

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 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.

Gelbe bis gelbbraune kapselförmige, 22 mm x 10 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 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-naive) 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, 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 4.1).

\* 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.

### 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 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<sub>CG</sub>) von  $\geq 30$  ml/min gemäß der Cockcroft-Gault-Formel ist keine Dosisanpassung von Symtuza erforderlich.

Eine Behandlung mit Symtuza sollte bei Patienten mit eGFR<sub>CG</sub> < 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<sub>CG</sub> 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).

### 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 folgenden Arzneimitteln wegen eines möglichen Verlustes der therapeutischen Wirksamkeit (siehe Abschnitt 4.5):

- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Rifampicin

- Lopinavir/Ritonavir
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln wegen der Möglichkeit schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.5):

- Alfuzosin
- Amiodaron, Dronedaron, Chinidin, Ranolazin
- Colchicin bei Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.5)
- Rifampicin
- Ergotderivate (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)
- Pimozid, Quetiapin, Sertindol, Lurasidon (siehe Abschnitt 4.5)
- 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 und Lovastatin (siehe Abschnitt 4.5)
- Ticagrelor

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie (ART) das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Leitlinien berücksichtigt werden.

##### ART-vorbehandelte Patienten

Bei vorbehandelten Patienten sollte Symtuza nicht angewendet werden, wenn eine oder mehrere DRV-RAMs oder  $\geq 100.000$  -HIV-1-RNA-Kopien/ml oder eine CD4+-Zellzahl von  $< 100 \times 10^6$  Zellen/l vorhanden sind (siehe Abschnitt 5.1).

##### 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. Tenofovirafenamid 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-Infektion und einer 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 Tenofoviridisoproxil (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, Krämpfe, 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 arzneimittelinduzierte 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

Ein potentielles Risiko für Nephrotoxizität, die durch eine chronische Exposition gegenüber Tenofovir in niedrigen Konzentrationen durch die Tenofovirafenamid-Dosis entsteht, kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

### 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 (Hämarthrose), 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 (Arzneimittlexanthem 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

Bei HIV-infizierten Patienten, die mit einer ART behandelt wurden, wurde ein Immunrekonstitutionssyndrom berichtet. Bei HIV-infizierten Patienten, die zu Beginn der ART an einer schweren Immunschwäche leiden, kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Relevante Beispiele umfassen Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen sowie Pneumonie verursacht durch *Pneumocystis jirovecii* (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) vor, die im Rahmen einer Immunrekonstitution 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).

## **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 Tenofovirafenamid 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. Eine gleichzeitige Anwendung von Cobicistat mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind,

kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. 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 werden, kann zu einer erhöhten systemischen Exposition dieser Arzneimittel führen, wodurch sich deren therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärken oder verlängern können. Symtuza darf daher 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) (siehe Abschnitt 4.3 oder untenstehende Tabelle).

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. systemische Azole wie Ketoconazol und 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 auf dieses Regime mit Cobicistat als pharmakokinetischem Verstärker umgestellt wird, ist während der ersten zwei Wochen der Behandlung mit Symtuza Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Dosis eines der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel während der Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker titriert oder angepasst wurde.

#### Emtricitabin

*In-vitro*- und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen 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.

#### Tenofoviralafenamid

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



Tenofoviralafenamid ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Es ist *in vivo* kein Inhibitor von CYP3A4. Tenofoviralafenamid ist *in vitro* ein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3. Die Verteilung von Tenofoviralafenamid 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 Arzneimittelwechselwirkungen, 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.

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

<b>WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN</b>		
<b>Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten</b>	<b>Wechselwirkung</b>	<b>Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung</b>
<b>ALPHA-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Alfuzosin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöht. (CYP3A4-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>ANÄSTHETIKUM</b>		
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.
<b>ANTACIDA</b>		
Aluminium-/Magnesiumhydroxid Calciumcarbonat	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist keine mechanisusbasierte Interaktion zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Antacida ist ohne Dosisanpassungen möglich.
<b>ANTIANGINALE/ANTIARRHYTHMIKA</b>		
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 therapeutischen Konzentrationen, falls möglich, wird empfohlen.

Amiodaron Dronedaron Chinidin Ranolazin		Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Dronedaron, 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-Glykoproteininhibition)	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.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
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.
<b>ANTIKOAGULANZIEN/THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER</b>		
Apixaban Dabigatranetexilat Rivaroxaban	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von DRV/COBI mit diesen Antikoagulanzen die Konzentrationen der Antikoagulanzen erhöhen. (CYP3A- und/oder P-Glykoproteininhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und diesen Antikoagulanzen wird nicht empfohlen.
Ticagrelor	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von DRV/COBI mit Ticagrelor die Konzentrationen des Thrombozytenaggregationshemmers erhöhen. (CYP3A- und/oder P-Glykoproteininhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Ticagrelor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  Es wird die Anwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, die nicht von einer CYP-Inhibition oder -Induktion betroffen sind (z. B. Prasugrel).
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.

<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin  Oxcarbazepin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass diese Antikonvulsiva die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat und/oder Tenofoviralfenamid vermindern. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion).	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und diesen Antikonvulsiva ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Oxcarbazepin wird nicht empfohlen. Alternative Antikonvulsiva sind in Betracht zu ziehen.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat und/oder Tenofoviralfenamid vermindert. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut mit Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Paroxetin Sertralin  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) Frühere Daten mit Ritonavir-geboostertem Darunavir haben dagegen eine Verminderung der Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva gezeigt (unbekannter Mechanismus); das Letztere könnte Ritonavir-spezifisch sein.  Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva erhöht. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit Symtuza wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein.
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Metformin erhöht. (MATE1-Inhibition)	Es wird eine sorgfältige Überwachung und eine Dosisanpassung von Metformin bei Patienten, die Symtuza anwenden, empfohlen.

