz

Die *in-vitro*-Selektion von Darunavir-resistenten Viren vom Wildtyp-HIV-1 dauerte sehr lange (> 3 Jahre). Die selektierten Viren waren bei Darunavir-Konzentrationen oberhalb von 400 nM nicht wachstumsfähig. Viren, die unter diesen Bedingungen selektiert wurden und eine verminderte Empfindlichkeit gegen Darunavir aufwiesen (Bereich: 23- bis 50-fach), hatten 2 bis 4 Aminosäure-Substitutionen im Proteasegen. Die verminderte Empfindlichkeit gegen Darunavir der auftretenden Viren im Selektionsexperiment kann nicht durch das Auftreten dieser Proteasemutationen erklärt werden.

In vivo wurden Darunavir-Resistenz-assoziierte Mutationen (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V und L89V) der HIV-1-Protease aus klinischen Studiendaten von ART-vorbehandelten Patienten abgeleitet, von denen alle mit Protease-Inhibitoren vorbehandelt waren.

Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Emtricitabin ist mit M184V/I-Mutationen in der HIV-1-RT assoziiert.

HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviralfenamid exprimieren eine K65R-Mutation in der HIV-1-RT; zusätzlich wurde vorübergehend eine K70E-Mutation in der HIV-1-RT festgestellt. HIV-1-Isolate mit der K65R-Mutation haben eine niedrige reduzierte Empfindlichkeit für Abacavir, Emtricitabin, Tenofovir und Lamivudin.

Auftretende Resistenzen bei HIV-1-infizierten, nicht-vorbehandelten und virologisch supprimierten Patienten

Während der Behandlungszeit über 96 Wochen wurden in den Phase-III-Studien TMC114FD2HTX3001 (AMBER) bei nicht-vorbehandelten Patienten und TMC114IFD3013 (EMERALD) bei virologisch supprimierten vorbehandelten Pa-

tienten Resistenzbestimmungen an Proben von Patienten durchgeführt, bei denen es zu einem im Protokoll definierten virologischen Versagen (PDVF) kam und die zum Zeitpunkt des Versagens oder später einen HIV-1-RNA-Wert von ≥ 400 Kopien/ml aufwiesen. Die Resistenzentwicklung in den Symtuza-Gruppen wird in Tabelle 4 gezeigt. Es wurden keine DRV-, primäre PI- oder TDF/TAF-Resistenz-assoziierten Mutationen beobachtet.

Kreuzresistenz bei HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten und virologisch supprimierten Patienten

Das Emtricitabin-resistente Virus mit der M184M/I/V-Mutation war kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieb aber empfindlich gegenüber Abacavir, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin.

Klinische Daten

Nicht-vorbehandelte HIV-1-Patienten

In der doppelblinden Phase-III-Studie TMC114FD2HTX3001 (AMBER) wurden nicht-vorbehandelte Patienten randomisiert, um entweder Symtuza (N = 362) oder eine Kombination aus einer Fixdosiskombination von Darunavir und Cobicistat und einer Fixdosiskombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat (F/TDF) (N = 363) einmal täglich zu erhalten. Das virologische Ansprechen war definiert als < 50 Kopien/ml gemäß Schnappschuss-Algorithmus (siehe Tabelle 5 auf Seite 14).

Die insgesamt 725 Patienten hatten ein medianes Alter von 34 Jahren (Spanne 18–71), 88,3 % waren männlich, 83,2 % Weiße, 11,1 % Schwarze, 1,5 % Asiaten. Bei Baseline betrugen die mittlere Plasma-HIV-1-RNA und die mediane CD4+-Zellzahl 4,48 $\log_{10}$ Kopien/ml (SD = 0,61) bzw. 453×10^6 Zellen/l (Spanne 38–1 456 $\times 10^6$ Zellen/l).

Veränderungen der Knochenmineraldichte

In der Phase-III-Studie TMC114FD2HTX3001 bei nicht-vorbehandelten Patienten kam es unter Symtuza zu keiner oder einer geringeren Abnahme der Knochenmineraldichte (BMD) im Vergleich zu DRV/COBI+F/TDF; dies wurde mittels Knochendichtemessung (DXA) an der Hüfte (kQ-Mittelwert der prozentualen Änderung: 0,17 % vs –2,69 %, $p < 0,001$) und Lendenwirbelsäule (kQ-Mittelwert der prozentualen Änderung: –0,68 % vs –2,38 %, $p = 0,004$) nach 48 Wochen Behandlung gemessen. Nach 96 Wochen

Tabelle 4: Resistenzentwicklung in der AMBER- und EMERALD-Studie (Woche 96)

Studie	Behandlungsgruppe	Patienten N	Patienten mit PDVF, n (%)	Patienten mit PDVF und Resistenzdaten, n (%)	Patienten mit ≥ 1 entwickelten RAM, n (%)		
					Protease	Reverse Transkriptase	
					Primäre PI/DRV	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
Gesamt Phase 3	Symtuza	1 125	39 (3,5)	13 (1,2)	0	0	1 (0,1)

^a In Woche 36 wurde eine M184M/I/V-Mutation beobachtet, die Resistenz gegen FTC verleiht. Beim Screening hatte der Patient eine K103N-Mutation, was darauf hinweist, dass die NNRTI-Resistenz übertragen wurde.

