

Symtuza

▼ M R F

Janssen

Filmdragerad tablett 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg
(Gul till gulaktigt brun kapselformad tablett, präglad med "8121"
på ena sidan och "JG" på den andra sidan)

Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande
medel mot HIV infektioner, kombinationer

Aktiva substanser:

Darunavir

Emtricitabin

Kobicistat

Tenofoviralafenamid

ATC-kod:

J05AR22

Läkemedel från Janssen omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 05/2019.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att

rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

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

Genotypisk bestämning ska vara vägledande för användningen av Symtuza (se Dosering, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges under Innehåll.

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

Samtidig administrering av följande läkemedel på grund av risken för utebliven terapeutisk effekt (se Interaktioner):

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

Samtidig administrering av följande läkemedel på grund av risken för allvarliga och/eller livshotande biverkningar (se Interaktioner):

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

- kolkicin, då det används hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se Interaktioner).
- rifampicin
- ergotderivat (t.ex. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergonovin)
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- pimoqid, kvetiapin, sertindol, lurasidon (se Interaktioner)
- triazolam, midazolam givet oralt (med försiktighet vid parenteralt administrerat midazolam, se Interaktioner)
- sildenafil - då det används för behandling av pulmonell arteriell hypertoni, avanafil, simvastatin, lovastatin och lomitapid (se Interaktioner)
- dabigatran, tikagrelor

Dosering

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

Dosering

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

ART-naiva patienter

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

ART-erfarna patienter

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

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

Råd om glömda doser

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

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

Symtuza har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och ska därför inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

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

Symtuza ska inte initieras hos patienter med $eGFR_{CG} < 30$ ml/min, eftersom det inte finns några tillgängliga data vad gäller användning av Symtuza i denna population (se Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Symtuza ska sättas ut hos patienter med $eGFR_{CG}$ som sjunker till under 30 ml/min under behandlingen (se Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Pediatrik population

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

Symtuza ska inte ges till barn under 3 år av säkerhetsmässiga skäl (se Varningar och försiktighet och Prekliniska uppgifter).

Graviditet och postpartum

Behandling med darunavir/kobicistat (två av komponenterna i Symtuza) under graviditet leder till låg exponering för darunavir (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). Därför ska

behandling med Symtuza inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med Symtuza ska byta till en alternativ behandling (se Varningar och försiktighet och Graviditet).

Administreringsätt

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

Varningar och försiktighet

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling (antiretroviral terapi, ART) har visats minska risken betydligt för sexuellt överförd smitta, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

ART-erfarna patienter

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

Graviditet

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

kvinnor som blir gravida under behandling med Symtuza ska byta till en alternativ behandling (se Dosering och Graviditet).

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

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

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

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

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

Symtuza ska inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil (t.ex. fumarat, fosfat eller succinat),

lamivudin eller adefovirdipivoxil som används vid behandling av HBV-infektion.

Mitokondriell dysfunktion

Nukleosid- och nukleotidanaloger har visats orsaka mitokondriell skada i varierande grad *in vitro* och *in vivo*. Mitokondriell dysfunktion har rapporterats hos HIV-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnatalet. De huvudsakliga biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats (hypertoni, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Alla barn som exponerats *in utero* för nukleosid- och nukleotidanaloger, även HIV-negativa barn, ska få en klinisk och laboriebaserad uppföljning samt en fullständig undersökning av eventuell mitokondriell dysfunktion om relevanta tecken och symtom finns. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral behandling hos gravida kvinnor för att förhindra överföring av HIV-infektion från mor till barn.

Äldre

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

Levertoxicitet

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

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

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

Njurtoxicitet

En potentiell risk för njurtoxicitet till följd av kronisk exponering för låga nivåer av tenofovir, som uppkommer vid dosering med tenofoviralafenamid, kan inte uteslutas (se Prekliniska uppgifter).

Nedsatt njurfunktion

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

Patienter med andra samtidiga sjukdomar

Nedsatt leverfunktion

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

Patienter med hemofili

Det har förekommit rapporter om ökad blödningsbenägenhet, inklusive spontana hudhematom och hemartros, hos patienter med hemofili typ A och B som behandlas med HIV-proteashämmare. Vissa patienter fick extra tillägg av faktor VIII. I mer än hälften av

de rapporterade fallen kunde behandlingen med HIV-proteashämmare fortsätta, eller återinupptas, om behandlingen hade upphört. Ett orsakssamband har föreslagits, även om verkningsmekanismen inte är klarlagd. Patienter med hemofili ska därför uppmärksammas på risken för ökad blödningsbenägenhet.

Kraftiga hudreaktioner

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

Allergi mot sulfonamid

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

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar

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

Osteonekros

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

Immunreaktiveringssyndrom

Immunreaktiveringssyndrom har rapporterats hos HIV-infekterade patienter som behandlas med CART. Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättandet av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppkomma och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är retinit orsakad av cytomegalovirus, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*). Alla inflammatoriska

symtom ska utvärderas och behandling sättas in vid behov. Dessutom har reaktivering av herpes simplex och herpes zoster observerats i kliniska studier med darunavir som samtidigt administrerats med en låg dos ritonavir.

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

Opportunistiska infektioner

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

Läkemedelsinteraktioner

Samtidig administrering av andra läkemedel

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

Pediatriisk population

Symtuza ska inte ges till barn under 3 år (se Dosering och Prekliniska uppgifter).

Interaktioner

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

Darunavir och kobicistat

Darunavir är en hämmare av CYP3A, en svag hämmare av CYP2D6 och en hämmare av P-gp. Kobicistat är en mekanismbaserad hämmare av CYP3A och en svag CYP2D6-hämmare. Kobicistat hämmar transportörerna p-glykoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 och OATP1B3. Samtidig administrering av kobicistat med läkemedel som är substrat för dessa transportörer kan leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel. Kobicistat förväntas inte hämma CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19. Kobicistat förväntas inte inducera CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 eller P-gp (MDR1).

Samtidig administrering av Symtuza och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A kan leda till ökad systemexponering för sådana läkemedel, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar. Symtuza får således inte kombineras med läkemedel som är mycket beroende

av CYP3A för clearance, och för vilka en ökad systemexponering förknippas med allvarliga och/eller livshotande händelser (snävt terapeutiskt index) (se Kontraindikationer eller tabellen nedan).

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

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

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

Emtricitabin

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

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

Tenofoviralafenamid

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

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

Interaktionstabell

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

Interaktionsstudier av substanserna från Symtuza har endast utförts på vuxna.

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

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

Tabell 1: Interaktioner mellan de enskilda komponenterna i Symtuza och andra läkemedel

INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL		
Läkemedel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering

ALFA-ADRENORECEPTORANTAGONISTER

Alfuzozin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av alfuzosin. (CYP3A4-hämning)	Samtidig administrering av Symtuza med alfuzosin är kontraindicerad (se Kontraindikationer).
-----------	---	--

ANESTETIKA

Alfentanil	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av alfentanil.	Samtidig användning av Symtuza kan kräva en lägre dos av alfentanil och kräver övervakning på grund av riskerna för långvarig eller fördröjd andningsdepression.
------------	--	--

ANTACIDA

Aluminium-/magnesiumhydroxid Kalciumkarbonat	Ingen mekanismrelaterad interaktion förväntas baserat på teoretiska överväganden.	Symtuza och antacida kan användas samtidigt utan dosjusteringar.
---	---	--

MEDEL MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA

Disopyramid Flekainid Mexiletin Propafenon Lidokain (systemiskt) Amiodaron Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa antiarytmika. (CYP3A-hämmning)	Försiktighet krävs och om möjligt övervakning av terapeutisk koncentration för dessa antiarytmika vid samtidig administrering med Symtuza. Samtidig administrering av amiodaron, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin och Symtuza är kontraindicerad (se Kontraindikationer).
---	---	--

Digoxin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av digoxin. (P-glykoprotein-hämning)	Det rekommenderas att lägsta möjliga dos av digoxin ska ges initialt till patienter som står på Symtuza. Digoxindosen ska titreras försiktigt för att erhålla den önskade kliniska effekten samtidigt som patientens totala kliniska tillstånd bedöms.
---------	--	--

ANTIBIOTIKA

Klaritromycin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas klaritromycin öka plasmakoncentrationerna av klaritromycin	Försiktighet ska iakttas när klaritromycin kombineras med Symtuza. För patienter med nedsatt njurfunktion ska produktresumén för klaritromycin konsulteras för rekommenderad dos.
---------------	---	--

	<p>ationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-hämning)</p> <p>Koncentrationerna av klaritromycin kan öka vid samtidig administrering med DRV/COBI. (CYP3A-hämning)</p>	
--	---	--

ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL

<p>Apixaban Edoxaban Rivaroxaban</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden kan samtidig administrering av DRV/COBI med dessa antikoagulantia öka koncentrationerna av antikoagulantiat</p>	<p>Samtidig administrering av Symtuza med dessa antikoagulantia rekommenderas inte.</p>
--	---	---

	, vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. (Hämning av CYP3A och/eller P-glykoprotein).	
Dabigatran Tikagrelor	Baserat på teoretiska överväganden kan samtidig administrering av DRV/COBI med dabigatran eller tikagrelor öka koncentrationerna av antikoagulantia. (Hämning av CYP3A och/eller P-glykoprotein).	Samtidig administrering av Symtuza med dabigatran eller tikagrelor är kontraindicerad (se Kontraindikationer). Användning av andra trombo-cytaggregationshämmare medel som inte påverkas av CYP-hämning eller -induktion (t.ex. prasugrel) rekommenderas.
Warfarin	Baserat på teoretiska överväganden kan DRV/COBI förändra plasmakoncentrationerna av warfarin.	Det rekommenderas att INR (international normalised ratio) kontrolleras när warfarin administreras samtidigt med Symtuza.
ANTIEPILEPTIKA		

<p>Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin Oxkarbazepin</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas dessa antiepileptika minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat och/eller tenofoviralfenamid. (CYP3A- och/eller P-gp-induktion)</p>	<p>Samtidig administrering av Symtuza och dessa antiepileptika är kontraindicerad (se Kontraindikationer). Samtidig administrering av Symtuza med oxkarbazepin rekommenderas inte. Alternativa antiepileptika bör övervägas.</p>
<p>Klonazepam</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas Symtuza öka koncentrationerna av klonazepam. (hämning av CYP3A)</p>	<p>Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av Symtuza med klonazepam.</p>
<p>ANTIDEPRESSIVA</p>		
<p>Naturläkemedel Johannesört</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden</p>	

	förväntas johannesört minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat och/eller tenofoviralfenamid. (CYP3A- och/eller P-gp-induktion)	Samtidig administrering av Johannesört och Symtuza är kontraindicerad (se Kontraindikationer).
Paroxetin Sertralin Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa antidepressiva. (hämning av CYP2D6 och/eller CYP3A) Tidigare data med darunavir förstärkt med ritonavir visade dock en	Om dessa antidepressiva ska användas med Symtuza rekommenderas klinisk övervakning och dosjustering av det antidepressiva preparatet kan behövas.