<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
<p>Clotrimazol Fluconazol Itraconazol</p> <p>Isavuconazol Posaconazol</p> <p>Voriconazol</p>	<p>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 Tenofoviralfenamid erhöhen können. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion)</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit DRV/COBI können die Plasmakonzentrationen von Voriconazol erhöht oder vermindert sein.</p>	<p>Vorsicht ist geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen.</p> <p>Ein therapeutisches Drug-Monitoring von Voriconazol, Posaconazol oder Itraconazol wird empfohlen.</p> <p>Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, sollte die Tagesdosis von Itraconazol nicht über 200 mg liegen.</p> <p>Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit Symtuza angewendet werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.</p>
<b>GICHTTHERAPEUTIKA</b>		
<p>Colchicin</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Colchicin erhöht. (CYP3A- und/oder P-Glykoproteininhibition)</p>	<p>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).</p>
<b>ANTIMALARIAMITTEL</b>		
<p>Artemether/Lumefantrin</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Lumefantrin erhöht. (CYP3A-Inhibition)</p>	<p>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.</p>
<b>MITTEL GEGEN MYKOBAKTERIEN</b>		
<p>Rifampicin</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Rifampicin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat und/oder Tenofoviralfenamid vermindert. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion)</p>	<p>Die Kombination von Rifampicin und Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>

<p>Rifabutin Rifapentin</p>	<p>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)</p>	<p>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-asoziierte 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 Dosierung 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.</p> <p>Diese Empfehlung unterscheidet sich von der zu Ritonavir-geboosterem Darunavir. Für weitergehende Informationen siehe Fachinformation von Darunavir.</p>
<b>ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin</p> <p>Everolimus</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht. (CYP3A-Inhibition)</p>	<p>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.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und Symtuza wird nicht empfohlen.</p>

<b>ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA</b>		
Perphenazin Risperidon Thioridazin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Neuroleptika erhöht. (CYP2D6-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).
<b>β-BLOCKER</b>		
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.
<b>CALCIUMKANALBLOCKER</b>		
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 der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.
<b>CORTICOSTEROIDE</b>		
Budesonid Fluticason	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Corticosteroide erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Budesonid oder Fluticason wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Corticosteroidnebenwirkungen.
Prednison		Die gleichzeitige Anwendung mit Symtuza kann das Risiko systemischer Corticosteroidwirkungen wie Morbus Cushing und adrener Suppression erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit Corticosteroiden wird eine klinische Überwachung empfohlen.
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.

<b>ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
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.
<b>ERGOT-DERIVATE</b>		
z. B. Dihydroergotamin Ergometrin Ergotamin Methylegonovin	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).
<b>DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
<b>NS3-4A-Inhibitoren</b>		
Boceprevir Telaprevir	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnten diese antivirale Arzneimittel die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat vermindern und die intrazelluläre Aktivierung und die klinische antivirale Wirksamkeit von Tenofovirafenamid nachteilig beeinflussen. Symtuza könnte die Plasmakonzentrationen dieser antivirale Arzneimittel vermindern.	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Boceprevir oder Telaprevir wird nicht empfohlen.
Simeprevir	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Simeprevir erhöht. Simeprevir könnte die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat erhöhen.	Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit Simeprevir 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.
<b>Pflanzliche Arzneimittel</b>		
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).

<b>HMG-COA-REDUKTASE-INHIBITOREN</b>		
<p>Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren erhöht. (CYP3A- und/oder Transport-Inhibition)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung eines HMG-CoA-Reduktaseinhibitors und Symtuza kann die Plasmakonzentrationen des Lipidsenkers 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.</p>
<p>Lovastatin Simvastatin</p>		<p>Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza und Lovastatin und Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>
<b>H<sub>2</sub>-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
<p>Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen werden keine mechanismusbasierten Wechselwirkungen erwartet.</p>	<p>Symtuza kann mit H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden.</p>
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
<p>Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus</p>	<p>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)</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Symtuza muss eine therapeutische Medikamentenüberwachung des jeweiligen Immunsuppressivums stattfinden.</p>
<p>Everolimus</p>		<p>Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und Symtuza wird nicht empfohlen.</p>
<b>INHALATIVE BETA-AGONISTEN</b>		
<p>Salmeterol</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Salmeterol erhöht. (CYP3A-Inhibition)</p>	<p>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.</p>



<b>NARKOTIKA/BEHANDLUNG VON OPIOIDABHÄNGIGKEIT</b>		
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 der Analgetika erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit diesen Analgetika wird eine klinische Überwachung empfohlen.
<b>ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol Norethisteron	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und/oder Norethisteron verändern.	Für die Anwendung von Symtuza mit oralen Kontrazeptiva können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Alternative Methoden zur Empfängnisverhütung sollten in Betracht gezogen werden.
<b>PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) INHIBITOREN</b>		
Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion Sildenafil Tadalafil Vardenafil  Avanafil	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.  Die Kombination von Avanafil und Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

<p>Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser PDE-5-Inhibitoren erhöht. (CYP3A-Inhibition)</p>	<p>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 sildenafil-assoziierte 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).</p> <p>Eine gleichzeitige Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und Symtuza wird nicht empfohlen.</p>
<p><b>PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN</b></p>		
<p>Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen werden keine mechanismusbasierten Wechselwirkungen erwartet.</p>	<p>Symtuza kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit Protonenpumpeninhibitoren angewendet werden.</p>
<p><b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b></p>		
<p>Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Sedativa/Hypnotika erhöht. (CYP3A-Inhibition)</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Symtuza mit diesen Sedativa/Hypnotika wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion der Sedativa/Hypnotika sollte in Betracht gezogen werden.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Symtuza mit parenteralem Midazolam sollte mit Vorsicht erfolgen.</p> <p>Wenn Symtuza zusammen mit parenteral angewendetem Midazolam angewendet wird, soll dies in einer intensivmedizinischen oder vergleichbaren Einrichtung, die eine lückenlose klinische Überwachung und adäquate medizinische Betreuung im Falle von Atemdepression und/oder überlanger Sedierung sicherstellt, erfolgen. Eine Dosisanpassung für Midazolam muss erwogen werden, insbesondere, wenn mehr als eine Einzeldosis Midazolam angewendet wird.</p>

Midazolam(oral) Triazolam		Die gleichzeitige Anwendung von oraleingenommenem Midazolam oder Triazolam mit Symtuza ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
------------------------------	--	---

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Zur Anwendung von Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid als Mono- oder Kombinationstherapie bei Schwangeren liegen keine geeigneten, hinreichend kontrollierten Studien vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwicklung, Entbindung oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Symtuza sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

### Stillzeit

Emtricitabin geht in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Darunavir, Cobicistat oder Tenofoviralfenamid in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Darunavir, Cobicistat und Tenofovir in die Milch übergehen.

Sowohl wegen der Möglichkeit einer HIV-Übertragung als auch der Möglichkeit von Nebenwirkungen bei gestillten Kindern, sollten Mütter dazu angehalten werden, während einer Behandlung mit Symtuza unter keinen Umständen zu stillen.