DRV = Darunavir; FTC = Emtricitabin; PDVF = protocol-defined virologic failure (im Protokoll definiertes virologisches Versagen); PI = Proteaseinhibitor; RAM = Resistenz-assoziierte Mutation; TDF = Tenofoviridisoproxilfumarat; TAF = Tenofoviralfenamid

Tabelle 5: Virologische Ergebnisse in der AMBER-Studie in Woche 48 und 96 (FDA-Schnappschuss)

	Woche 48		Woche 96*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
Virologisches Ansprechen, %			
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	91,4 %	88,4 %	85,1 %
Behandlungsunterschied ^a	2,7 (95 %-KI: -1,6; 7,1)		–
Virologisches Versagen^b	4,4 %	3,3 %	5,5 %
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml	2,5 %	2,5 %	1,7 %
Virologisches Versagen, das zum Abbruch führt	0,3 %	0	1,4 % ^d
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und zuletzt verfügbare Messung HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml	1,7 %	0,8 %	2,5 %
Keine virologischen Daten^c	4,1 %	8,3 %	9,4 %
Gründe			
Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod	2,2 %	4,4 %	2,2 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und zuletzt verfügbare Messung HIV-1-RNA < 50 Kopien/ ml	1,1 %	2,5 %	5,8 %
Fehlende Daten während des Zeitfensters, aber noch in der Studie	0,8 %	1,4 %	1,4 %
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml; Schnappschuss-Analyse) nach Untergruppe, n/N (%)			
Alter			
< 50 Jahre	299/326 (91,7 %)	293/331 (88,5 %)	276/326 (84,7 %)
≥ 50 Jahre	32/36 (88,9 %)	28/32 (87,5 %)	32/36 (88,9 %)
Geschlecht			
Männlich	292/318 (91,8 %)	289/322 (89,8 %)	270/318 (84,9 %)
Weiblich	39/44 (88,6 %)	32/41 (78,0 %)	38/44 (86,4 %)
Ethnische Zugehörigkeit			
Schwarz	34/40 (85,0 %)	34/40 (85,0 %)	28/40 (70,0 %)
Nicht-schwarz	281/305 (92,1 %)	275/309 (89,0 %)	266/305 (87,2 %)
Baseline-Viruslast			
≤ 100 000 Kopien/ml	278/303 (91,7 %)	265/293 (90,4 %)	260/303 (85,8 %)
> 100 000 Kopien/ml	53/59 (89,8 %)	56/70 (80,0 %)	48/59 (81,4 %)
Baseline CD4+-Zellzahl			
< 200 Zellen/mm ³	16/22 (72,7 %)	25/29 (86,2 %)	16/22 (72,7 %)
≥ 200 Zellen/mm ³	315/340 (92,6 %)	296/334 (88,6 %)	292/340 (85,9 %)
CD4+-Zellzahl, mittlere Veränderung gegenüber Baseline	188,7	173,8	228,8

^a Basierend auf dem nach Strata adjustierten MH-Test mit den Stratifikationsfaktoren HIV-1-RNA-Spiegel (≤ 100 000 oder > 100 000 Kopien/ml) und CD4+-Zellzahl (< 200 oder ≥ 200 Zellen/μl).

^b Beinhaltet Studienteilnehmer mit HIV-1-RNA-Werten von ≥ 50 Kopien/ml im Woche-48/96-Fenster; Studienteilnehmer, die vorzeitig aufgrund fehlender Wirksamkeit oder Verlusts an Wirksamkeit gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt abbrechen; Studienteilnehmer, die aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder fehlender bzw. Verlust an Wirksamkeit abbrechen und zum Zeitpunkt des Abbruchs einen HIV-1-RNA-Wert von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

^c Woche-48-Fenster: Tag 295 – Tag 378; Woche-96-Fenster: Tag 631 – Tag 714

^d Fünf Studienteilnehmer brachen die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt (ärztliche Entscheidung) ab, bei 3 von ihnen lag die letzte Bestimmung des HIV-1-RNA-Werts bei < 50 Kopien/ml.

* Es sind keine Vergleichsdaten nach Woche 48 verfügbar.

Behandlung mit Symtuza betrug die prozentualen Änderungen (95 %-KI) im Vergleich zu Baseline bei der BMD im Hüft- und Wirbelsäulenbereich: -0,26 (-0,96; 0,45) % bzw. -0,93 (-1,82; -0,05) %.