	<p>minskning av plasmakoncentrationerna av dessa antidepressiva (okänd mekanism); den senare kan vara specifik för ritonavir.</p> <p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa antidepressiva. (hämning av CYP2D6 och/eller CYP3A)</p>	
ANTIDIABETIKA		
Metformin	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av metmorfin.</p>	<p>Noggrann patientövervakning och dosjustering av metformin rekommenderas hos patienter som tar Symtuza.</p>

	(MATE1-hämmning)	
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ej studerat.	Samtidig administrering av domperidon med Symtuza är kontraindicerad.
ANTIMYKOTIKA		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas	Försiktighet bör iakttas och klinisk övervakning rekommenderas.
Isavukonazol Posakonazol Vorikonazol	DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa antimykotika och plasmakoncentrationerna av darunavir, kobicistat och/eller tenofoviralafenamid kan öka av antimykotika. (CYP3A- och/eller P-gp-hämning) Koncentrationerna av	Terapeutisk läkemedelsövervakning av vorikonazol, posakonazol eller itrakonazol rekommenderas. Om samtidig administrering är nödvändig ska den dagliga dosen av itrakonazol inte överstiga 200 mg. Vorikonazol ska inte kombineras med Symtuza om inte en bedömning av nytta/risk förhållandet motiverar användning av vorikonazol.

	vorikonazol kan öka eller minska vid samtidig administrering av DRV/COBI.	
LÄKEMEDEL MOT GIKT		
Kolkicin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av kolkicin. (Hämning av CYP3A och/eller P-glykoprotein)	En minskning av kolkicindosen eller ett avbrott av kolkicinbehandlingen rekommenderas hos patienter med normal njur- eller leverfunktion om behandling med Symtuza krävs. Kombinationen av kolkicin och Symtuza är kontraindicerad hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se Kontraindikationer).
ANTIMALARIAMEDEL		
Artemeter/Lumefantrin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av lumefantrin. (CYP3A-hämning)	Symtuza och artemeter/lumefantrin kan användas utan dosjusteringar, men på grund av den ökade lumefantrinexponeringen ska kombinationen användas med försiktighet.
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin		

	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas rifampicin minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat och/eller tenofoviralafenamid. (CYP3A- och/eller P-gp-induktion)</p>	<p>Kombinationen rifampicin och Symtuza är kontraindicerad (se Kontraindikationer).</p>
<p>Rifabutin Rifapentin</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas dessa antimykobakteriella medel minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat</p>	<p>Samtidig administrering av Symtuza med rifabutin och rifapentin rekommenderas inte. Om kombinationen är nödvändig är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg 3 gånger i veckan på bestämda dagar (t.ex. måndag, onsdag, fredag). Ökad övervakning av rifabutinrelaterade biverkningar som neutropeni och uveit är befogad på grund av en förväntad ökning av exponering för rifabutin. Ytterligare</p>

	och/eller tenofoviralfena mid. (CYP3A- och/eller P-gp-induktion)	dosreduktion av rifabutin har inte studerats. Man ska vara uppmärksam på att dosen 150 mg två gånger i veckan kanske inte ger en optimal rifabutinexponering, vilket kan leda till risk för rifamycinresistens och behandlingssvikt. Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig behandling av tuberkulos hos HIV-infekterade patienter. Denna rekommendation skiljer sig från darunavir förstärkt med ritonavir. Se produktresumén för darunavir för ytterligare information.
--	--	--

ANTINEOPLASTISKA MEDEL

Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin Everolimus Irinotekan	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa antineoplastiska medel. (CYP3A-hämmning)	Koncentrationerna av dessa läkemedel kan vara ökad vid samtidig administrering av Symtuza, vilket leder till en risk för ökade biverkningar som vanligtvis förknippas med dessa läkemedel. Försiktighet ska iakttas när ett av dessa antineoplastiska medel kombineras med Symtuza.
--	---	---

		Samtidig användning av everolimus eller irinotekan och Symtuza rekommenderas inte.
ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Perfenazin Risperidon Tioridazin Lurasidon Pimozid Kvetiapin Sertindol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa neuroleptika. (CYP3A-, CYP2D6- och/eller P-gp-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av Symtuza och perfenazin, risperidon eller tioridazin. För dessa neuroleptika, bör det övervägas att minska dosen neuroleptikum vid samtidig administrering av Symtuza. Kombinationen lurasidon, pimozid, kvetiapin eller sertindol och Symtuza är kontraindicerad (se Kontraindikationer).
BETABLOCKERARE		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa betablockerare. (CYP2D6-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av Symtuza och betablockerare och en lägre dos av betablockeraren bör övervägas.
KALCIUMANTAGONISTER		

<p>Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa kalciumantagonister. (CYP3A-hämmning)</p>	<p>Klinisk övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel administreras i kombination med Symtuza.</p>
<p>KORTIKOSTEROIDER</p>		
<p>Budesonid Flutikason Prednison</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa kortikosteroider. (CYP3A-hämmning)</p>	<p>Samtidig administrering av Symtuza med budesonid eller flutikason rekommenderas inte såvida inte den potentiella nyttan för patienten uppväger risken för systemiska biverkningar av kortikosteroiderna.</p> <p>Samtidig användning av Symtuza kan öka risken för uppkomst av systemiska kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom och binjurehämning. Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av Symtuza och kortikosteroider.</p>

Dexametason (systemiskt)	Baserat på teoretiska överväganden förväntas (systemiskt) dexametason minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion)	Systemiskt dexametason ska användas med försiktighet när det kombineras med Symtuza.
-----------------------------	---	--

ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER

Bosentan	Baserat på teoretiska överväganden förväntas bosentan minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion) Symtuza förväntas öka plasmakoncentr	Samtidig administrering av Symtuza och bosentan rekommenderas inte.
----------	---	---

	ationerna av bosentan. (CYP3A-hämmning)	
ERGOTDERIVAT		
t.ex. Dihydroergotamin Ergometrin Ergotamin Metylergonovin	Baserat på teoretiska överväganden kan DRV/COBI öka exponeringen för ergotderivat.	Samtidig administrering av Symtuza och ergotderivat är kontraindicerad (se Kontraindikationer).
DIREKTVERKANDE ANTIVIRALA MEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV)		
<i>NS3-4A-hämmare</i>		
Boceprevir	Baserat på teoretiska överväganden kan boceprevir minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat och ha en negativ inverkan på den intracellulära aktiveringen och kliniska antivirala	Samtidig administrering av Symtuza och boceprevir rekommenderas inte.

	<p>effekten av tenofoviralafena mid. Symtuza kan minska plasmakoncentrationerna av boceprevir.</p>	
Glekaprevir/pibrentasvir	<p>Baserat på teoretiska överväganden kan DRV/COBI öka exponeringen för glekaprevir och pibrentasvir (P-gp-, BCRP- och/eller OATP1B1/3-hämning)</p>	<p>Samtidig administrering av Symtuza och glekaprevir/pibrentasvir rekommenderas inte.</p>
Simeprevir	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av simeprevir. Simeprevir kan öka plasmakoncentrationerna av</p>	<p>Samtidig administrering av Symtuza och simeprevir rekommenderas inte.</p>

	darunavir och/eller kobicistat.	
Daklatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Baserat på teoretiska överväganden förväntas ingen kliniskt relevant interaktion.	Symtuza och sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir eller daklatasvir kan användas samtidigt utan dosjusteringar.
Naturläkemedel		
Johannesört (<i>Hy pericum perforatum</i>)	Baserat på teoretiska överväganden kan johannesört kraftigt minska exponeringen för DRV/COBI (CYP3A4-indukti on) och TAF. (P-gp-induktion)	Samtidig användning av Symtuza och dessa läkemedel är kontraindicerad (se Kontraindikationer).
HMG CO-A-REDUKTASHÄMMARE		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin (10 mg en gång dagligen): atorvastatin AUC ↑ 290 % atorvastatin C _m ax ↑ 319 %	Samtidig användning av en HMG CoA-reduktashämmare och Symtuza kan öka plasmakoncentrationerna av det lipidsänkande preparatet, vilket kan leda till biverkningar som myopati. När administrering av HMG CoA-reduktashämmare och Symtuza önskas,

	<p>atorvastatin C_{mi} n ND</p> <p>Rosuvastatin (10 mg en gång dagligen): rosuvastatin AUC ↑ 93 % rosuvastatin C_m ax ↑ 277 % rosuvastatin C_{mi} n ND</p> <p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentr ationerna av fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, lovastatin och simvastatin. (Hämning och/eller transport av CYP3A)</p>	<p>rekommenderas startdosen vara den lägsta möjliga för att sedan titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten övervakas.</p> <p>Samtidig användning av Symtuza med lovastatin och simvastatin är kontraindicerat (se Kontraindikationer).</p>
--	--	---