### Fertilität

Humandaten über den Effekt von Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid auf die Fertilität liegen nicht vor. Bei Tieren gab es keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten und die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf tierexperimentellen Studien werden mit Symtuza keine Auswirkungen auf die Reproduktion oder die Fertilität erwartet.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Symtuza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass bei der Behandlung mit Symtuza ein Schwindelgefühl auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8).

## 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, und auf allen verfügbaren klinischen Studien und Daten seiner Bestandteile nach der Markteinführung. Da Symtuza Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid enthält, können Nebenwirkungen, die mit den jeweiligen Einzelsubstanzen assoziiert sind, erwartet werden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhoe (28 %), Übelkeit (23 %), Ermüdung/Fatigue (14 %), Kopfschmerzen (12 %) und Hautausschlag (16 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
häufig	Asthenie <sup>a</sup>
<i>Untersuchungen</i>	
häufig	Blutkreatinin erhöht

<sup>a</sup> Diese Nebenwirkungen wurden nicht bei klinischen Studien mit Symtuza beobachtet, jedoch für Darunavir/Cobicistat in der Studie GS-US-216-0130 berichtet.

<sup>b</sup> Zusätzliche Nebenwirkungen, die ausschließlich bei Darunavir/Ritonavir in anderen Studien oder Erfahrungen nach Markteinführung beobachtet wurden.

### 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 der vergleichenden Studie der Phase II zur Untersuchung von Symtuza als Einzeltablettenregime trat bei 11,7 % der Patienten, die Symtuza erhielten (N = 103) ein Hautausschlag auf (von denen die meisten der Klasse 1 entsprachen), 1 % der Patienten haben die Behandlung aufgrund einer Überempfindlichkeit und Hautausschlag vom Grad 3 abgebrochen.

#### *Metabolische Parameter*

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

In der Studie der Phase II von Symtuza bei nicht vorbehandelten Patienten wurden Anstiege bei den Nüchtern-Lipid-Parametern Gesamtcholesterin, direktes LDL- und HDL-Cholesterin und Triglyzeride in den Wochen 24 und 48 beobachtet. Der Anstieg von Baseline war in der D/C/F/TAF-Gruppe im Vergleich zur DRV + COBI + F/TDF-Gruppe in den Wochen 24 und 48 im Median größer. Die Veränderung des Gesamtcholesterins betrug im Median 1,04 mmol/l bei D/C/F/TAF und 5 mg/dl (0,13 mmol/l) bei D/C/F/TDF ( $p < 0,001$ ). Veränderungen gegenüber Baseline in Woche 48 wurden bei direktem LDL-Cholesterin (0,67 mmol/l mit D/C/F/TAF vs. 0,10 mmol/l mit DRV+COBI+F/TDF,  $p < 0,001$ ), HDL-Cholesterin (0,18 mmol/l mit D/C/F/TAF vs. 0,08 mmol/l mit DRV+COBI+F/TDF,  $p = 0,009$ ) und Triglyzeriden (0,33 mmol/l mit D/C/F/TAF vs. -0,06 mmol/l mit DRV+COBI+F/TDF,  $p = 0,007$ ) beobachtet.

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

#### *Immunrekonstitutionssyndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerwiegender Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entstehen. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) 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 Studie der Phase II zu Symtuza bei nicht vorbehandelten Patienten traten bei der ersten Behandlungsbewertung (Woche 2) Erhöhungen des Serumkreatinins und eine Abnahme der eGFR<sub>CG</sub> auf und blieben über 48 Wochen stabil. In Woche 48 waren Veränderungen von Baseline mit Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (D/C/F/TAF) kleiner als mit Darunavir + Cobicistat + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (D+C+F/TDF). Die Veränderung der eGFR<sub>CG</sub> betrug im Median -2,9 ml/min mit D/C/F/TAF und -10,6 ml/min mit D+C+F/TDF (p = 0,017). Unter Verwendung von Cyst C als Filtrationsmarker betrugen die Veränderungen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate im Median, die mittels der Formel CKD-EPI (eGFR<sub>CKD-EPI CystC</sub>) berechnet wurden, jeweils 6,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und 0,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (p = 0,029).

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Symtuza bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Allerdings 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 Tenofoviralafenamid 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 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 Tenofoviralafenamid 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/Tenofoviralafenamid 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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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. Bei entsprechender Indikation kann eine Elimination des nicht resorbierten Wirkstoffs durch Erbrechen erreicht werden.

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: noch nicht zugewiesen

#### 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-Polypoteine 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.

Tenofoviralafenamid ist ein Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NtRTI) und Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Tenofoviralafenamid dringt in die Zellen ein; aufgrund der durch Cathepsin A vermittelten Hydrolyse wird seine Stabilität im Plasma erhöht und es wird intrazellulär aktiviert, wodurch Tenofoviralafenamid 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 Tenofovirdisoproxil ist. Anschließend wird das intrazelluläre Tenofovir zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofovirdiphosphat phosphoryliert. Tenofovirdiphosphat 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 Tenofoviralafenamid 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<sub>50</sub>-Werten im Bereich von < 0,1 bis 4,3 nM. Diese EC<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 0,007 bis 0,075 µM) und stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 0,10 bis 12,0 nM) sowie stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 (EC<sub>50</sub>-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.

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

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.

Das klinische Resistenzprofil von Symtuza wird durch Darunavir, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid bestimmt. Cobicistat selektiert keine HIV-Resistenzmutationen, da es keine antivirale Aktivität hat.

In der vergleichenden Studie der Phase II, GS-US-299-0102, bei HIV-1-infizierten nicht vorbehandelten Patienten, entwickelte kein Patient von Baseline bis Woche 48 mit Darunavir-Resistenz assoziierte oder primäre Proteasemutationen. Ein Patient unter Symtuza hatte eine NRTI-Resistenzmutation, die beim unverblindeten Besuchstermin nach Woche 48 mit dem Auftreten einer Mutante/Wildtyp-Mischung an Position K65 (K65K/R) und einer Mutante/Wildtyp-Mischung an Position M184 auftrat (M184M/I). Diese Mutationen werden mit der Resistenz gegen Tenofoviridisoproxil/Tenofoviralfenamid bzw. Emtricitabin assoziiert. Allerdings war phänotypische Suszeptibilität sowohl für Emtricitabin als auch für Tenofoviridisoproxil trotz der Anwesenheit dieser Mutationen im empfindlichen Bereich. Der Patient wies eine Zunahme der Viruslast über



50 Kopien/ml in Woche 40, gefolgt von einer erneuten Unterdrückung von HIV-1-RNA auf < 50 Kopien/ml auf, was auf eine nicht ordnungsgemäße Behandlungcompliance hindeutet.