Veränderungen der Nierenfunktionswerte

In Studien bei nicht-vorbehandelten Patienten hatte Symtuza einen geringeren Einfluss auf die mit der Cockcroft-Gault-Methode geschätzten glomerulären Filtrationsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe (DRV/COBI+F/TDF).

Vorbehandelte HIV-1-Patienten

In der Phase-III-Studie TMC114IFD3013 (EMERALD) wurde die Wirksamkeit von Symtuza bei virologisch supprimierten mit

HIV-1 infizierten Patienten beurteilt (HIV-1-RNA weniger als 50 Kopien/ml). Die Patienten waren virologisch mindestens 2 Monate lang supprimiert und hatten im Jahr vor der Aufnahme in die Studie höchstens einmal einen Anstieg der Viruslast über 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die Patienten durften nach vorherigem Versagen unter einem ARV-Regime, außer Darunavir, in die Studie eingeschlossen werden. Die Patienten hatten keine Anamnese eines virologischen Versagens unter Darunavir-basierten Behandlungsregimen und sofern anamnestische Genotypen verfügbar waren, auch keine Darunavir-RAMs. Die Patienten erhielten (mindestens 6 Monate lang) ein stabiles ARV-Regime bestehend aus einem geboosterten Protease-Inhibitor [entweder

Darunavir einmal täglich oder Atazanavir (beide geboostert mit Ritonavir oder Cobicistat) oder Lopinavir mit Ritonavir] in Kombination mit Emtricitabin und TDF. Sie wurden entweder auf Symtuza (N = 763) umgestellt oder erhielten weiterhin ihr bisheriges Behandlungsregime (N = 378) (Randomisierung 2 : 1).

Die Patienten hatten ein medianes Alter von 46 Jahren (Spanne 19–78), 82 % waren männlich, 75,5 % Weiße, 20,9 % Schwarze, 2,3 % Asiaten. Bei Baseline betrug die mediane CD4 +-Zellzahl 628 × 10⁶ Zellen/mm³ (Spanne 111–1 921 × 10⁶ Zellen/mm³). Die virologischen Ergebnisse der Woche 48 und 96 der EMERALD-Studie sind in Tabelle 6 auf Seite 15 aufgeführt.

Tabelle 6: Virologische Ergebnisse der EMERALD-Studie in Woche 48 und 96

	Woche 48		Woche 96*
	Symtuza N = 763	bPI+F/TDF N = 378	Symtuza N = 763
Kumulative Werte zum virologischen Rebound laut Protokoll ^a , %			
Rebound-Rate laut Protokoll	2,5 %	2,1 %	3,1 %
(95 %-KI) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Differenz in Anteilen	0,4 (95 %-KI: – 1,5; 2,2)		–
FDA-Schnappschuss-Ergebnis			
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	94,9 %	93,7 %	90,7 %
Virologisches Versagen ^c	0,8 %	0,5 %	1,2 %
Behandlungsunterschied ^d	0,3 (95 %-KI: – 0,7; 1,2)		–
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml	0,5 %	0,5 %	0,7 % ^f
Virologisches Versagen – Studienmedikation abgesetzt	0	0	0
Virologisches Versagen – Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und zuletzt verfügbare Messung HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml	0,3 %	0	0,5 %
Keine virologischen Daten ^e	4,3 %	5,8 %	8,1 %
Gründe			
Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen oder Tod	1,4 %	1,1 %	2,4 %
Studie aus anderen Gründen abgebrochen	2,5 %	4,2 %	5,0 %
Fehlende Daten während des Zeitfensters, aber noch in der Studie	0,4 %	0,5 %	0,8 %
Kumulative Werte zum virologischen Rebound laut Protokoll nach Untergruppe, %			
Alter			
< 50 Jahre	13/507 (2,6 %)	7/252 (2,8 %)	18/507 (3,6 %)
≥ 50 Jahre	6/256 (2,3 %)	1/126 (0,8 %)	6/256 (2,3 %)
Geschlecht			
Männlich	14/623 (2,2 %)	7/313 (2,2 %)	20/623 (3,2 %)
Weiblich	5/140 (3,6 %)	1/65 (1,5 %)	4/140 (2,9 %)
Ethnische Zugehörigkeit			
Schwarz	6/155 (3,9 %)	1/82 (1,2 %)	7/155 (4,5 %)
Nicht-schwarz	13/597 (2,2 %)	7/293 (2,4 %)	17/597 (2,8 %)
Vorheriges ARV-Versagen			
0	16/647 (2,5 %)	8/325 (2,5 %)	19/647 (2,9 %)
≥ 1	3/116 (2,6 %)	0/53 (0 %)	5/116 (4,3 %)