ANDRA MEDEL SOM PÅVERKAR LIPIDNIVÅERNA

Lomitapid	Baserat på teoretiska överväganden förväntas Symtuza öka exponeringen av lomitapid vid samtidig administrering (CYP34-hämning)	Samtidig administrering är kontraindicerad (se Kontraindikationer)
-----------	--	--

H₂-RECEPTORANTAGONISTER

Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas ingen mekanismrelaterad interaktion.	Symtuza kan administreras samtidigt med H ₂ -receptorantagonister utan dosjusteringar.
--	---	---

IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL

Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa immunsuppressiva medel.	Terapeutisk läkemedelsövervakning av det immunsuppressiva medlet måste ske vid samtidig administrering av Symtuza. Samtidig användning av everolimus och Symtuza rekommenderas inte.
--	--	---

	(CYP3A-hämning) Samtidig administrering av ciklosporin förväntas öka plasmakoncentrationerna av tenofoviralafenamid. (P-gp-hämning)	
BETA-STIMULERARE FÖR INHALATION		
Salmeterol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av salmeterol. (CYP3A-hämning)	Samtidig användning av salmeterol och Symtuza rekommenderas inte. Kombinationen kan leda till en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar med salmeterol, t.ex. QT-förlängning, palpitationer och sinustakykardi.
NARKOTISKA ANALGETIKA/BEHANDLING AV OPIOIDBEROENDE		
Buprenorfin/naloxon	Baserat på teoretiska överväganden kan DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av buprenorfin	Dosjustering av buprenorfin kanske inte är nödvändig vid samtidig administrering av Symtuza, men en noggrann klinisk övervakning för tecken på opiatoxicitet rekommenderas.

	och/eller norbuprenorfin.	
Metadon	<p>Baserat på teoretiska överväganden kan DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av metadon.</p> <p>En liten minskning av plasmakoncentrationerna av metadon observerades med darunavir förstärkt med ritonavir. Se produktresumén för darunavir för ytterligare information.</p>	Ingen justering av metadondosen förväntas behövas när samtidig administrering med Symtuza påbörjas. Klinisk övervakning rekommenderas, eftersom underhållsbehandling kan behöva justeras hos vissa patienter.
Fentanyl Oxykodon Tramadol	<p>Baserat på teoretiska överväganden kan DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av</p>	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av Symtuza och dessa analgetika.

	<p>dessa analgetika (hämning av CYP2D6 och/eller CYP3A)</p>	
ÖSTROGENBASERADE PREVENTIVMEDEL		
<p>Drospirenon Eti nylestradiol (3 mg/0,02 mg en gång dagligen)</p>	<p>drospirenon AUC ↑ 58 % drospirenon C_{ma} x ↑ 15 % drospirenon C_{mi}</p>	<p>Alternativa eller ytterligare preventivmetoder rekommenderas när östrogenbaserade preventivmedel administreras samtidigt med Symtuza.</p>
<p>Etinylestradiol</p>	<p>n ND</p>	<p>Patienter som använder östrogener som hormonell ersättningsbehandling ska övervakas kliniskt för tecken på östrogenbrist.</p>
<p>Noretindron</p>	<p>etinylestradiol AUC ↓ 30 % etinylestradiol C_{max} ↓ 14 % etinylestradiol C_{min} ND</p> <p>Baserat på teoretiska överväganden kan DRV/COBI förändra plasmakoncentr ationerna av noretindron.</p>	<p>Vid samtidig administrering av Symtuza och läkemedel innehållande drospirenon rekommenderas klinisk övervakning p.g.a. risken för hyperkalemi.</p>
OPIOIDANTAGONIST		

Naloxegol	Ej studerat.	Samtidig administrering av Symtuza och naloxegol är kontraindicerad.
FOSFODIESTERAS TYP 5 (PDE5)-HÄMMARE		
För behandling av erektil dysfunktion Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av PDE-5-hämmare . (CYP3A-hämmning)	Samtidig användning av PDE-5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion och Symtuza ska göras med försiktighet. Om samtidig användning av Symtuza och sildenafil, vardenafil eller tadalafil är indicerad, rekommenderas en engångsdos av sildenafil som inte överstiger 25 mg under 48 timmar, en engångsdos av vardenafil som inte överstiger 2,5 mg under 72 timmar eller en engångsdos av tadalafil som inte överstiger 10 mg under 72 timmar. Kombinationen avanafil och Symtuza är kontraindicerad (se Kontraindikationer).
För behandling av pulmonell arteriell hypertoni Sildenafil Tadalafil	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av	En säker och effektiv dos av sildenafil för behandling av pulmonell arteriell hypertoni vid samtidig administrering av Symtuza har inte fastställts. Det finns en ökad risk för sildenafilassocierade

	PDE-5-hämmare (CYP3A-hämmare)	biverkningar (t.ex. synstörningar, hypotoni, långvarig erektion och synkope). Samtidig administrering av Symtuza och sildenafil vid behandling av pulmonell arteriell hypertoni är således kontraindicerad (se Kontraindikationer). Samtidig administrering av tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertoni och Symtuza rekommenderas inte.
PROTONPUMPSHÄMMARE		
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas ingen mekanismrelaterad interaktion.	Symtuza kan kombineras med protonpumpshämmare utan dosjusteringar.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralt) Zolpidem Midazolam (oralt)	Baserat på teoretiska överväganden förväntas DRV/COBI öka plasmakoncentrationerna av dessa sedativa eller hypnotika.	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av Symtuza och dessa sedativa/hypnotika, och en lägre dos av sedativa/hypnotika bör övervägas.

Triazolam	(CYP3A-hämmning)	<p>Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av Symtuza och parenteralt midazolam.</p> <p>Om Symtuza administreras samtidigt med parenteralt midazolam ska det ske på en intensivvårdsavdelning eller liknande miljö som garanterar noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk behandling i händelse av andningsdepression och/eller långvarig sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas, speciellt om mer än en engångsdos av midazolam administreras.</p> <p>Samtidig administrering av oralt midazolam eller triazolam och Symtuza är kontraindicerat (se Kontraindikationer).</p>
BEHANDLING AV PREMATUR EJAKULATION		
Dapoxetin	Ej studerat.	Samtidig administrering av Symtuza med dapoxetin är kontraindicerad.
UROLOGISKA LÄKEMEDEL		
Fesoterodin Solifenacin	Ej studerat.	Ska användas med försiktighet. Ska övervakas för biverkningar förknippade med fesoterodin

		eller solifenacin. Dosminskning av fesoterodin eller solifenacin kan vara nödvändig.
--	--	--

Graviditet

Kategori B:2.

Det saknas adekvata och välkontrollerade studier från behandling med darunavir, kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid, ensamt eller i kombination, hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på att det finns direkt skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se Prekliniska uppgifter).

Behandling med darunavir/kobicistat (två av komponenterna i Symtuza) under graviditet leder till låg exponering för darunavir (se Farmakokinetik), vilket kan vara förenat med en ökad risk för behandlingssvikt och en ökad risk för HIV-överföring till barnet. Därför ska behandling med Symtuza inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med Symtuza ska byta till en alternativ behandling (se Dosering och Varningar och försiktighet).

Amning

Grupp IVb.

Emtricitabin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Det är inte känt om darunavir, kobicistat eller tenofoviralfenamid utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurstudier har visat att darunavir, kobicistat och tenofovir utsöndras i mjölk.

På grund av risken för både HIV-överföring och biverkningar hos ammade spädbarn, ska mödrar instrueras att inte amma om de får Symtuza.

Fertilitet

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

Trafik

Patienter bör informeras om att yrsel kan förekomma vid behandling med Symtuza (se Biverkningar).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

De vanligaste rapporterade (> 5 %) biverkningarna hos behandlingsnaiva patienter i fas 2-studien (GS-299-0102) och fas 3-studien (AMBER, TMC114FD2HTX3001) var diarré (20,0 %), utslag (12,0 %), huvudvärk (11,6 %), illamående (8,8 %) och trötthet (7,1 %).

De vanligaste rapporterade (> 5 %) biverkningarna hos supprimerade behandlingserfarna patienter (EMERALD-studien TMC114IFD3013) var diarré (7,9 %), huvudvärk (7,6 %) och buksmärta (5,4 %).

Tabell med lista över biverkningar

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

MedDRA-klassificering av organsystem Frekvenskategori	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
vanliga	blodbrist
<i>Immunsystemet</i>	
mindre vanliga	(läkemedels)överkänslighet, immunreaktiveringssyndrom
<i>Metabolism och nutrition</i>	
vanliga	anorexi, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi, ökning av LDL, hypertriglyceridemi, hyperlipidemi
mindre vanliga	dyslipidemi, hyperglykemi
<i>Psykiska störningar</i>	
vanliga	onormala drömmar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
mycket vanliga	huvudvärk

vanliga	yrsel
<i>Magtarmkanalen</i>	
mycket vanliga	diarré, illamående
vanliga	kräkningar, buksmärta, uppspänd buk, dyspepsi, flatulens, ökning av pankreasenzymer
mindre vanliga	akut pankreatit
<i>Lever och gallvägar</i>	
vanliga	ökning av leverenzymer
mindre vanliga	akut hepatit ^a , cytolytisk hepatit ^a
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
mycket vanliga	utslag (inklusive makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, erytematösa utslag, kliande utslag, generaliserade utslag och allergisk dermatit)
vanliga	klåda, urtikaria
mindre vanliga	angioödem
sällsynta	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom ^a , Stevens-Johnsons syndrom ^a
ingen känd frekvens	toxisk epidermal nekrolis ^a , akut generaliserad exantematös pustulos ^a
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
vanliga	artralgi, myalgi
mindre vanliga	osteonekros

<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
mindre vanliga	gynekomasti ^a
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
vanliga	asteni, trötthet
<i>Undersökningar</i>	
vanliga	förhöjt blodkreatinin
^a Ytterligare biverkningar som endast noterats med darunavir/ritonavir i andra studier eller efter marknadsintroduktion	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Utslag

Utslag är en vanlig biverkningsreaktion hos patienter som behandlas med darunavir. Utslagen var oftast lindriga till måttliga och uppträdde ofta inom de första fyra veckornas behandling och försvann under fortsatt behandling (se Varningar och försiktighet). I fas 2/3-studier hos behandlingsnaiva patienter drabbades 12,0 % (56/465) av patienterna som fått Symtuza av utslag (av vilka de flesta var av grad 1) och 1,5 % (7/465) av patienterna avbröt behandlingen till följd av utslag, varav en till följd av utslag och överkänslighet. I fas 3-studierna hos suppresserade behandlingserfarna patienter (EMERALD-studien TMC114IFD3013) drabbades 3,7 % (28/763) av patienterna som fått Symtuza av utslag (av vilka de flesta var av grad 1), ingen avbröt behandlingen till följd av utslag.