Diese Daten stehen im Einklang mit der geringen Resistenzentwicklung, die in historischen Studien beobachtet wurde: (1) Darunavir einmal täglich, mit Ritonavir oder Cobicistat in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen (vor allem Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) bei nicht vorbehandelten Patienten und bei vorbehandelten Patienten ohne Darunavir-Resistenz assoziierten Mutationen und (2) Emtricitabin und Tenofoviralafenamid bei nicht vorbehandelten Patienten und bei virologisch supprimierten Patienten.

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

Bei nicht vorbehandeltem virologischem Versagen mit geboostertem Darunavir wurde keine Kreuzresistenz mit anderen HIV-PIs beobachtet.

Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Substitution waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin.

Die Mutationen K65R und K70E führen zu reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Didanosin, Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir, vermindern aber nicht die Empfindlichkeit gegenüber Zidovudin.

Klinische Daten

Der Nachweis der Wirksamkeit von Symtuza einmal täglich bei HIV-1-infizierten Patienten basiert auf der etablierten Wirksamkeit der Bestandteile (siehe die Fachinformationen für Darunavir, Darunavir/Cobicistat und Emtricitabin/Tenofoviralafenamid für weitere Einzelheiten). Unterstützt wird dieser Nachweis durch die Analyse der 24-Wochen- und 48-Wochen-Daten aus der randomisierten, doppelblinden, vergleichenden Studie der Phase II, GS-US-299-0102, in der Darunavir (800 mg) und Cobicistat zusammen mit Emtricitabin und Tenofoviralafenamid (10 mg) als Fixdosiskombinationstablette (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid) gegeben wurde.

In Studie GS-US-299-0102 wurden nicht vorbehandelte Patienten entweder in eine Gruppe mit Symtuza (N = 103) oder mit Cobicistat-geboostertem Darunavir (als Einzelwirkstoffe) plus Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat in Fixdosiskombination (N = 50) einmal täglich randomisiert. Für diese Studie geeignete HIV-1-infizierte Patienten hatten Plasma-HIV-1-RNA-Werte von  $\geq 5.000$  Kopien/ml und eine CD4+-Zellzahl von  $> 50$  Zellen/ $\mu$ l beim Screening. Ein virologisches Ansprechen war definiert als eine bestätigte HIV-1-RNA-Viruslast von  $< 50$  Kopien/ml.

Die 153 Patienten hatten insgesamt ein Alter im Median von 33 Jahren (Bereich: 18–68), 92,8 % waren männlich, 60,1 % Weiße, 34,6 % Schwarze, 2 % Asiaten und 1,3 % mit hawaiianischem/pazifischem Inselhintergrund. Die mittlere Baseline-Plasma-HIV-1-RNA bzw. die mediane Baseline-CD4+-Zellzahl betrug 4,68  $\log_{10}$ -Kopien/ml (SD = 0,515) bzw.  $384 \times 10^6$  Zellen/l (Bereich  $7-1.463 \times 10^6$  Zellen/l).

Tabelle 2 zeigt die Daten zur Wirksamkeit der 24- und 48-Wochen-Analysen der Studie GS-US-299-0102.

**Tabelle 2: Virologische Ergebnisse der Studie GS-US-299-0102 in Woche 24 und 48<sup>a</sup>**

	Woche 24		Woche 48	
	D/C/F/TAF (N = 103)	D+C+F/TDF (N = 50)	D/C/F/TAF (N = 103)	D+C+F/TDF (N = 50)
<b>Virologisches Ansprechen (Snapshot-Analyse) % (N)</b>				
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml<sup>b</sup></b>	75 % (77)	74 % (37)	77 % (79)	84 % (42)
<i>Behandlungsunterschied (95 % KI)<sup>c</sup></i>	3,3% (-11,4 % bis 18,1 %)		-6,2 % (-19,9 % bis 7,4 %)	
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml-PP<sup>d</sup></b>	85 % (77)	79 % (37)	93 % (79)	91 % (42)
<i>Behandlungsunterschied (95 % KI)<sup>c</sup></i>	8,3 % (-5,3 % bis 22 %)		2,4 % (-8,8 % bis 13,7 %)	

	Woche 24		Woche 48	
	D/C/F/TAF (N = 103)	D+C+F/TDF (N = 50)	D/C/F/TAF (N = 103)	D+C+F/TDF (N = 50)
<b>Virologisches Versagen</b>	20 % (21)	24 % (12)	16 % (16)	12 % (6)
HIV-1-RNA $\geq$ 50 Kopien/ml	14 % (14)	22 % (11)	7 % (7)	8 % (4)
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und zuletzt verfügbare Messung HIV-1-RNA $\geq$ 50 Kopien/ml <sup>e</sup>	7 % (7)	2 % (1)	9 % (9)	4 % (2)
<b>Keine virologischen Daten</b>	5 % (5)	2 % (1)	8 % (8)	4 % (2)
Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgesetzt oder Tod <sup>f</sup>	1 % (1)	0	1 % (1)	2 % (1)
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und zuletzt verfügbare Messung HIV-1-RNA $<$ 50 Kopien/ml <sup>e</sup>	4 % (4)	2 % (1)	7 % (7)	2 % (1)
<b>Mittlere Veränderung der CD4+-Zellzahl gegenüber Baseline</b>	186	139	231	212

D/C/F/TAF = Fixdosiskombination von Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid

D+C+F/TDF = Cobicistat-geboostertes Darunavir plus Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat in Fixdosiskombination

<sup>a</sup> Das Woche-24-Zeitfenster reichte von Tag 140 bis Tag 195 (einschließlich); das Woche-48-Zeitfenster reichte von Tag 294 bis Tag 377 (einschließlich).

<sup>b</sup> Das primäre Analyse-Set für die Wirksamkeitsanalyse war das Vollanalyse-Set, das alle Teilnehmer umfasste, die (1) in die Studie randomisiert wurden und (2)  $\geq$  1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

<sup>c</sup> Behandlungsdifferenz (D/C/F/TAF gegenüber D+C+F/TDF) und 95 % KI basierend auf Baseline-HIV-1-RNA und nach ethnischer Abstammung stratifiziert und angepasst nach Mantel-Haenszel-Anteilen.