^a 2 aufeinanderfolgende HIV-1-RNA-Werte von ≥ 50 Kopien/ml oder im Fall eines Abbruchs aus jeglichem Grund oder HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml (einmalige Messung) in Woche 48/96 seit (einschließlich) Baseline

^b Zweiseitiges exaktes 95 %-KI nach Clopper-Pearson

^c Beinhaltet Studienteilnehmer mit ≥ 50 Kopien/ml im Woche-48/96-Fenster; Studienteilnehmer, die vorzeitig aufgrund fehlender Wirksamkeit oder Verlusts an Wirksamkeit gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt abbrechen; Studienteilnehmer, die aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder fehlender Wirksamkeit bzw. Verlust an Wirksamkeit die Studie abbrechen und zum Zeitpunkt des Abbruchs eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

^d Basierend auf dem MH-Test, adjustiert für bPI beim Screening (ATV mit rtv oder COBI, DRV mit rtv oder COBI, LPV mit rtv)

^e Woche-48-Fenster: Tag 295 – Tag 378; Woche-96-Fenster: Tag 631 – Tag 714

^f Die folgenden Werte für die Viruslast wurden in Woche 96 bei diesen Studienteilnehmern festgestellt: 54 Kopien/ml, 78 Kopien/ml, 111 Kopien/ml, 152 Kopien/ml und 210 Kopien/ml.

* Es sind keine Vergleichsdaten nach Woche 48 verfügbar.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Symtuza bei nicht mit ART vorbehandelten Jugendlichen im Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahre und einem Gewicht von mindestens 40 kg wird durch zwei Studien bei HIV-1 infizierten pädiatrischen Patienten gestützt (TMC114-C230 und GS-US-292-0106). Für weitere Einzelheiten siehe die Fachinformation von Darunavir und Emtricitabin/Tenofoviralfenamid.

Für die Bewertung der Pharmakokinetik, der Sicherheit, der Verträglichkeit und der Wirksamkeit von Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir wurde bei 12 nicht mit ART vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen im Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahre und einem Gewicht von mindestens 40 kg eine offene Studie der Phase II (TMC114-C230) durchgeführt. Diese Patienten

erhielten Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich in Kombination mit weiteren antiretroviralen Wirkstoffen. Ein virologisches Ansprechen war als Abnahme der Plasma-HIV-1-RNA-Viruslast von mindestens 1,0 log₁₀ gegenüber Baseline definiert (siehe Tabelle 7 auf Seite 16).

In der Studie GS-US-292-0106 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in einer offenen Studie bei 50 HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen untersucht, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten. Die Patienten hatten im Median ein Alter von 15 Jahren (Bereich: 12–17), 56 % waren weiblich, 12 % waren Asiaten und 88 % waren Schwarze. Zu Studienbeginn lag der HIV-1-RNA-Wert

im Plasma im Median bei 4,7 log₁₀ Kopien/ml, die CD4+-Zellzahl im Median bei 456 Zellen/mm³ (Bereich: 95–1 110) und der prozentuale Anteil von CD4+-Zellen im Median bei 23 % (Bereich: 7–45 %). Insgesamt hatten 22 % der Patienten zu Studienbeginn einen Plasma-HIV-1-RNA-Wert von > 100 000 Kopien/ml. Nach 48 Wochen erreichten 92 % (46/50) der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml, vergleichbar mit den Ansprechraten aus Studien mit nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Der mittlere Anstieg der CD4+-Zellzahl im Vergleich zu Studienbeginn lag in Woche 48 bei 224 Zellen/mm³. Bis Woche 48 wurde keine Entwicklung von Resistenzen gegenüber E/C/F/TAF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) festgestellt.

Tabelle 7: Virologische Ergebnisse bei nicht mit ART vorbehandelten Jugendlichen in Woche 48 (TLOVR-Algorithmus)

TMC114-C230	
Ergebnisse in Woche 48	Darunavir/Ritonavir (N = 12)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml ^a	83,3 % (10)
Prozentuale Veränderung der medianen CD4+-Zellzahl gegenüber Baseline	14
Mittlere Veränderung der CD4+-Zellzahl gegenüber Baseline ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ -Abnahme der Viruslast im Plasma gegenüber Baseline	100 %

^a Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus.

^b Non-completer wird als „Versager“ gewertet: für Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch wird eine Veränderung = 0 angesetzt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Symtuza eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioverfügbarkeit aller Bestandteile von Symtuza war mit derjenigen vergleichbar, die bei gleichzeitiger Gabe von Darunavir 800 mg, Cobicistat 150 mg und Emtricitabin/Tenofovirafenamid 200/10 mg als separate Formulierungen auftrat. Die Bioäquivalenz wurde nach einer Einzeldosisgabe mit einer Mahlzeit bei gesunden Studienteilnehmern (N = 96) festgestellt.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit bei alleiniger Anwendung einer Einzeldosis Darunavir von 600 mg betrug etwa 37 % und erhöhte sich auf ca. 82 % in Gegenwart von 100 mg zweimal täglichem Ritonavir. Die absolute Bioverfügbarkeit einer Kapsel Emtricitabin von 200 mg betrug 93 %.