Metabola parametrar

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

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

Medianförändringen i totalt kolesterol var 0,74 mmol/l med D/C/F/TAF och 0,27 mmol/l med DRV/COBI+F/TDF ($p < 0,001$). Förändringar från baseline i vecka 48 observerades vid direkt LDL-kolesterol (0,45 mmol/l med D/C/F/TAF jämfört med 0,13 mmol/l med DRV/COBI+F/TDF, $p < 0,001$), HDL-kolesterol (0,11 mmol/l med D/C/F/TAF jämfört med 0,04 mmol/l med DRV/COBI+F/TDF, $p = 0,001$) och triglycerider (0,27 mmol/l med D/C/F/TAF jämfört med -0,16 mmol/l med DRV/COBI+F/TDF, $p < 0,001$).

Muskuloskeletal avvikelse

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

Osteonekros

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättandet av CART, kan en inflammatorisk reaktion på

asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppkomma. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats; dock har tiden till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa många månader efter behandlingsstart (se Varningar och försiktighet).

Blödning hos hemofilpatienter

Det har förekommit rapporter om ökad spontanblödning hos patienter med hemofili som får antiretrovirala proteashämmare (se Varningar och försiktighet).

Minskning av beräknad kreatininclearance

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

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

Pediatriisk population

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

Andra speciella populationer

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

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

Bland 1 968 behandlingserfarna patienter, som fått darunavir samtidigt med ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen, var 236 patienter co-infekterade med hepatit B eller C. Det var mer sannolikt att de co-infekterade patienterna hade förhöjt levertransaminas vid baseline och under behandling än de utan kronisk viral hepatit. Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination, utvärderades hos ungefär 70 patienter som var co-infekterade med HIV/HBV och samtidigt

fick HIV-behandling i en öppen klinisk studie (GS-US-292-1249). Baserat på denna begränsade erfarenhet förefaller säkerhetsprofilen för emtricitabin/tenofoviralfenamid hos patienter som är co-infekterade med HIV/HBV likna den som ses hos patienter med monoinfektion av HIV-1 (se Varningar och försiktighet)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Erfarenheten av akut överdosering av Symtuza hos människa är begränsad.

Vid överdosering måste patienten övervakas för förgiftningssymtom (se Biverkningar).

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

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

under en 3 timmar lång dialys när den börjar inom 1,5 timmar efter doseringen av emtricitabin. Tenofovir avlägsnas effektivt via hemodialys med en extraktionskoefficient på ungefär 54 %. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan avlägsnas via peritonealdialys.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

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

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

Tenofoviralafenamid är en nukleotid-omvänt-transkriptashämmare (NtRTI) och en fosfonoamidat-prodrug till tenofovir

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

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

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

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

Emtricitabins antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av HIV-1 utvärderades i lymfoblastoida cellinjer, cellinjen MAGI-CCR5 samt PBMC. EC₅₀-värdena för emtricitabin låg i intervallet 0,0013 till 0,64 µM. Emtricitabin uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot HIV-1-subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC₅₀-värden i intervallet 0,007 till 0,075 µM) och uppvisade stamspecifik aktivitet mot HIV-2 (EC₅₀-värden i intervallet 0,007 till 1,5 µM).

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

Resistens

In vitro-selektion av darunavir-resistent virus från vildtyp-HIV-1 tog lång tid (> 3 år). Selekerade virus kunde inte tillväxa i närvaro av darunavir-koncentrationer över 400 nM. Virus selekerade vid dessa förhållanden och som uppvisade nedsatt känslighet för darunavir (intervall: 23-50-faldig) innehöll 2 till 4 aminosyrasubstitutioner i proteasgenen. Den minskade

känsligheten för darunavir hos de uppkomna virusen i urvalsexperimentet kunde inte förklaras med uppkomsten av dessa proteasmutationer.

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

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

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

Hos behandlingsnaiva patienter

I den dubbelblinda fas 3-studien TMC114FD2HTX3001 (AMBER) utfördes resistenstester på prover från patienter som drabbats av protokolldefinierad virologisk svikt och som hade HIV-1-RNA \geq 400 kopior/ml vid svikt eller vid senare tidspunkt.

Tabell 2: Resistensutveckling i AMBER-studien (vecka 48)					
Behandlingsgrupp	Patienter N	Patienter med PDVF, n (%)	Patienter med PDVF och resistensd	Resistensassocierade mutationer efter baseline^a, n	
					N(t)RTI

			ata som hämtats efter baseline n (%)	Primär PI eller DRV	
Symtuza	362	8 (2,2)	7 (1,9)	0	1 (M184M/I/V ^b)
DRV/COBI +F/TDF	363	6 (1,7)	2 (0,6)	0	0

PDVF = protocol-defined virologic failure (protokolldefinierad virologisk svikt)

^a Resistensassocierade mutationer är baserade på IAS-USA

^b Fenotypisk resistens tillskrivs FTC och 3TC; patienten hade en NNRTI-mutation K103N vid screening

Hos virologiskt suppresserade patienter

I fas 3-studien TMC114IFD3013 (EMERALD) var ett fåtal individer med protokolldefinierat rebound lämpliga för resistenstester efter baseline. Ett rebound i D/C/F/TAF-gruppen och tre i kontrollgruppen hade samma genotyper som efter baseline: Inga resistensmutationer förknippade med DRV, primära PI, TDF/TAF eller FTC observerades.

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

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

Kliniska data

HIV-1-behandlingsnaiva patienter

I den dubbelblinda fas 3-studien TMC114FD2HTX3001 (AMBER) randomiserades behandlingsnaiva patienter till att få antingen Symtuza (N=362) eller en kombination av en fast doskombination av darunavir och kobicistat och en fast doskombination av emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat (F/TDF) (N=363) en gång dagligen. Virologiskt svar definierades som < 50 kopior/ml i vecka 48 med hjälp av snapshot-metoden.

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

Tabell 3: Virologiska resultat i AMBER i vecka 48 (FDA-snapshot)		
	Symtuza N=362	DRV/COBI +F/TDF N=363
Virologiskt svar, %		
HIV-1-RNA < 50 kopior/ml	91,4 %	88,4 %
Behandlingsskillnad^a	2,7 (95 % CI: -1,6; 7,1)	

Virologisk svikt^b	4,4 %	3,3 %
HIV-1-RNA \geq 50 kopior/ml	2,5 %	2,5 %
Virologisk svikt som leder till avbrott	0,3 % ^d	0
Avbruten läkemedelsbehandling pga. andra orsaker och senast tillgängliga HIV-1-RNA \geq 50 kopior/ml ^e	1,7 %	0,8 %
Inga virologiska data^c	4,1 %	8,3 %
Anledningar		
Avbruten studie pga. biverkning eller dödsfall	2,2 %	4,4 %
Avbruten läkemedelsbehandling pga. andra orsaker och senast tillgängliga HIV-1-RNA < 50 kopior/ml	1,1 %	2,5 %
Data saknas i fönstret men med i studien ^f	0,8 %	1,4 %
Virologiskt svar (HIV-1-RNA < 50 kopior/ml;		

snapshot-analys) enligt undergrupp, n/N (%)		
Ålder	299/326 (91,7 %)	293/331 (88,5 %)
< 50 år	32/36 (88,9 %)	28/32 (87,5 %)
≥ 50 år		
Kön	292/318 (91,8 %)	289/322 (89,8 %)
Man	39/44 (88,6 %)	32/41 (78,0 %)
Kvinna		
Etnicitet	34/40 (85,0 %)	34/40 (85,0 %)
Svart	281/305 (92,1 %)	275/309 (89,0 %)
Icke-svart		
Virusnivå vid baseline	278/303 (91,7 %)	265/293 (90,4 %)
≤ 100 000 kopior/ml	53/59 (89,8 %)	56/70 (80,0 %)
> 100 000 kopior/ml		
Antal CD4+ celler vid baseline	16/22 (72,7 %)	25/29 (86,2 %)
< 200 celler/mm ³	315/340 (92,6 %)	296/334 (88,6 %)
≥ 200 celler/mm ³		
Antal CD4+ celler, genomsnittlig förändring från baseline	188,7	173,8

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

^b De inkluderade individerna hade HIV-1-RNA ≥ 50 kopior/ml i fönstret vecka 48; individer som avbröt tidigt till följd av avsaknad eller förlust av effekt enligt provarens bedömning; individer som

avbröt av andra orsaker än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som i samband med avbrottet hade HIV-1-RNA \geq 50 kopior/ml.

^c Dag 295 - dag 378

^d Individen nådde en virologisk endpoint enligt prövarens bedömning (senaste värdet för HIV-1-RNA under behandling var 31 kopior/ml).

^e Orsaker till avbrott inkluderade uteblivande från uppföljning (4 jämfört med 2 individer), lämnande av studien (1 jämfört med 1 individ) och andra (1 jämfört med 0 individer).