<sup>d</sup> Das Per-Protokoll (PP)-Analyse-Set wurde als alle Teilnehmer definiert, die (1) in die Studie randomisiert wurden, (2)  $\geq$  1 Dosis der Studienmedikation erhielten und (3) keinen größeren Protokollverstoß aufwiesen (wie z. B. eine Adhärenzrate für die Studienmedikation bis zum Besuchstermin in Woche 48 unter dem 2,5-Perzentil, oder die aus anderen Gründen als fehlender Wirksamkeit ohne Daten aus Woche 48 die Studie beendeten).

<sup>e</sup> Umfasste Patienten, die aus anderen Gründen als einem unerwünschten Ereignis, Tod, fehlender Wirksamkeit oder Verlust der Wirksamkeit die Studie beendeten (z. B. Einwilligung zurückgezogen, Loss-to-Follow-Up).

<sup>f</sup> Umfasste Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod zu einem Zeitpunkt ab Tag 1 bis zum Ende des Zeitintervalls die Studie beendeten, wenn dies zu keinen virologischen Daten während der Behandlung innerhalb des spezifizierten Zeitintervalls führte.

### 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 log<sub>10</sub> gegenüber Baseline definiert.

**Tabelle 3: 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 <sup>a</sup>	83,3 % (10)
Prozentuale Veränderung der CD4+-Zellzahl im Median gegenüber Baseline	14

Mittlere Veränderung der CD4+-Zellzahl gegenüber Baseline <sup>b</sup>	221
≥ 1,0 log <sub>10</sub> -Abnahme der Viruslast im Plasma gegenüber Baseline	100 %

<sup>a</sup> Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus.

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

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 log<sub>10</sub> Kopien/ml, die CD4+-Zellzahl im Median bei 456 Zellen/mm<sup>3</sup> (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/mm<sup>3</sup>. Bis Woche 48 wurde keine Entwicklung von Resistenzen gegenüber E/C/F/TAF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) festgestellt.

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/Tenofoviralfenamid 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 Tenofoviralfenamid 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<sub>max</sub> im Nüchternzustand 1,26-fach höher, während die AUC ohne Mahlzeit und mit Mahlzeit vergleichbar waren. Für Tenofoviralfenamid war die C<sub>max</sub> im Nüchternzustand 1,82-fach höher, während die AUC ohne Mahlzeit 20 % niedriger war als mit einer Mahlzeit. Symtuza-Tabletten sollten mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Art der Mahlzeit hat keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Symtuza.

## Verteilung

### *Darunavir*

Darunavir wird zu ca. 95 % an Plasmaprotein gebunden. Darunavir bindet primär an das  $\alpha_1$ -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 Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut beträgt ca. 2.

### *Emtricitabin*

Die Bindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich von 0,02–200  $\mu$ g/ml *in vitro* konzentrationsunabhängig bei  $< 4$  %. Mit Erreichen des Spitzenplasmaspiegels betrug das mittlere Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen 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  $\mu$ g/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  $^{14}$ C-Darunavir zeigte, dass die im Plasma vorliegende 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  $^{14}$ C-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 [ $^{14}$ C]-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 Tenofoviralafenamid intrazellulär zu Tenofovir (Hauptmetabolit) hydrolysiert, welches zum aktiven Metaboliten Tenofovirdiphosphat phosphoryliert wird.

*In vitro* wird Tenofoviralafenamid nicht durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 metabolisiert. Tenofoviralafenamid wird geringfügig durch CYP3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Sondengabe des mäßig starken CYP3A-Induktors Efavirenz veränderte sich die Tenofoviralafenamid-Exposition nicht signifikant. Nach Anwendung von Tenofoviralafenamid zeigte die [<sup>14</sup>C]-Radioaktivität im Plasma ein zeitabhängiges Profil mit Tenofoviralafenamid 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 <sup>14</sup>C-Darunavir mit Ritonavir waren im Stuhl ca. 79,5 % und im Urin ca. 13,9 % der angewendeten <sup>14</sup>C-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-Halbwertszeit von Darunavir nach Einnahme von Symtuza liegt im Median bei 5,5 Stunden.

#### *Cobicistat*

Nach oraler Anwendung von <sup>14</sup>C-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.

#### *Tenofoviralafenamid*

Tenofoviralafenamid wird hauptsächlich nach Verstoffwechslung zu Tenofovir eliminiert. Die terminale Eliminations-Halbwertszeit von Tenofoviralafenamid betrug im Median 0,3 Stunden bei gleichzeitiger Anwendung mit 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 Tenofoviralafenamid ist ein Nebenabbaupfad, bei dem < 1 % der Dosis mit dem Urin ausgeschieden werden. Der pharmakologisch aktive Metabolit, Tenofovirdiphosphat, 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 Tenofoviralafenamid 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 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  $\geq$  65 Jahre) (siehe Abschnitt 4.4).

In dem Altersbereich von  $\leq$  65 Jahre wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Alters für Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid 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 Tenofoviralfenamid 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  $^{14}\text{C}$ -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<sub>CG</sub> 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<sub>CG</sub> 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<sub>CG</sub> < 30 ml/min) (33,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (11,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ).

#### *Tenofoviralfenamid*

Zwischen gesunden Studienteilnehmern und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR<sub>CG</sub> > 15 aber < 30 ml/min) wurden in Studien zu Tenofoviralfenamid keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid oder Tenofovir festgestellt. Pharmakokinetische Daten zu Tenofoviralfenamid bei Patienten mit einer eGFR<sub>CG</sub> < 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.

#### *Tenofoviralfenamid*

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 Tenofoviralfenamid 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 Tenofoviralfenamid zu beurteilen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### **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 Tenofoviridisoproxil, beschränkten sich die Karzinogenitätsstudien 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 4000

Poly(vinylalkohol) – teilhydrolysiert

Talkum



Titandioxid  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 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.

## **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).

Die Packungsgröße ist eine Flasche mit 30 Tabletten.

## **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

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

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, (DER) DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

UMKARTON

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten  
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1225/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

symtuza

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten  
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1225/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten** Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

#### **Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Symtuza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Symtuza beachten?
3. Wie ist Symtuza einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Symtuza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Symtuza und wofür wird es angewendet?**

Symtuza ist ein antiretrovirales Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus 1 (HIV-1). Es wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg angewendet. Symtuza enthält vier Wirkstoffe:

- Darunavir, ein HIV-Arzneimittel aus der Gruppe der so genannten Proteasehemmer
- Cobicistat, ein Wirkverstärker („Booster“) von Darunavir
- Emtricitabin, ein HIV-Arzneimittel aus der Gruppe der so genannten Nukleosidalen Reverse-Transkriptaseinhibitoren
- Tenofoviralfenamid, ein HIV-Arzneimittel aus der Gruppe der so genannten Nukleotidalen Reverse-Transkriptaseinhibitoren

Symtuza vermindert HIV-1 in Ihrem Körper und stärkt so Ihr Immunsystem (die natürlichen Abwehrkräfte Ihres Körpers) und vermindert das Risiko von Erkrankungen, die mit einer HIV-Infektion zusammenhängen, aber Symtuza bewirkt keine Heilung einer HIV-Infektion.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Symtuza beachten?