Bei gesunden Studienteilnehmern wurden alle Bestandteile nach oraler Anwendung von Symtuza schnell resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovirafenamid wurden innerhalb von 4,00, 4,00, 2,00 bzw. 1,50 Stunden nach der Dosierung erreicht. Die Bioverfügbarkeit der Bestandteile von Symtuza wurde durch die orale Anwendung als geteilte Tablette im Vergleich zum Schlucken als ganze Tablette nicht beeinflusst.

Die Exposition gegenüber Darunavir und Cobicistat, die als Symtuza angewendet wurden, war im Nüchternzustand 30–45 % bzw. 16–29 % niedriger, im Vergleich zu mit einer Mahlzeit eingenommen. Für Emtricitabin war die C_{max} im Nüchternzustand 1,26-fach höher, während die Fläche unter der Kurve (AUC) ohne Mahlzeit und mit Mahlzeit vergleichbar waren. Für Tenofovirafenamid war die C_{max} im Nüchternzustand 1,82-fach höher, während die AUC ohne Mahlzeit 20 % niedriger bis vergleichbar war als mit einer Mahlzeit. Symtuza-Tabletten sollten mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Art der Mahlzeit hat kei-

nen Einfluss auf die Exposition gegenüber Symtuza.

Verteilung

Darunavir

Darunavir wird zu ca. 95 % an Plasmaprotein gebunden. Darunavir bindet primär an das α_1 -saure Glykoprotein im Plasma.

Nach intravenöser Anwendung betrug das Verteilungsvolumen von Darunavir bei alleiniger Gabe $88,1 \pm 59,0$ l (Mittelwert $\pm$ SD); zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich stieg der Wert auf $131 \pm 49,9$ l (Mittelwert $\pm$ SD) an.

Cobicistat

Cobicistat wird zu 97 % bis 98 % an humane Plasmaproteine gebunden; das Verhältnis der mittleren Konzentrationen in Plasma und Blut beträgt ca. 2.

Emtricitabin

Die Bindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich von 0,02–200 µg/ml *in vitro* konzentrationsunabhängig bei < 4 %. Mit Erreichen des Spitzenplasmaspiegels betrug das mittlere Verhältnis der Konzentrationen in Plasma und Blut etwa 1,0 und in Sperma und Plasma etwa 4,0.

Tenofovirafenamid

Die Bindung von Tenofovir an humane Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich von 0,01–25 µg/ml *in vitro* konzentrationsunabhängig bei < 0,7 %. *Ex vivo* betrug die Bindung von Tenofovirafenamid an humane Plasmaproteine in Proben, die in klinischen Studien gesammelt wurden, rund 80 %.

Biotransformation

Darunavir

In-vitro-Versuche mit Mikrosomen der menschlichen Leber (human liver microsomes, HLMs) deuten auf eine primär oxidative Metabolisierung von Darunavir hin. Darunavir wird in hohem Maße über das CYP-System der Leber metabolisiert, und zwar fast ausschließlich durch das Isozym CYP3A4. Eine an gesunden Teilnehmern durchgeführte Studie mit [¹⁴C]-Darunavir zeigte, dass ein Großteil der im Plasma vorliegenden Radioaktivität nach einer Einzeldosis von 400/100 mg Darunavir mit Ritonavir auf die aktive Ausgangssubstanz zurückzuführen war. Beim Menschen wurden mindestens 3 oxidative Metaboliten von

Darunavir identifiziert; diese zeigten alle eine Aktivität, die um mindestens das 10-Fache geringer war als die Aktivität von Darunavir gegen Wildtyp-HIV.

Cobicistat

Cobicistat wird durch (vorwiegend) CYP3A- und (in geringerem Umfang) CYP2D6-vermittelte Oxidation metabolisiert und nicht glucuronidiert. Nach oraler Anwendung von [¹⁴C]-Cobicistat entfielen 99 % der zirkulierenden Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Cobicistat. Metabolite werden in geringer Konzentration im Urin und Stuhl gefunden; sie sind nicht an der CYP3A-hemmenden Wirkung von Cobicistat beteiligt.

Emtricitabin

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Emtricitabin kein Inhibitor der humanen CYP-Enzyme ist. Nach Anwendung von [¹⁴C]-Emtricitabin wurde die gesamte Emtricitabin-Dosis mit dem Urin (ca. 86 %) und dem Stuhl (ca. 14 %) ausgeschieden. Dabei lagen 13 % der Dosis im Urin in Form dreier mutmaßlicher Metabolite vor. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (ca. 9 % der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zur Bildung von 2'-O-Glucuronid (ca. 4 % der Dosis). Es waren keine weiteren Metabolite zu identifizieren.