^f Orsaker till avbrott inkluderade uteblivande från uppföljning (0 jämfört med 3 individer), läkarens beslut (2 jämfört med 0 individer), lämnande av studien (1 jämfört med 5 individer) och andra (1 jämfört med 1 individ).

Förändrade värden för benmineraldensitet

I en studie på behandlingsnaiva patienter förknippades Symtuza med inga eller små minskningar av benmineraldensiteten (BMD) jämfört med DRV/COBI+F/TDF enligt mätningar med DXA-analys av höft (minsta kvadratens genomsnittliga procentuella förändring): 0,17 % jämfört med -2,69 %, $p < 0,001$) och ländryggen (minsta kvadratens genomsnittliga procentuella förändring: -0,68 % jämfört med -2,38 %, $p = 0,004$) efter 48 veckors behandling. Långtidsdata finns ännu ej tillgängligt.

Förändrade värden för njurfunktion

I studier på behandlingsnaiva patienter var Symtuza associerat med mindre påverkan på den estimerade glomerulära

filtrationshastigheten enligt Cockcroft-Gault metoden jämfört med kontrollgrupp (DRV/COBI+F/TDF).

HIV-1-behandlingserfarna patienter

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

Patienterna hade en medianålder på 46 år (19-78 år), 82 % var män, 75,5 % vita, 20,9 % svarta och 2,3 % asiater. Medianvärdet för antalet CD4+ celler vid baseline var 628×10^6 celler/mm³ ($111-1921 \times 10^6$ celler/mm³).

Tabell 4: Virologiska resultat i vecka 48 i EMERALD-studien		
	Symtuza N=763	bPI+F/TDF N=378

Protokolldefinierat virologiskt rebound ^a , kumulativt t.o.m. vecka 48, %		
Andel protokolldefinierat rebound	2,5 %	2,1 %
(95 % CI) ^b	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)
Skillnad i proportioner	0,4 (95 % CI: -1,5; 2,2)	
FDA:s snapshot-resultat i vecka 48		
HIV-1-RNA < 50 kopior/ml	94,9 %	93,7 %
Virologisk svikt^c	0,8 %	0,5 %
Behandlingsskillnad ^d	0,3 (95 % CI: -0,7; 1,2)	
HIV-1-RNA ≥ 50 kopior/ml i vecka 48	0,5 %	0,5 %
Virologisk svikt – som leder till avbrott	0	0
Virologisk svikt – avbrott till följd av andra orsaker och senast tillgängliga HIV-1-RNA ≥ 50 kopior/ml	0,3 %	0
	4,3 %	5,8 %

Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48^e		
Anledningar		
Avbruten studie pga. biverkning eller dödsfall	1,4 %	1,1 %
Avbruten studie pga. andra orsaker	2,5 %	4,2 %
Data saknas i fönstret ^b men med i studien	0,4 %	0,5 %
Protokolldefinierat virologiskt rebound, kumulativt t.o.m. vecka 48 enligt undergrupp, %		
Ålder	13/507 (2,6 %)	7/252 (2,8 %)
< 50 år	6/256 (2,3 %)	1/126 (0,8 %)
≥ 50 år		
Kön	14/623 (2,2 %)	7/313 (2,2 %)
Man	5/140 (3,6 %)	1/65 (1,5 %)
Kvinna		
Etnicitet	6/155 (3,9 %)	1/82 (1,2 %)
Svart	13/597 (2,2 %)	7/293 (2,4 %)
Icke-svart		
Tidigare ARV-svikt	16/647 (2,5 %)	8/325 (2,5 %)
0	3/116 (2,6 %)	0/53 (0 %)
≥ 1		

^a Två på varandra följande HIV-1-RNA \geq 50 kopior/ml, eller vid avbrott eller av någon annan orsak i vecka 48, (en gång)
HIV-1-RNA \geq 50 kopior/ml från och med baseline (inkluderad)

^b Tvåsidig exakt Clopper-Pearson 95 % CI

^c De inkluderade individerna hade \geq 50 kopior/ml i fönstret vecka 48; patienter som avbröt tidigt till följd av utebliven eller förlust av effekt enligt provarens bedömning; individer som avbröt av andra orsaker än en biverkning, dödsfall eller utebliven eller förlust av effekt och som i samband med avbrottet hade en virusnivå på \geq 50 kopior/ml.

^d Baserat på MH-test som justerar för bPI vid screening (ATV med rtv eller COBI, DRV med rtv eller COBI, LPV med rtv)

^e Dag 295 - dag 378

Pediatrik population

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

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

som en minskning av virusnivå i plasma med HIV-1-RNA på minst $1,0 \log_{10}$ jämfört med baseline.

Tabell 5: Virologiskt resultat hos ART-naiva ungdomar i vecka 48 (TLOVR-algoritm)	
TMC114-C230	
Resultat vecka 48	Darunavir/ritonavir (N = 12)
HIV-1-RNA < 50 kopior/ml ^a	83,3 % (10)
CD4+ procent medianförändring från baseline	14
Medel förändring av antal CD4+ celler från baseline ^b	221
$\geq 1,0 \log_{10}$ minskning av virusnivå i plasma från baseline	100 %
^a Beräkning enligt TLOVR-algoritm. ^b "Non-completer is failure imputation": patienter som avbrutit i förtid tillskrivs en förändring lika med 0.	

I studien GS-US-292-0106 utvärderades effekt, säkerhet och farmakokinetik för emtricitabin och tenofoviralafenamid i en öppen studie där 50 HIV-1 infekterade, behandlingsnaiva ungdomar fick emtricitabin och tenofoviralafenamid (10 mg) tillsammans med elvitegravir och kobicistat i en tablett som fast doskombination. Patienterna hade en medianålder på 15 år (intervall: 12-17 år) och 56 % var kvinnor, 12 % var asiater och 88 % var svarta. Vid baseline var medianvärdet för plasma-HIV-1-RNA $4,7 \log_{10}$ kopior/ml, medianvärdet för antalet CD4+ celler var 456 celler/mm

³ (intervall: 95-1110) och medianvärdet för % CD4+ var 23 % (intervall: 7-45 %). Totalt hade 22 % baseline plasma-HIV-1-RNA > 100 000 kopior/ml. Vid 48 veckor hade 92 % (46/50) HIV-1-RNA < 50 kopior/ml, vilket var ungefär samma svarsfrekvens som hos behandlingsnaiva HIV-1-infekterade vuxna. Den genomsnittliga ökningen från baseline för antalet CD4+ celler i vecka 48 var 224 celler/mm³. Ingen nyutvecklad resistens mot E/C/F/TAF (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid) kunde detekteras under vecka 48.

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

Farmakokinetik

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

Absorption

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

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

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

Distribution

Darunavir

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

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

Kobicistat

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

Emtricitabin

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

Tenofoviralfenamid

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

Metabolism

Darunavir

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

Kobicistat

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

Emtricitabin

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

Tenofoviralafenamid

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

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

Eliminering

Darunavir

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

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

Kobicistat

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

Emtricitabin

Emtricitabin utsöndras primärt via njurarna och hela dosen återfinns i urin (ungefär 86 %) och faeces (ungefär 14 %). Tretton procent av emtricitabindosen återfanns i urinen i form av tre metaboliter. Systemisk clearance av emtricitabin låg i genomsnitt på 307 ml/min. Efter oral administrering av Symtuza, var medianvärdet för terminal elimineringshalveringstid för emtricitabin, 17,2 timmar.

Tenofoviralfenamid

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

Särskilda populationer

Pediatrik population

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

Äldre

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

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

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

Kön

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

Darunavir

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

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

Kobicistat

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

Emtricitabin

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

Tenofoviralfenamid

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

Det finns inga farmakokinetiska data på tenofoviralfenamid i patienter med $eGFR_{CG} < 15$ ml/min.

Nedsatt leverfunktion

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

Darunavir

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

Kobicistat

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

Emtricitabin

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

Tenofoviralfenamid

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

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

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

Graviditet och postpartum

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

av kobicistatexponeringen som en konsekvens av graviditetsassocierad enzyminduktion (se nedan).

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

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

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

Prekliniska uppgifter

Darunavir

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

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

Kobicistat

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

Ex vivo-studier på kanin och *in vivo*-studier på hund tyder på att kobicistat ger en låg risk för QT-förlängning och kan förlänga PR-intervallet något och minska den vänsterventrikulära funktionen vid genomsnittliga koncentrationer som är minst 10 gånger högre

än exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen 150 mg dagligen.

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

Emtricitabin

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

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

Tenofoviralafenamid

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

tenofoviralfenamid och tenofovir som var ungefär 15 respektive 40 gånger större än de som förväntades efter administrering av Symtuza.

Tenofoviralfenamid var inte mutagent eller klastogent i gängse gentoxicitetsanalyser.