### Symtuza darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovirafenamid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie **schwere Leberprobleme** haben. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie schwer Ihre Lebererkrankung ist. Einige zusätzliche Untersuchungen könnten notwendig sein.

### Nehmen Sie Symtuza nicht zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel ein

Falls Sie eines oder mehrere dieser Arzneimittel einnehmen, erkundigen Sie sich bei Ihrem Arzt nach einer Umstellung auf ein anderes Arzneimittel.

Arzneimittel	Zweck des Arzneimittels
<i>Alfuzosin</i>	zur Behandlung einer vergrößerten Prostata
<i>Amiodaron, Dronedaron, Chinidin oder Ranolazin</i>	zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen (z.B. Herzrhythmusstörungen)
<i>Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin</i>	zur Vorbeugung von Krampfanfällen
<i>Colchicin</i> (wenn Sie Nieren-/Leberprobleme haben)	zur Behandlung von Gicht
<i>Das Kombinationsarzneimittel Lopinavir/Ritonavir</i>	HIV-Arzneimittel
<i>Rifampicin</i>	zur Behandlung einiger Infektionen wie z.B. Tuberkulose
<i>Pimozid, Lurasidon, Quetiapin oder Sertindol</i>	zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen
<i>Mutterkornalkaloide</i> wie z.B. <i>Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin</i> und <i>Methylethergometrin</i>	zur Behandlung von Migränekopfschmerzen
<i>Johanniskraut (Hypericum perforatum)</i>	ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von depressiven Verstimmungen
<i>Lovastatin</i> oder <i>Simvastatin</i>	zur Senkung der Cholesterinwerte
<i>Triazolam</i> oder <i>Midazolam</i> (durch den Mund eingenommen)	eingesetzt, um Ihnen zum Schlafen zu verhelfen und/oder Ängste zu nehmen
<i>Sildenafil</i>	zur Behandlung einer Erkrankung von Herz und Lunge, die pulmonare arterielle Hypertension genannt wird. Es gibt andere Anwendungen von Sildenafil. Beachten Sie bitte den Abschnitt ‚Einnahme von Symtuza zusammen mit anderen Arzneimitteln‘.
<i>Avanafil</i>	zur Behandlung der erektilen Dysfunktion
<i>Ticagrelor</i>	hilft bei der Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte, damit das Blut nicht verklumpt

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Symtuza einnehmen.

Obwohl das Risiko einer Übertragung durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert wird, können Sie dennoch weiterhin HIV übertragen, wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind, damit Sie keine anderen Personen infizieren.

Bei Personen, die Symtuza einnehmen, können weiterhin Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion zusammenhängende Erkrankungen auftreten. Sie müssen regelmäßigen Kontakt zu Ihrem Arzt halten.

Bei Personen, die Symtuza einnehmen, kann ein Hautausschlag auftreten. In seltenen Fällen kann der Ausschlag schwerwiegend oder möglicherweise lebensbedrohend werden. Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen ein Ausschlag auftritt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Symtuza einnehmen. Teilen Sie es Ihrem Arzt sofort mit, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft.

- Wenn Sie schon einmal **Probleme mit Ihrer Leber**, einschließlich einer Infektion mit Hepatitis B oder C, hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie Symtuza einnehmen können.
- Bei einer **Hepatitis-B-Infektion** können sich Ihre Leberprobleme nach Beendigung der Einnahme von Symtuza verschlimmern. Es ist wichtig, die Einnahme von Symtuza nicht zu beenden, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.
- Wenn Sie schon einmal **Probleme mit Ihren Nieren** hatten. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Symtuza das richtige Arzneimittel für Sie ist.
- Wenn Sie **Diabetes** haben. Symtuza kann den Blutzuckerspiegel erhöhen.
- Wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** (z.B. geschwollene Lymphknoten und Fieber) bemerken. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion, die ungewöhnlichen Infektionen aufgrund eines geschwächten Immunsystems (opportunistische Infektion) hatten, können kurz nach Beginn Ihrer HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von solchen früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher vorgelegen haben.
- Wenn Sie Symptome, wie z.B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, sprechen Sie bitte unverzüglich mit Ihrem Arzt. Zusätzlich zu den opportunistischen Infektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auf Grund der verbesserten Immunantwort des Körpers auch **Autoimmunerkrankungen** auftreten (das Immunsystem greift gesundes Körpergewebe an). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.
- Wenn Sie **Bluter** sind. Symtuza kann das Risiko von Blutungen erhöhen.
- Wenn Sie **allergisch gegen Sulfonamide** sind (die z.B. zur Behandlung von bestimmten Infektionen angewendet werden).
- Wenn Sie **Probleme mit den Muskeln oder Knochen** bekommen. Einige Patienten, die HIV-Arzneimittel einnehmen, können die Knochenkrankheit Osteonekrose (Knochenschäden durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) entwickeln. Dies ist eher der Fall bei einer langandauernden HIV-Behandlung, einer schwerwiegenden Schädigung des Immunsystems, Übergewicht, dem Trinken von Alkohol oder der Anwendung von Arzneimitteln namens Corticosteroide. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, Schmerzen (insbesondere von Hüfte, Knie und Schulter) und Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.

### **Ältere Patienten**

Symtuza ist nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter angewendet worden. Bitte besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie Symtuza anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

### **Kinder und Jugendliche**

**Symtuza soll nicht bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 40 kg angewendet werden, da es nicht bei Kindern unter 12 Jahren untersucht wurde.**

### **Einnahme von Symtuza zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben.

Es gibt einige Arzneimittel, die **Sie nicht zusammen** mit Symtuza anwenden dürfen. Diese sind vorne unter der Überschrift „Nehmen Sie Symtuza nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein“ aufgeführt.

Symtuza darf nicht zusammen mit einem anderen antiviralen Arzneimittel, das einen Wirkverstärker enthält oder einem anderen antiviralen Arzneimittel, das einen Wirkverstärker benötigt, eingenommen werden. In einigen Fällen muss vielleicht die Dosierung von anderen Arzneimitteln geändert werden. Informieren Sie deshalb immer Ihren Arzt, wenn Sie andere HIV-Arzneimittel einnehmen und befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes, welche Arzneimittel miteinander kombiniert werden können.