Tenofovirafenamid

Die Metabolisierung ist ein wichtiger Eliminationsweg für Tenofovirafenamid beim Menschen und macht > 80 % einer oralen Dosis aus. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Tenofovirafenamid durch Cathepsin A in PBMC (darunter Lymphozyten und andere HIV-Zielzellen) und Makrophagen sowie durch Carboxylesterase-1 in Hepatozyten zu Tenofovir (Hauptmetabolit) metabolisiert wird. *In vivo* wird Tenofovirafenamid intrazellulär zu Tenofovir (Hauptmetabolit) hydrolysiert, welches zum aktiven Metaboliten Tenofovidiphosphat phosphoryliert wird.

In vitro wird Tenofovirafenamid nicht durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 metabolisiert. Tenofovirafenamid wird geringfügig durch CYP3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Sondengabe des mäßig starken CYP3A-Induktors Efavirenz veränderte sich die Tenofovirafenamid-Exposition nicht signifikant. Nach Anwendung von Tenofovirafenamid zeigte die [¹⁴C]-Radioaktivität im Plasma ein zeitabhängiges Profil mit Tenofovirafenamid als am häufigsten vorkommende Substanz in den ersten wenigen Stunden und Harnsäure in der restlichen Zeit.

Elimination

Darunavir

Nach einer Dosis von 400/100 mg [¹⁴C]-Darunavir mit Ritonavir waren im Stuhl ca. 79,5 % und im Urin ca. 13,9 % der angewendeten [¹⁴C]-Darunavir-Dosis nachweisbar. Unverändertes Darunavir machte ca. 41,2 % bzw. 7,7 % der angewendeten Dosis im Stuhl bzw. im Urin aus.

Die intravenöse Clearance betrug 32,8 l/h für Darunavir allein (150 mg) und 5,9 l/h in Gegenwart von niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg). Die terminale Plasma-Halbwerts-

zeit von Darunavir nach Einnahme von Symtuza liegt im Median bei 5,5 Stunden.

Cobicistat

Nach oraler Anwendung von [¹⁴C]-Cobicistat waren im Stuhl 86 % und im Urin 8,2 % der Dosis nachweisbar. Die terminale Plasma-Halbwertszeit von Cobicistat nach Einnahme von Symtuza liegt im Median bei 3,6 Stunden.

Emtricitabin

Emtricitabin wird primär über die Nieren eliminiert, wobei die Dosis vollständig mit dem Urin (ca. 86 %) und dem Stuhl (ca. 14 %) ausgeschieden wird. Dabei lagen 13 % der Emtricitabin-Dosis im Urin in Form von drei Metaboliten vor. Die systemische Clearance von Emtricitabin betrug im Durchschnitt 307 ml/min. Nach oraler Anwendung von Symtuza liegt die terminale Eliminations-Halbwertszeit von Emtricitabin im Median bei 17,2 Stunden.

Tenofovirafenamid

Tenofovirafenamid wird hauptsächlich nach Verstoffwechselung zu Tenofovir eliminiert. Die terminale Eliminations-Halbwertszeit von Tenofovirafenamid betrug im Median 0,3 Stunden bei Anwendung als Symtuza. Die Elimination von Tenofovir aus dem Körper erfolgt über die Nieren sowohl mittels glomerulärer Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion. Tenofovir hat eine Plasmahalbwertszeit im Median von ungefähr 32 Stunden. Die renale Exkretion von unverändertem Tenofovirafenamid ist ein Nebenabbaupfad, bei dem < 1 % der Dosis mit dem Urin ausgeschieden werden. Der pharmakologisch aktive Metabolit, Tenofoviridiphosphat, hat eine Halbwertszeit von 150–180 Stunden innerhalb von PBMC.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Symtuza bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Allerdings liegen pharmakokinetische Daten für die verschiedenen Bestandteile von Symtuza vor, die darauf hinweisen, dass Dosen von 800 mg Darunavir, 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin und 10 mg Tenofovirafenamid bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Gewicht von mindestens 40 kg zu ähnlichen Expositionen führen.

Ältere Patienten

Es liegen sowohl für Symtuza als auch für die individuellen Bestandteile nur begrenzte PK-Informationen für ältere Patienten (Alter ≥ 65 Jahre) vor.

Eine populationsspezifische Analyse der Pharmakokinetik bei HIV-infizierten Patienten ergab keine wesentlichen Unterschiede der Pharmakokinetik von Darunavir in dem Altersbereich (18 bis 75 Jahre), der bei HIV-Patienten untersucht wurde (N = 12, Alter ≥ 65 Jahre) (siehe Abschnitt 4.4).