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

Innehåll

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

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Tablettens dragering

Makrogol 4000

Poly(vinylalkohol) – delvis hydrolyserad

Talk

Titandioxid

Järnoxid, gul

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Darunavir

Miljörisk: Användning av darunavir har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Darunavir bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Darunavir har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

1. PREDICTED ENVIRONMENTAL CONCENTRATION (PEC):

The Predicted Environmental Concentration is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = A \times 10^9 \times (100-R) / 365 \times P \times V \times D \times 100$$

Where:

A (kg/year)	=	345,88553 kg (total sold amount API in
-------------	---	--

		the most recent sales data for Sweden (2016) was distributed by QuintilesIMS in summer 2017)
R (%)	=	removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)
	=	0% (worst-case scenario: no removal)
P	=	number of inhabitants in Sweden (9×10^6)
V (L/day)	=	volume of waste water per capita and day
	=	200 (ECHA default) [11]
D	=	factor for dilution of waste water by surface water flow
	=	10 (ECHA default) [11]
PEC ($\mu\text{g/L}$)	=	0.0526462 $\mu\text{g/L}$

2. PREDICTED NO EFFECT CONCENTRATION (PNEC)

2.1. Ecotoxicological studies

2.1.1. Algae

Growth inhibition test with green algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*) (OECD 201) [4]:

$E_b C_{50} 72 \text{ h} > 43 \text{ mg/L}$

$NOEC_b = 43 \text{ mg/L}$

$E_r C_{50} 72 \text{ h} > 43 \text{ mg/L}$

$NOEC_r = 43 \text{ mg/L}$

2.1.2. Crustacean

Acute

$EC_{50} 48 \text{ h}$ (immobilization) Acute toxicity to water-flea (*Daphnia magna*) (OECD 202) [2]:

$EC_{50} 48 \text{ h} > 44 \text{ mg/L}$ (immobilization)

$NOEC = 2.6 \text{ mg/L}$ (immobilization)

Following 48 hours of exposure, immobilization of 10% was observed among daphnids exposed to the highest treatment level tested (44 mg a.i./L). Several surviving daphnids exposed to this treatment level were observed to be either on the bottom of the test vessel or lethargic and on the bottom of the test vessel. Immobilization of 5% was observed among daphnids exposed to the 10 mg a.i./L treatment level. Several daphnids exposed to this treatment level were observed to be lethargic and on the bottom of the test vessel. No immobilization was observed among daphnids exposed to the 5.4 and 21 mg a.i./L treatment levels, but several daphnids were also observed to be lethargic and on the bottom of the test vessel. No immobilization or adverse effects were observed among daphnids exposed to the remaining treatment level tested (2.6 mg a.i./L) or the controls.

Since no concentration tested resulted in $\geq 50\%$ immobilization, the 48-hour EC50 value for Darunavir and *Daphnia magna* was empirically estimated to be > 44 mg a.i./L, the highest mean measured concentration tested.

The No-Observed-Effect Concentration (NOEC) was determined to be 2.6 mg a.i./L.

The highest concentration producing 0% immobilization was 21 mg a.i./L. The lowest concentration producing 100% immobilization was > 44 mg a.i./L. Additional testing at higher concentrations to further define the EC50 was not performed since the concentration of the test substance in the highest nominal test concentration approximated the water solubility limit of Darunavir under the maintained test conditions.

Chronic

Reproduction test with water-flea (*Daphnia magna*) (OECD 211) [5]:
NOEC 21 days = 19 mg/L

2.1.3. Fish

Acute

Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) (OECD 203) [3]:

LC₅₀ 96 h > 38 mg/L

NOEC = 38 mg/L

Chronic

NOEC 28 days (Length and Dry Weight) Fish early life stage test with fathead minnow (*Pimephales promelas*) (OECD 210) [6]:

NOEC 28 days = 9.4 mg/L

2.1.4. Other ecotoxicity data

Activated sludge respiration inhibition test (OECD 209) [1]:

EC50 3 h > 1000 mg/L

NOEC 3h ≥ 1000 mg/L

2.2. Calculation of Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC (µg/L) = lowest NOEC from long-term ecotoxicity/10, where 10 is the assessment factor used. NOEC for fathead minnow (*Pimephales promelas*) (9.4 mg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

$$\text{PNEC} = 9.4 \text{ mg/L}/10 = 940 \text{ µg/L}$$

2.3. Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.0526462/940 = 5.6 \times 10^{-5} \text{ i.e. } \text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

Conclusion for environmental risk:

The calculated PEC/PNEC ratio is ≤ 0.1. Hence, risk assessment procedures would indicate that Darunavir would have insignificant long-term risk to the environment.

3. DEGRADATION

3.1. Biotic degradation

3.1.1. Ready biodegradation

Darunavir was investigated for its ready biodegradation in a 28-day manometric respirometry test according to OECD 301B [7]:

Result: Not readily biodegradable.

3.1.2. Simulation study: Aerobic degradation in aquatic sediment systems

Darunavir was investigated for its aerobic degradation in a 106-day aquatic sediment test, according to OECD 308 [9]:

Overall, [^{14}C]TMC114 ethanolate underwent gradual depletion from the Taunton (TR) and Weweantic (WR) sediment/water systems with a significant amount of the radioactivity accumulating as non-extractable bound residues in the sediments. Depletion rates (DT_{50}) from the TR and WR sediment/water systems were 38.9 and 37.1 days, respectively. Bound residues accounted for 67% and 43% of the applied dose at day 106 in the TR and WR, respectively. Very little formation of [^{14}C]CO₂ (<3% of the applied dose) occurred over the 106-day study. Multiple small radioactive peaks, both more polar and less polar, were observed primarily in the TR sediments. However none accumulated to more than 10% of the applied dose.

For extraction samples containing the test substance were extracted twice with methanol, concentrated by rotary evaporation and reconstituted in acetonitrile and acidified water. Samples were analyzed by a liquid scintillation counter (LSC) and automated injection on a high performance liquid chromatographic system equipped with radiochemical detection (HPLC/RAM).

3.1.3. Simulation study: Anaerobic degradation in aquatic sediment systems

Darunavir was investigated for its anaerobic degradation in a 101-day aquatic sediment test, according to OECD 308 [10]:

Overall, [¹⁴C]TMC114 ethanolate underwent gradual depletion from the Taunton (TR) and Weweantic (WR) sediment/water systems with a significant amount of the radioactivity accumulating as non-extractable bound residues in the sediments. Depletion rates (DT₅₀) from the TR and WR sediment/water systems were 104.9 and 74.0 days, respectively. Bound residues accounted for 41.3% and 55.3% of the applied dose at day 101 in the TR and WR, respectively. Very little formation of [¹⁴C]CO₂ or [¹⁴C]CH₄ (<1% of the applied dose) occurred over the 101-day study. Multiple small radioactive peaks, both more polar and less polar, were observed primarily in the TR sediments. However, none accumulated to more than 5% of the applied dose.

Conclusion for degradation:

Darunivir is slowly degraded in the environment.

4. BIOACCUMULATION

4.1. Partition coefficient octanol/water

The partition coefficient octanol/water was determined using the shaking flask method. [8]

$$\log D_{ow} = 2.4 \text{ (pH = 4, 7 and 9)}$$

Conclusion for bioaccumulation:

Darunivir has low potential for bioaccumulation.

5. REFERENCES

1. McLaughlin SP., TMC114 Ethanolate – Activated sludge respiration inhibition, Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-NC318 (SSL 13844.6103), July 2005.

2. Hogerg JR., TMC114 Ethanolate - Acute toxicity to water fleas (*Daphnia magna*) under static conditions, Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-NC323 (SSL 13844.6108), September 2005.
3. Hogerg JR., TMC114 Ethanolate - Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) under static conditions, Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-NC324 (SSL 13844.6109), August 2005.
4. Hoberg JR., TMC114 Ethanolate - Acute toxicity to freshwater green alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*), Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-NC322 (SSL 13844.6107), September 2005.
5. Sayers LE., TMC114 Ethanolate - Full life-cycle toxicity test with water fleas (*Daphnia magna*) under static renewal conditions, Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-NC313 (SSL 13844.6114), June 2006.
6. Cafarella MA., TMC114 Ethanolate - Early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*), Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-NC314) (SSL 13844.6115), June 2006.
7. Gledhill WE., TMC114 Ethanolate - Determination of the ready biodegradability by CO₂ evolution modified Sturm test, Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-NC320 (SSL 13844.6105), August 2005.
8. Jacobs A., TMC114 - Solubility, pKa, log D, log P, Janssen Pharmaceutica N.V., Report No. PC-CHAR 05-007, July 4, 2005.
9. Gledhill, W.E., Determination of the Aerobic Transformation of [¹⁴C]TMC114 Ethanolate in Aquatic Sediment Systems, Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-TiDP3-NC332 (SSL 13844.6112), February 28, 2007.

10. Gledhill, W.E., Determination of the Anaerobic Transformation of [¹⁴C]TMC114 Ethanolate in Aquatic Sediment Systems, Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-TiDP3-NC335 (SSL 13844.6116), March 16, 2007.
11. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa

Emtricitabin

Miljörisk: Användning av emtricitabin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Emtricitabin bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Emtricitabin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

1. PREDICTED ENVIRONMENTAL CONCENTRATION (PEC):

The Predicted Environmental Concentration is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = A \times 10^9 \times (100 - R) / 365 \times P \times V \times D \times 100$$

Where:

A (kg/year)	=	231,8295 kg (total sold amount API in the most recent sales data for Sweden (2016) was distributed by
-------------	---	---

		QuintilesIMS in summer 2017)
R (%)	=	removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)
	=	0% (worst-case scenario: no removal)
P	=	number of inhabitants in Sweden (9×10^6)
V (L/day)	=	volume of waste water per capita and day
	=	200 (ECHA default) [8]
D	=	factor for dilution of waste water by surface water flow
	=	10 (ECHA default) [8]
PEC ($\mu\text{g/L}$)	=	0.0352861 $\mu\text{g/L}$

2. PREDICTED NO EFFECT CONCENTRATION (PNEC)

2.1 Ecotoxicological studies

2.1.1 Algae

Algal growth inhibition test with the green alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*) (OECD 201) [1]:

$E\gamma C_{50}$ 72 h (yield) > 110 mg/L

NOEC γ (yield) \geq 110 mg/L

$E_r C_{50}$ 72 h (growth) > 110 mg/L

$NOEC_r$ (growth) \geq 110 mg/L

2.1.2 Crustacean

Chronic

Reproduction test with water-flea (*Daphnia magna*) (OECD 211) [2]:

$NOEC$ 21 days \geq 110 mg/L (Reproduction)

2.1.3 Fish

Chronic

Fish early life stage test with fathead minnow (*Pimephales promelas*) (OECD 210) [3]:

$NOEC$ 28 days = 6.10 mg/L (growth, weight)

2.1.4 Other ecotoxicity data

Activated sludge respiration inhibition test (OECD 209) [4]

EC_{50} 3h > 1000 mg/L

$NOEC$ 3h \geq 1000 mg/L

2.2 Calculation of Predicted No Effect Concentration (PNEC)

$PNEC$ ($\mu\text{g/l}$) = lowest $NOEC/10$, where 10 is the assessment factor used. $NOEC$ for fathead minnow *Pimephales promelas* of 6.10 mg/L has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

$$PNEC = 6.10\text{mg/L}/10 = 610 \mu\text{g/L}$$

2.3 Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$PEC/PNEC = 0.0352861/610 = 5.785 \times 10^{-5} \text{ i.e. } PEC/PNEC \leq 0,1$$

Conclusion for environmental risk:

The calculated PEC/PNEC ratio is < 0.1.