Sie sollten Symtuza außerdem nicht zusammen mit Arzneimitteln, die Tenofoviridisoproxil (als Fumarat, Phosphat oder Succinat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten oder Arzneimitteln, deren Wirkung mit Ritonavir oder Cobicistat verstärkt werden muss, einnehmen.

Die Wirkung von Symtuza kann sich vermindern, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes anwenden:

- *Bosentan* (zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Dexamethason* (als Injektion) (Corticosteroid)
- *Boceprevir, Telaprevir* (zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion)
- *Rifapentin, Rifabutin* (zur Behandlung bakterieller Infektionen)
- *Oxcarbazepin* (zur Vorbeugung von Krampfanfällen).

Die Wirkung anderer Arzneimittel kann durch die Einnahme von Symtuza beeinflusst werden. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes anwenden:

- *Amlodipin, Diltiazem, Disopyramid, Felodipin, Flecainid, Mexiletin, Nicardipin, Nifedipin, Propafenon, Lidocain, Verapamil* (gegen Herzerkrankungen), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel zunehmen können.
- *Bosentan* (zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Apixaban, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung), da sich ihre therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen ändern können.
- Hormonelle Verhütungsmittel auf *Estrogenbasis* und Hormonersatztherapie. Symtuza könnte deren Wirksamkeit herabsetzen. Zur Empfängnisverhütung werden nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen.
- *Budesonid, Fluticason* (zur Behandlung von Asthma). Die Anwendung sollte nur nach medizinischer Beurteilung sowie unter einer engmaschigen Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen der Corticosteroide durch Ihren Arzt erfolgen.
- *Buprenorphin/Naloxon, Methadon* (Arzneimittel zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit)
- *Salmeterol* (Arzneimittel zur Behandlung von Asthma)
- *Artemether/Lumefantrin* (ein Kombinationsarzneimittel zur Behandlung der Malaria)
- *Dasatinib, Nilotinib, Vinblastin, Vincristin* (Arzneimittel zur Behandlung von Krebs)
- *Prednison* (Corticosteroid)
- *Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil* (Arzneimittel gegen Erektionsstörungen oder zur Behandlung einer Erkrankung von Herz und Lunge, die pulmonale arterielle Hypertonie genannt wird)
- *Simeprevir, Boceprevir, Telaprevir* (zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion)
- *Fentanyl, Oxycodon, Tramadol* (zur Behandlung von Schmerzen).

Die Dosierung anderer Arzneimittel muss gegebenenfalls geändert werden, da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel oder von Symtuza durch die Kombination beeinflusst werden können.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes anwenden:

- *Alfentanil* (injizierbares, starkes und kurz wirkendes Schmerzmittel, das bei Operationen angewendet wird)
- *Carvedilol, Metoprolol, Timolol* (gegen Herzerkrankungen)
- *Warfarin* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung), da sich dessen therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen ändern können; es kann sein, dass Ihr Arzt Ihr Blut untersuchen muss.
- *Digoxin* (zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen)

- *Clarithromycin* (Antibiotikum)
- *Clotrimazol, Fluconazol, Isavuconazol, Itraconazol, Posaconazol* (zur Behandlung von Pilzinfektionen). *Voriconazol* sollte nur nach medizinischer Bewertung eingenommen werden.
- *Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin* (zur Senkung des Cholesterinspiegels). Das Risiko für Muskelschäden könnte zunehmen. Ihr Arzt wird beurteilen, welche Cholesterin-senkende Therapie in Ihrer besonderen Situation am besten ist.
- *Rifabutin* (gegen bakterielle Infektionen)
- *Tadalafil, Sildenafil, Vardenafil* (gegen Erektionsstörungen oder hohen Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon* (zur Behandlung von Depression und Angst)
- *Perphenazin, Risperidon, Thioridazin* (Arzneimittel zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen)
- *Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus* (zur Unterdrückung Ihres Immunsystems), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel verstärkt werden könnten. Ihr Arzt wird vielleicht einige zusätzliche Untersuchungen durchführen.
- *Colchicin* (zur Behandlung der Gicht). Wenn Sie Nieren- oder Leberprobleme haben, siehe Abschnitt ‚Nehmen Sie Symtuza nicht zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel ein‘.
- *Bupiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Zolpidem, Midazolam*, das injiziert wird (zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder Angst)
- *Metformin* (zur Behandlung von Typ-2-Diabetes)

Dies ist **keine** vollständige Liste von Arzneimitteln. Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker **alle** Arzneimittel mit, die Sie einnehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder nicht stillen, weil die Möglichkeit besteht, dass das Kind sich über die Muttermilch mit HIV infiziert und weil das Arzneimittel Auswirkungen auf das Kind haben kann.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Symtuza kann zu Schwindelgefühl führen. Sie dürfen keine Maschinen bedienen oder sich an das Steuer eines Fahrzeugs setzen, wenn Sie sich nach der Einnahme von Symtuza schwindlig fühlen.

## **3. Wie ist Symtuza einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren oder älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg beträgt** eine Tablette täglich zusammen mit einer Mahlzeit.

Sie müssen Symtuza jeden Tag und immer **mit einer Mahlzeit einnehmen**. Sie müssen eine Mahlzeit oder einen Snack innerhalb von 30 Minuten, bevor Sie Symtuza einnehmen, zu sich nehmen. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig.

- Die Tablette sollte nicht zerbrochen, sondern im Ganzen geschluckt werden. Die Tablette kann mit einem Getränk wie z.B. Wasser, Milch oder einem nahrhaften Getränk eingenommen werden. Nehmen Sie Symtuza jeden Tag zur ungefähr gleichen Uhrzeit ein.

## Öffnen des kindergesicherten Verschlusses



Die Plastikflasche hat einen kindergesicherten Verschluss, der wie folgt zu öffnen ist:

- Drücken Sie den Plastik-Schraubverschluss nach unten und drehen Sie ihn dabei entgegen dem Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie den geöffneten Schraubverschluss ab.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Symtuza eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder die nächste Notaufnahme zur Beratung. Nehmen Sie die Tablettenflasche mit, damit Sie zeigen können, was Sie eingenommen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Symtuza vergessen haben**

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Symtuza auslassen.