In dem Altersbereich von ≤ 65 Jahre wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Alters für Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofovirafenamid festgestellt.

Geschlecht

Die populationsspezifische Analyse der Pharmakokinetik ergab bei HIV-1-infizierten Frauen eine geringfügig höhere Darunavir-Exposition (16,8 %) als bei HIV-1-infizierten Männern. Dieser Unterschied ist klinisch nicht relevant.

Es wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Geschlechts für Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofovirafenamid festgestellt.

Nierenfunktionsstörung

Symtuza wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Es liegen pharmakokinetische Daten für die (einzelnen) Bestandteile von Symtuza vor.

Darunavir

Aus einer Stoffbilanz-Studie mit [¹⁴C]-Darunavir mit Ritonavir geht hervor, dass ca. 7,7 % der angewendeten Darunavir-Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden.

Zur Anwendung von Darunavir bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen liegen keine Untersuchungen vor; die populationsspezifische Analyse ergab jedoch keine signifikante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Darunavir bei HIV-infizierten Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen (eGFR_{CG} 30–60 ml/min, N = 20) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Cobicistat

Bei nicht mit HIV-1-infizierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR_{CG} unter 30 ml/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Cobicistat durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und gesunden Studienteilnehmern keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Cobicistat festgestellt, was sich mit der geringen renalen Clearance von Cobicistat deckt.

Emtricitabin

Die mittlere systemische Exposition gegenüber Emtricitabin war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR_{CG} < 30 ml/min) (33,7 µg • h/ml) höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (11,8 µg • h/ml).

Tenofovirafenamid

Zwischen gesunden Studienteilnehmern und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR_{CG} > 15 aber < 30 ml/min) wurden in Studien zu Tenofovirafenamid keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Tenofovirafenamid oder Tenofovir festgestellt. Pharmakokinetische Daten zu Tenofovirafenamid bei Patienten mit einer eGFR_{CG} < 15 ml/min liegen nicht vor.

Leberfunktionsstörung

Symtuza wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Es liegen pharmakokinetische Daten für die (einzelnen) Bestandteile von Symtuza vor.

Darunavir

Darunavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Mehrfachdosis-Studie mit Darunavir/Ritonavir (600/100 mg) zweimal täglich zeigte, dass die totalen Plasmakonzentrationen

von Darunavir bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A, N = 8) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B, N = 8) Leberfunktionsstörung vergleichbar zu denen gesunder Studienteilnehmer waren. Die Konzentrationen ungebundenen Darunavirs waren hingegen ungefähr 55 % (Child-Pugh-Klasse A) bzw. 100 % (Child-Pugh-Klasse B) höher. Die klinische Relevanz dieses Anstiegs ist nicht bekannt. Die Auswirkungen einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Darunavir wurden nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Cobicistat

Cobicistat wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B), die nicht mit HIV-1 infiziert waren, wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Cobicistat durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Studienteilnehmern mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und gesunden Studienteilnehmern keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Cobicistat festgestellt. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Cobicistat wurde nicht untersucht.

Emtricitabin

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, allerdings wird Emtricitabin nicht wesentlich durch Leberenzyme metabolisiert, sodass die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung begrenzt sein dürften.

Tenofovirafenamid

Klinisch bedeutsame Veränderungen der Pharmakokinetik von Tenofovir wurden bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht beobachtet. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Tenofovirafenamid wurde nicht untersucht.

Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion

Es ergaben sich aus den klinischen Studien unzureichende pharmakokinetische Daten, um den Effekt einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion auf die Pharmakokinetik von Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofovirafenamid zu beurteilen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Schwangerschaft und postpartale Phase

Die Behandlung mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich während der Schwangerschaft führt zu einer geringen Darunavir-Exposition (siehe Tabelle 8 auf Seite 18). Bei Frauen, die Darunavir/Cobicistat im zweiten Trimenon der Schwangerschaft erhielten, waren die mittleren intra-individuellen Werte des Gesamt-Darunavirs für C_{max}, AUC_{24h} bzw. C_{min} um 49 %, 56 % bzw. 92 % niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase. Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte des Gesamt-Darunavirs für C_{max}, AUC_{24h} bzw. C_{min} um 37 %, 50 % bzw. 89 % niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase. Die ungebundene Fraktion war ebenfalls wesentlich verringert, mit einer

Tabelle 8

Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs nach Einnahme von Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase			
Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs (Mittelwert ± SD)	2. Trimenon der Schwangerschaft (n = 7)	3. Trimenon der Schwangerschaft (n = 6)	Postpartale Phase (6–12 Wochen) (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

etwa 90%igen Verringerung der C_{min}-Werte. Der Hauptgrund für diese geringe Exposition ist eine deutliche Verringerung der Cobicistat-Exposition als Folge der schwangerschaftsbedingten Enzyminduktion (siehe unten).