Use of emtricitabine has been considered to result in insignificant environmental risk.

3. DEGRADATION

3.1 Biotic degradation

3.1.1 Ready biodegradation

Emtricitabine was investigated for its ready biodegradation in a 28-day Closed Bottle test according to OECD 301D [5]:

Result: Not readily biodegradable.

3.1.2 Simulation study: Aerobic degradation in aquatic sediment systems:

Emtricitabine was investigated for its aerobic degradation in a 100-day aquatic sediment test, according to OECD 308 [6].

Distribution

Emtricitabine was degraded at a moderate rate under the aerobic water sediment conditions of this study. Emtricitabine decreased from an average of 102.9 and 106.7% of applied radioactivity on day 0 to 66.0 and 14.5% of applied radioactivity at study termination (day 100) for the aerobic Taunton River and Weweantic River sediments, respectively. Percent of applied radioactivity (11.7 and 54.3%, respectively) was converted to $^{14}\text{CO}_2$ in the Taunton River aerobic and Weweantic River aerobic water/sediments (sandy loam and sand), respectively.

Fumigation/extraction biomass results for the aerobic sediments were typical and confirmed a viable microbial population was present over the course of the study.

The whole system DT_{50} was calculated using single first-order (SFO) kinetics. The primary FTC degradation product was CO_2 .

Dissipation half life times total system:

Taunton River: $DT_{50} = 150.65$ days

Weweantic River: $DT_{50} = 35.91$ days

Transformation

Overall mass balance for the transformation of emtricitabine in the aerobic sediment/water systems: the average mass balance ranged from 95.4 to 108.3% of the applied radioactivity for the samples tested over the course of the 100-day study.

Mass Balance (% Applied radioactivity) - [^{14}C]FTC Overall Average & Average Range:

[^{14}C]FTC	Mass Balance (% AR)	
	Overall Average	Average Range
Taunton River (TR) Aerobic	101.3	95.4 – 106.0
Weweantic River (WR) Aerobic	102.7	95.7 – 107.4

Evolution of $^{14}CO_2$ reached 11.7% of the applied radioactivity for the Taunton River aerobic test samples and 54.3% of the applied radioactivity for the Weweantic River aerobic test samples by day 100. Negligible quantities of [^{14}C] were detected in the volatile organic compound traps.

Conclusion for degradation:

Emtricitabine is slowly degraded in the total system of the Weweantic River ($DT_{50} = 35.91$ days), but is potentially persistent

in the total system of the Taunton River ($DT_{50} = 150.65$ days). Due to two different degradation phrases the conclusion is that Emtricitabine is slowly degraded in the environment

4. BIOACCUMULATION

4.1 Partition coefficient octanol/water

The partition coefficient octanol/water of emtricitabine was determined according to OECD 107 [7]

$\text{Log } P_{ow} = -0.693, -0.670, -0.693$ at pH 4, 7 and 10 respectively.

$\text{Log } P_{ow} = -0.670$ at pH 7, so this $\text{Log } P_{ow}$ is < 4 at pH 7 which result in following conclusion: Emtricitabine has low potential for bioaccumulation.

Conclusion for bioaccumulation:

Emtricitabine has low potential for bioaccumulation

5. PBT-ASSESSMENT

	PBT-criteria	Results for Emtricitabine
Persistence	Half-life in freshwater: $DT_{50} > 40$ days Half-life in sediment: $DT_{50} > 120$ days	$DT_{50,system} = 35.91-150.65$ days
Bioaccumulation	$BCF > 2000$	Emtricitabine has low potential for bioaccumulation.
Toxicity	Chronic NOEC < 10 $\mu\text{g/L}$	$\text{NOEC}_{algae} \geq 110$ mg/L

		NOEC _{daphnia} ≥ 110 mg/L NOEC _{fish} = 6.10 mg/L
--	--	---

Conclusion for PBT-assessment:

According to the established EU-criteria, emtricitabine should not be regarded as a PBT substance.

6. REFERENCES

1. Acute Toxicity of Emtricitabine to the Freshwater Green Alga *Pseudokirchneriella subcapitata* Following OECD Guideline 201; Study Report Number TX-162-2002.
2. Emtricitabine – Full Life-Cycle Toxicity Test with Water Fleas, *Daphnia magna*, Under Static Renewal Conditions, Following OECD Guideline Number 211; Study Report Number TX-162-2006.
3. Early Life-Stage Toxicity Test of Emtricitabine with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*), following OECD Guideline 210; Study Report Number TX-162-2005.
4. Activated Sludge Respiration Inhibition Test to Emtricitabine Following OECD Guideline 209; Study Report Number AD-162-2003.
5. Emtricitabine: Ready biodegradability Evaluation (OECD 301D); Study 1784.
6. Emtricitabine – Aerobic and anaerobic Transformation in Aquatic Sediments Systems Following OECD Guideline 308; Study Report Number AD-162-2004.

7. Determining the Partitioning Coefficient (n-Octanol/Water) of Emtricitabine by the Flask-shaking Method Following OECD Guideline 107; Study Report Number AD-162-2002.
8. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa

kobicistat

Miljörisk: Användning av kobicistat har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: kobicistat är potentiellt persistent.

Bioackumulering: kobicistat har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

1. PREDICTED ENVIRONMENTAL CONCENTRATION (PEC):

The Predicted Environmental Concentration is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{A \times 10^9 \times (100-R)}{365 \times P \times V \times D \times 100}$$

Where:

$$A \text{ (kg/year)} = 18.396 \text{ kg (total sold amount API in the most recent sales data for Sweden (2016) was distributed by QuintilesIMS)}$$

$$R \text{ (%) } =$$

	=	removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)
	=	0% (worst-case scenario: no removal)
P	=	number of inhabitants in Sweden (9×10^6)
V (L/day)	=	volume of waste water per capita and day
	=	200 (ECHA default) [9]
D	=	factor for dilution of waste water by surface water flow
	=	10 (ECHA default) [9]
PEC ($\mu\text{g/L}$)	=	0.0028 $\mu\text{g/L}$

2. PREDICTED NO EFFECT CONCENTRATION (PNEC)

2.1 Ecotoxicological studies

2.1.1 Algae

Algal growth inhibition test with the green alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*) (OECD 201) [1]:

$E\gamma C_{50}$ 72 h (yield) > 29.3 mg/L

NOEC γ (yield) = 29.3 mg/L

$E_r C_{50}$ 72 h (growth) > 29.3 mg/L

NOEC_r (growth) = 29.3 mg/L

2.1.2 Crustacean

Chronic

Reproduction test with water-flea (*Daphnia magna*) (OECD 211) [2]:
NOEC 21 days = 17.48 mg/L (Reproduction)

2.1.3 Fish

Chronic

Fish early life stage test with fathead minnow (*Pimephales promelas*) (OECD 210) [3]:
NOEC 28 days = 4.84 mg/L (growth, weight)

2.1.4 Other ecotoxicity data

Activated sludge respiration inhibition test (OECD 209) [4]
EC₅₀ 3h > 1000 mg/L
NOEC 3h ≥ 1000 mg/L

2.2 Calculation of Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC (µg/l) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used. NOEC for fathead minnow *Pimephales promelas* of 4.84 mg/L has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

$$\text{PNEC} = 4.84 \text{ mg/L}/10 = 484 \text{ } \mu\text{g/L}$$

2.3 Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.0028/484 = 5,78 \times 10^{-6}$$

Conclusion for environmental risk:

The calculated PEC/PNEC ratio is < 0.1.

Use of cobicistat has been considered to result in insignificant environmental risk.

3. DEGRADATION

3.1 Biotic degradation

3.1.1 Ready biodegradation

Cobicistat was investigated for its ready biodegradation in a 28-day CO₂-evolution test according to OECD 301B [5]:

Result: Not readily biodegradable.

3.1.2 Simulation study: Aerobic degradation in aquatic sediment systems:

Cobicistat was investigated for its aerobic degradation in a 100-day aquatic sediment test, according to OECD 308 [6].

Under aerobic water/sediment conditions, cobicistat degraded at a slow rate. Total system cobicistat residues decreased from an average of 97 and 98% of applied radioactivity on day 0 to 72 and 66% AR (excluding non-extractable residues) at day 100 for aerobic silt loam and sand sediments, respectively.

Disappearance time of 50% AR (DT₅₀) and disappearance time of 90 % AR (DT₉₀) of the test item were estimated using the combined [14C]-GS-9350 values (expressed as % applied Gilead Sciences Ref. No. TX-216-2048 Page 34 Test Facility Study No. 810165 radioactivity) obtained from the surface water and sediment extract phases at each sampling timepoint.

DT₅₀ values of 241 and 171 days and DT₉₀ values of 801 and 568 days were obtained for the total system dissipation of cobicistat in the silt loam and the sand sediments respectively.

The values obtained indicate the dissipation of the test item from the total system but will also include incorporation of the test item into sediments in a non-extractable form.

For surface water dissipation, DT_{50} values of 5.6 and 12 days and DT_{90} values of 19 and 40 days were obtained for silt loam and sand sediment systems respectively. Based on negligible mineralization in both systems, degradation DT values were greater than the 100 day duration of the study.

Determination of Single First Order (SFO) Kinetics: the rate of disappearance of GS-9350 in two aerobic sediment systems was determined for the reported data using kinetic analysis.

Optimisation of model parameters, including estimation of parameter standard errors, was performed using the software KinGUI version 1.1.

Conclusion for degradation:

Cobicistat is potentially persistent.

4. BIOACCUMULATION

4.1 Partition coefficient octanol/water

The partition coefficient octanol/water of cobicistat was determined according to OECD 117 [7]

$\log P_{ow} = 3.05, 4.00$ and 4.10 at pH 5, 7 and 9 respectively.

4.2 Bioconcentration

The bioconcentration and depuration characteristics of cobicistat in the rainbow trout in a flow through system were examined according to OECD 305 [8].

$$BCF_{k'low} \text{ dose} = 1.67$$

$$BCF_{k'high} \text{ dose} = 1.37$$

The BCF value of the low and high dose indicates that cobicistat has low potential to bioconcentrate in the rainbow trout.

Conclusion for bioaccumulation:

Cobicistat has low potential for bioaccumulation

5. PBT-ASSESSMENT

	PBT-criteria	Results for BDQ
Persistence	Half-life in freshwater: $DT_{50} > 40$ days Half-life in sediment: $DT_{50} > 120$ days	$DT_{50,water} = 5.6-12$ days $DT_{50,system} = 171-241$ days
Bioaccumulation	$BCF > 2000$	$BCF_k = 1.67$ (low dose) and 1.37 (high dose)
Toxicity	Chronic NOEC < 10 $\mu\text{g/L}$	$NOEC_{algae} = 29.3$ mg/L $NOEC_{daphnia} = 17.48$ mg/L $NOEC_{fish} = 4.84$ mg/L

Conclusion for PBT-assessment:

According to the established EU-criteria, cobicistat should not be regarded as a PBT substance.

6. REFERENCES

1. Knight B. Determination of Acute Toxicity (EC_{50}) of GS-9350 to Algae (72 h). OECD 201. Gilead Report No. TX-216-2038. September 2011.
2. Knight B. The Effect of GS-9350 on *Daphnia magna* Reproduction (21 Day Semi-Static Test). OECD 211. Gilead Report No. TC-216-2036. November 2011.
3. Knight B. The Effect of GS-9350 on the Early Life Stages of the Fathead Minnow (Continuous Flow). OECD 210. Gilead Report No. TC-216-2037. November 2011.
4. Knight B. GS-9350: Activated Sludge Respiration Inhibition Test. OECD 209. Gilead Report No. TX-216-2034. September 2011.
5. Hall B. E. GS-9350: Determination of Ready Biodegradation by the CO_2 Evolution (Modified Sturm) Test. OECD 301. Gilead Study No. TX-216-2035. June 2011.
6. Bell S. The Aerobic Transformation of [^{14}C]-GS-9350 in Two Aquatic Sediment Systems. OECD 308. Gilead Report No. TX-216-2048. March 2012.
7. Ballco S. and Allan G. The Determination of the Partition Coefficient ($\log P_{ow}$) of GS-9350 to Meet the Requirements of the OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Section 1, No. 117 "Partition Coefficient". Gilead Report No. TX-216-2040. March 2011.
8. Knight B. Bioconcentration of [^{14}C]-GS-9350 in Rainbow Trout. OECD 305. Gilead Report No. TX-216-2049. April 2012.
9. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa

tenofoviralfenamid

Miljörisk: Användning av tenofoviralfenamid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: tenofoviralfenamid bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: tenofoviralfenamid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

1. PREDICTED ENVIRONMENTAL CONCENTRATION (PEC)

The Predicted Environmental Concentration is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = A \times 10^9 \times (100 - R) / 365 \times P \times V \times D \times 100$$

Where:

A (kg/year)	=	3.44 kg (total sold amount API in the most recent sales data for Sweden (2016) was distributed by QuintilesIMS)
R (%)	=	removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

	=	0% (worst-case scenario: no removal)
P	=	number of inhabitants in Sweden (9×10^6)
V (L/day)	=	volume of waste water per capita and day
	=	200 (ECHA default) [8]
D	=	factor for dilution of waste water by surface water flow
	=	10 (ECHA default) [8]
PEC ($\mu\text{g/L}$)	=	0.0005236 $\mu\text{g/L}$

2. PREDICTED NO EFFECT CONCENTRATION (PNEC)

2.1 Ecotoxicological studies

2.1.1 Algae

Algal growth inhibition test with the green alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*) (OECD 201) [1]:

$E\gamma C_{50}$ 72 h (yield) > 100 mg/L

NOEC γ (yield) = 32 mg/L

$E_r C_{50}$ 72 h (growth) > 100 mg/L

NOEC $_r$ (growth) = 32 mg/L

2.1.2 Crustacean

Chronic

Reproduction test with water-flea (*Daphnia magna*) (OECD 211) [2]:

NOEC 21 days \geq 100 mg/L (Reproduction)

2.1.3 Fish

Chronic

Fish early life stage test with fathead minnow (*Pimephales promelas*) (OECD 210) [3]:

NOEC 28 days \geq 10 mg/L (hatch, post-hatch, growth)

2.1.4 Other ecotoxicity data

Activated sludge respiration inhibition test (OECD 209) [4]

EC₅₀ 3h > 1000 mg/L

NOEC 3h \geq 1000 mg/L

2.2 Calculation of Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC ($\mu\text{g/l}$) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used. NOEC for fathead minnow *Pimephales promelas* of 10 mg/L has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

$$\text{PNEC} = 10 \text{ mg/L} / 10 = 1000 \mu\text{g/L}$$

2.3 Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.0005236 / 1000 = 5.2 \times 10^{-7} \text{ i.e. } \text{PEC/PNEC} \leq 0,1$$

Conclusion for environmental risk:

The calculated PEC/PNEC ratio is < 0.1.

Use of tenofovir alafenamide has been considered to result in insignificant environmental risk.

3. DEGRADATION

3.1 Biotic degradation

3.1.1 Ready biodegradation

Tenofovir alafenamide was investigated for its ready biodegradation in a 28-day CO₂ Evolution test according to OECD 301B [5]:

Result: Not readily biodegradable.

3.1.2 Simulation study: Aerobic degradation in aquatic sediment systems:

Tenofovir alafenamide was investigated for its aerobic degradation in a 100-day aquatic sediment test, according to OECD 308 [6].

The sediment layer was transferred to a centrifuge bottle and extracted four times with 100 mL 50/45/5 (v/v/v) acetonitrile/Milli-Q water/NH₃ on a shaker (200 rpm) for 10 minutes. After centrifugation (5 minutes at 706 g and 20°C) the supernatant was collected. The extracts were combined and weighted, and radioactivity was determined by LSC of a weighed μ 100 L aliquot.

Water/sediment systems:

- SL = Swiss Lake
- SW = Schoonrewoerdsewiel

After 100 days of incubation, Tenofovir alafenamide degraded to 29% (SL) and 18% (SW) of applied radioactivity, of which all was recovered in the sediment extract. No organic volatiles were detected and mineralization to CO₂ was low (<10%) in both systems. Three significant degradation products were formed.

The DT50 and DT90 values are shown below in both water/sediment systems.

For sediment, no meaningful calculations could be performed as still significant amounts of parent compound were detected in the water layer of the SW system after 63 days of incubation and in the SL system no significant degradation of parent was observed at the end of the incubation period (100 days).

Compartment	Kinetics	DT ₅₀ (days)	DT ₉₀ (days)
SL water	SFO	2.0	6.5
SL total system	SFO	10.4	34.5
SW water	DFOP	3.5	33.2
SW total system	SFO	32.7	109

SFO: Single first order kinetics
DFOP: Bi-exponential model

Conclusion for degradation:

Tenofovir alafenamide is slowly degraded in the environment.

4. BIOACCUMULATION

4.1 Partition coefficient octanol/water

The partition coefficient octanol/water of tenofovir alafenamide was determined according to OECD 107 [7]

Log P_{ow} = -3.8 and -4.3 at pH 2 and 7, respectively.

Conclusion for bioaccumulation:

Tenofovir alafenamide has low potential for bioaccumulation

5. PBT-ASSESSMENT

	PBT-criteria	Results for BDQ
Persistence		DT _{50,system} = 10.4 - 32.7 days

	Half-life in freshwater: $DT_{50} > 40$ days Half-life in sediment: $DT_{50} > 120$ days	
Bioaccumulation	$BCF > 2000$ or $\log P_{ow} < 4$	$\log P_{ow}$ at pH 7 = -4.3
Toxicity	Chronic NOEC < 10 $\mu\text{g/L}$	$NOEC_{\text{algae}} = 32$ mg/L $NOEC_{\text{daphnia}} \geq 100$ mg/L $NOEC_{\text{fish}} \geq 10$ mg/L

Conclusion for PBT-assessment:

According to the established EU-criteria, tenofovir alafenamide should not be regarded as a PBT substance.

6. REFERENCES

1. Fresh Water Algal Growth Inhibition Test with Tenofovir; Study Report Number TX-120-2015.
2. *Daphnia magna*, Reproduction test with Tenofovir (Semi-Static); Study Report Number TX-120-2018.
3. Fish Life-Stage Toxicity Test with Tenofovir (Semi-Static); Study Report Number TX-120-2017.
4. Activated Sludge Respiration Inhibition Test (Carbon and Ammonium Oxidation) with Tenofovir; Study Report Number TX-120-2016.
5. Determination of Ready Biodegradability: Carbon Dioxide (CO_2)

Evolution Test (Modified Sturm Test) of Tenofovir; Study Report Number TX-120-2019.

6. Aerobic degradation of Tenofovir in two water/sediment systems; Study Report Number AD-120-2029.
7. Determination of Physico-Chemical Properties of Tenofovir; Study Report Number AD-120-2030.
8. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa

Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år. Efter första öppnandet: 6 veckor

Förvaras i originalförpackningen med torkmedel inuti burken för att skydda tablettorna från fukt. Tillslut burken väl.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Gul till gulaktigt brun kapselformad tablett, präglad med "8121" på ena sidan och "JG" på den andra sidan

30 tablett(er) burk, 8106:33, F