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, und

- **wenn Sie dies innerhalb von 12 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Symtuza bemerken, müssen Sie die Tablette sofort mit einer Mahlzeit einnehmen. Die folgende Dosis nehmen Sie dann wie gewohnt zum üblichen Zeitpunkt ein.
- **wenn Sie dies erst 12 Stunden oder später** nach der gewohnten Einnahmezeit von Symtuza bemerken, holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach und nehmen die nächste Dosis zur gewohnten Zeit mit einer Mahlzeit. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Beenden Sie die Einnahme von Symtuza nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen**

Durch HIV-Arzneimittel können Sie sich besser fühlen. Brechen Sie die Behandlung mit Symtuza nicht ab, auch wenn Sie sich schon besser fühlen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

**Wenn Ihr Vorrat an Symtuza zu Ende geht**, holen Sie sich bitte rechtzeitig Nachschub von Ihrem Arzt oder Apotheker. Dies ist äußerst wichtig, da sich das Virus schon vermehren kann, wenn das Arzneimittel auch nur für kurze Zeit abgesetzt wird, und die Erkrankung danach möglicherweise schwerer zu behandeln ist.

**Wenn Sie sowohl mit HIV als auch mit Hepatitis B infiziert sind**, ist es sehr wichtig, dass Sie die Einnahme von Symtuza nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen. Möglicherweise müssen Sie noch mehrere Monate nach Behandlungsende Bluttests durchführen lassen. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose kann eine Beendigung der Behandlung mit Symtuza zu einer Verschlimmerung der Hepatitis führen, die lebensbedrohlich sein kann.

**Teilen Sie Ihrem Arzt bitte unverzüglich** alle neuen oder ungewöhnlichen Symptome mit, die Ihnen nach dem Abbrechen der Behandlung auffallen, vor allem Symptome, die Sie mit Ihrer Hepatitis-B-Infektion in Zusammenhang bringen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen entwickeln.**

Es wurde über Leberprobleme berichtet, die gelegentlich schwer sein können. Vor Beginn der Behandlung mit Symtuza sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen. Wenn Sie eine chronische Hepatitis-B- oder -C-Infektion haben, sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen häufiger durchführen, da für Sie ein größeres Risiko für die Entwicklung von Leberproblemen besteht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Anzeichen und Symptome von Leberproblemen. Diese können einschließen:



Gelbfärbung Ihrer Haut oder des weißen Teils Ihrer Augen, dunkler (wie Tee gefärbter) Urin, heller Stuhl (Stuhlgang), Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust oder Schmerzen, Ziehen oder Schmerzen und Beschwerden an der rechten Seite unterhalb Ihrer Rippen.

Hautausschlag kann bei mehr als 1 von 10 Patienten, die Symtuza erhalten, auftreten. Obwohl die meisten Ausschläge leicht sind und bei Fortsetzung der Behandlung nach einer gewissen Zeit wieder verschwinden, kann ein Hautausschlag manchmal auch schwer oder möglicherweise lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt sprechen, wenn sich ein Ausschlag entwickelt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Symptome zu behandeln sind oder ob Symtuza abgesetzt werden muss.

Andere schwere Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 10 Patienten beobachtet wurden, waren Diabetes, ein Anstieg der Blutfettwerte und Symptome einer Infektion. Eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) wurde bei bis zu 1 von 100 Patienten berichtet.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Durchfall, Übelkeit
- Müdigkeit
- Hautausschlag

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- allergische Reaktion wie Nesselsucht (Urtikaria), Juckreiz, starke Schwellung der Haut und anderen Gewebes (am häufigsten der Lippen oder Augen)
- verminderter Appetit (Anorexie)
- anomale Träume
- Erbrechen, Schmerzen oder Anschwellen des Bauches, Verdauungsstörung, Blähungen
- anomale Ergebnisse von Bluttests, beispielsweise bei einigen Bauchspeicheldrüsen- oder Nierenuntersuchungen. Ihr Arzt erklärt Ihnen diese.
- Schwindelgefühl
- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe oder -schwäche
- Schwächegefühl

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Anzeichen wie bei einer Infektion oder Autoimmunerkrankung (Immunrekonstitutionssyndrom)
- Vergrößerung der Brüste
- Osteonekrose (Knochenschäden durch mangelnde Blutversorgung des Knochens)
- niedrige Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie)

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- eine Reaktion, die DRESS genannt wird (schwerer Ausschlag, der von Fieber, Müdigkeit, Schwellung des Gesichts oder der Lymphknoten, Anstieg der Eosinophilen [bestimmte weiße Blutkörperchen], Auswirkungen auf die Leber, Niere oder Lunge begleitet sein kann).

Manche Nebenwirkungen sind typisch für HIV-Arzneimittel, die zur selben Familie gehören wie Symtuza. Dies sind:

- erhöhter Blutzucker und Verschlechterung eines Diabetes
- Muskelschmerzen, Druckempfindlichkeit des Muskels oder Muskelschwäche. In seltenen Fällen waren diese Muskelbeschwerden schwerwiegend.
- Immunrekonstitutionssyndrom. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und opportunistischen Infektionen (ungewöhnliche Infektionen wegen eines geschwächten Immunsystems) in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn einer HIV-Behandlung, z. B. mit Symtuza, Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von solchen früheren Infektionen herrühren. Zusätzlich zu den opportunistischen Infektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes

Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

### **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.**

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem\\*](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Symtuza aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. **Die Flasche fest verschlossen halten.**

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Symtuza enthält**

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

### **Die sonstigen Bestandteile sind**

#### *Tablettenkern:*

Der Tablettenkern enthält Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose und hochdisperses Siliciumdioxid.

#### *Filmüberzug:*

Der Filmüberzug enthält Macrogol 4000, Poly(vinylalkohol) - teilhydrolysiert, Talkum, Titandioxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O.

### **Wie Symtuza aussieht und Inhalt der Packung**

Gelbe bis gelblich-braune kapselförmige Filmtablette mit Angabe „8121“ auf der einen Seite und „JG“ auf der anderen.

Symtuza ist in Flaschen mit 30 Tabletten erhältlich (mit einem Silicagel-Trockenmittel, das Sie in der Flasche lassen müssen, um die Tabletten zu schützen). Das Silicagel-Trockenmittel befindet sich in einem eigenen Beutel oder Behälter und darf nicht eingenommen werden.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel.: +420 227 012 227

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955 955

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Graaf Engelbertlaan 75  
NL-4837 DS Breda  
Tel: +31 76 711 1111

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićeve 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hłżecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

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