Die Exposition gegenüber Cobicistat war während der Schwangerschaft geringer, was potenziell zu einem suboptimalen Boosting von Darunavir führte. Während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte von Cobicistat C_{max}, AUC_{24h} bzw. C_{min} um 50 %, 63 % bzw. 83 % niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase. Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte von Cobicistat C_{max}, AUC_{24h} bzw. C_{min} um 27 %, 49 % bzw. 83 % niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase.

Für Emtricitabin und Tenofoviralfenamid während der Schwangerschaft stehen keine pharmakokinetischen Daten zur Verfügung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Darunavir

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial von Darunavir lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Darunavir hat keine Auswirkungen auf die Fertilität oder frühe embryonale Entwicklung und DRV zeigt bei Expositionen unterhalb des empfohlenen humantherapeutischen Bereichs kein teratogenes Potenzial.

Bei juvenilen Ratten, die Darunavir bis zum 23.–26. Lebenstag (äquivalent zu weniger als 2 Jahren beim Menschen) erhielten, wurde eine erhöhte Mortalität, bei einigen Tieren mit Krampfanfällen, beobachtet. Diese Befunde wurden der Unreife der Leberenzyme und der Blut-Hirn-Schranke zugeschrieben. Wegen Unsicherheiten bezüglich des Entwicklungsgrades der Blut-Hirn-Schranke und der Leberenzyme beim Menschen soll Symtuza nicht bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren angewendet werden.

Cobicistat

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Im Rahmen von Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen

Wirkungen festgestellt. Bei maternal toxischen Dosen, traten bei den Feten von Ratten Veränderungen der Ossifikation von Wirbelsäule und Brustbein (Sternebra) auf.

Ex-vivo-Studien an Kaninchen und *In-vivo*-Studien an Hunden deuten darauf hin, dass Cobicistat bei mittleren Wirkstoffkonzentrationen, die mindestens um das 10-Fache über der humanen Exposition nach der empfohlenen Dosis von 150 mg täglich liegen, ein geringes Potential zur QT-Verlängerung aufweist sowie das PR-Intervall geringfügig verlängern und die linksventrikuläre Funktion herabsetzen kann.

Eine Langzeitstudie zum kanzerogenen Potenzial von Cobicistat bei Ratten zeigte ein tumorförderndes Potential, das spezifisch für die Spezies ist und für den Menschen als nicht relevant erachtet wird. Eine Langzeitstudie zum kanzerogenen Potenzial bei Mäusen zeigte kein kanzerogenes Potential.

Emtricitabin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten zu Emtricitabin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Mäusen und Ratten wurde für Emtricitabin ein geringes kanzerogenes Potential nachgewiesen.

Tenofoviralfenamid

In präklinischen Studien zu Tenofoviralfenamid bei Ratten und Hunden erwiesen sich Knochen und Nieren als primäre Zielorgane für Toxizität. Knochentoxizität wurde in Form von verringerter Knochendichte bei Ratten und Hunden festgestellt; die Tenofovir-Expositionen lagen hierbei mindestens um das Vierfache höher als nach Anwendung von Symtuza zu erwarten ist. Bei einer Tenofoviralfenamid- bzw. Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 15- bzw. 40-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Anwendung von Symtuza trat in Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histiozyten auf.

Tenofoviralfenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Da Ratten und Mäuse nach der Gabe von Tenofoviralfenamid eine geringere Tenofovir-Exposition aufweisen als bei Tenofovir-disoproxil, beschränkten sich die Karzino-

genitätsstudien sowie eine peri-/postnatale Untersuchung bei Ratten lediglich auf Tenofoviridisoproxil. Basierend auf den konventionellen Studien zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In einer peri-/postnatalen Studie mit Tenofoviridisoproxil waren allerdings in maternal-toxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Macrogol 4 000
Poly(vinylalkohol) – teilhydrolysiert
Talkum
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach dem ersten Öffnen: 6 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung mit Trockenmittel in der Flasche aufbewahren, um die Tabletten vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Die Tabletten können außerhalb des Originalbehältnisses für bis zu 7 Tage aufbewahrt werden und sollen nach dieser Zeit entsorgt werden, wenn sie nicht eingenommen wurden. Tabletten, die außerhalb des Originalbehältnisses aufbewahrt wurden, sollen nicht in das Behältnis zurückgegeben werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem Silicagel-Trockenmittel (enthalten in einem separaten Beutel oder Behälter) und einem kindergesicherten induktionsversiegelten Verschluss aus Polypropylen (PP).

Jede Flasche enthält 30 Tabletten. Die Packungsgröße entspricht einer Flasche oder drei Flaschen pro Karton. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1225/001 – 30 Filmtabletten
EU/1/17/1225/002 – 90 Filmtabletten
(3 × 30)

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. September 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung: 24. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt