SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg darunavir (als ethanolaat), 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine en 10 mg tenofoviralafenamide (als fumaraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Geel tot geelbruine, capsulevormige, filmomhulde tablet van 22 mm x 11 mm, waarop aan de ene kant ‘8121’ en op de andere kant ‘JG’ is aangebracht.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symtuza is geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij volwassenen en bij adolescenten (12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minstens 40 kg).
Het gebruik van Symtuza dient te worden geleid door onderzoek van het genotype (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie dient te worden ingesteld door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-1-infecties.

Dosering
Het aanbevolen doseringsschema voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die minstens 40 kg wegen, is eenmaal daags één tablet, in te nemen met voedsel.

Antiretrovirale-therapie (ART)-naïeve patiënten
Het aanbevolen doseringsschema is één filmomhulde tablet van Symtuza eenmaal daags, in te nemen met voedsel.

ART-voorbehandelde patiënten
Eén filmomhulde tablet van Symtuza, eenmaal per dag ingenomen met voedsel, kan worden gebruikt bij patiënten die eerder blootgesteld zijn geweest aan antiretrovirale geneesmiddelen, maar zonder met darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's)* en met een hiv-1-RNA-waarde in plasma van < 100.000 kopieën/ml en ≥ 100 x 10^6 CD4+ cellen/l (zie rubriek 5.1).
* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

Advies over gemiste doses
Als een dosis van Symtuza wordt vergeten binnen 12 uur na het normale tijdstip van inname, dient de patiënt te worden geïnstrueerd om de voorgeschreven dosis Symtuza zo snel mogelijk met voedsel in te nemen. Als een vergeten dosis later dan 12 uur na het normale tijdstip van inname wordt opgemerkt, moet de gemiste dosis niet meer worden ingenomen en moet de patiënt verder het normale doseringsschema blijven volgen.

Als een patiënt binnen 1 uur na het innemen van het geneesmiddel braakt, dient zo snel mogelijk een nieuwe dosis Symtuza met voedsel te worden ingenomen. Als een patiënt meer dan 1 uur na het innemen van het geneesmiddel braakt, hoeft de patiënt geen nieuwe dosis van Symtuza in te nemen tot het volgende normaal geplande tijdstip van inname.

Speciale populaties
Ouderen
Er zijn slechts beperkte gegevens bij deze populatie beschikbaar en derhalve dient Symtuza bij patiënten ouder dan 65 jaar met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie
De dosis van Symtuza hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met lichte (Child-Pugh-klasse A) of matig ernstige (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiëntie. Symtuza dient bij deze patiënten echter wel met voorzichtigheid te worden gebruikt, omdat de darunavir- en cobicistat-componenten van Symtuza in de lever worden gemetaboliseerd.

Symtuza is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C). Symtuza mag daarom niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie
De dosis van Symtuza hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een volgens de Cockcroft-Gault-formule ($eGFR_{CG}$) geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van ≥ 30 ml/min.

Er dient niet met Symtuza te worden gestart bij patiënten met een $eGFR_{CG}$ van < 30 ml/min, omdat er met betrekking tot het gebruik van Symtuza bij deze populatie geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 5.1 en 5.2).
Symtuza dient te worden gestaakt bij patiënten met een $eGFR_{CG}$ die tijdens de behandeling daalt tot onder de 30 ml/min (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Symtuza bij kinderen in de leeftijd van 3-11 jaar of met een gewicht van < 40 kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Symtuza mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 3 jaar wegens veiligheidsbezwaren (zie rubriek 4.4 en 5.3).

Zwangerschap en postpartum
Behandeling met darunavir/cobicistat (twee van de componenten van Symtuza) tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Daarom dient therapie met Symtuza niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met Symtuza overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Wijze van toediening
Symtuza dient eenmaal daags oraal met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).
De tablet mag niet worden geplet.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C).

Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inducerende middelen zoals de hieronder opgesomde geneesmiddelen vanwege mogelijk verlies van therapeutisch effect (zie rubriek 4.5):

- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne
- rifampicine
- lopinavir/ritonavir
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen zoals de hieronder opgesomde middelen vanwege de mogelijkheid van ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen (zie rubriek 4.5):

- alfuzosine
- amiodaron, dronedaron, ivabradine, kinidine of ranolazine
- colchicine, wanneer het wordt gebruikt bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.5)
- rifampicine
- ergotalkaloïden (bijv. dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- dapoxetine
- domperidon
- naloxegol
- pimozide, quetiapine, sertindol, lurasidon (zie rubriek 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, oraal toegediend midazolam (voor voorzichtigheid met betrekking tot parenteraal toegediend midazolam, zie rubriek 4.5)
- sildenafil indien gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, avanafil
- simvastatine, lovastatine en lomitapide (zie rubriek 4.5)
- ticagrelor

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

ART-voorbehandelde patiënten
Symtuza mag niet worden gebruikt bij voorbehandelde patiënten met één of meer DRV-RAM's (zie rubriek 5.1) of met ≥ 100.000 hiv-1-RNA kopieën/ml of < 100 x 10^6 CD4+-cellen/l.

Zwangerschap
Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg tijdens het tweede en derde trimester blijkt te resulteren in een lage blootstelling aan darunavir, met een daling van de C_{min}-spiegels met ongeveer 90% (zie rubriek 5.2). De cobicistatspiegels dalen en hebben mogelijk een onvoldoende *boostende* werking. De substantiële daling van de blootstelling aan darunavir kan resulteren in virologisch falen en in een verhoogd risico op transmissie van de hiv-infectie van moeder op kind. Daarom dient therapie met Symtuza niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met Symtuza overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.2 en 4.6).

Patiënten met een co-infectie met hiv en hepatitis B- of C-virus
Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale therapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale leverbijwerkingen.

De veiligheid en werkzaamheid van Symtuza bij patiënten die zowel met hiv-1 als met het hepatitis C-virus (HCV) zijn geïnfecteerd, zijn niet vastgesteld. Tenofoviralafenamide is werkzaam tegen het hepatitis B-virus (HBV).

Raadpleeg in het geval van gelijktijdige behandeling met antivirale therapie voor hepatitis C ook de relevante Samenvattingen van de Productkenmerken van deze geneesmiddelen.

Als bij patiënten met zowel een hiv- als een HBV-infectie de behandeling met Symtuza wordt gestaakt, kan dat ernstige acute exacerbaties van hepatitis tot gevolg hebben. Patiënten met een co-infectie van hiv en HBV die stoppen met Symtuza dienen minimaal verscheidene maanden na het stoppen van deze behandeling zorgvuldig te worden gecontroleerd, zowel klinisch als via laboratoriumonderzoek. In geëigende gevallen kan starten met hepatitis B-therapie geïndiceerd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of levercirrose wordt beëindiging van de behandeling ontraden aangezien exacerbatie van hepatitis na het stoppen van de behandeling kan leiden tot leverdecompensatie.

Symtuza dient niet gelijktijdig te worden toegediend met geneesmiddelen die tenofovirdisoproxil (bijv. als fumaraat, fosfaat of succinaat), lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten, die worden gebruikt voor de behandeling van een HBV-infectie.

Mitochondriale disfunctie

Het is aangetoond dat nucleoside- en nucleotide-analogen *in vitro* en *in vivo* in wisselende mate schade aan de mitochondriën veroorzaken. Er zijn meldingen van mitochondriale disfunctie bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal waren blootgesteld aan nucleoside-analogen. De belangrijkste bijwerkingen die zijn gemeld, zijn hematologische afwijkingen (anemie, neutropenie) en stofwisselingsstoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen zijn vaak tijdelijk. Er zijn enkele laat optredende neurologische aandoeningen gemeld (hypertonie, convulsies, afwijkend gedrag). Het is momenteel onbekend of deze neurologische aandoeningen tijdelijk of blijvend zijn. Elk kind dat *in utero* is blootgesteld aan nucleoside- en/of nucleotide-analogen, ook als het hiv-negatief is, dient klinisch en via laboratoriumonderzoek te worden opgevolgd en dient bij aanwezigheid van relevante klachten en symptomen volledig te worden onderzocht op mogelijke mitochondriale disfunctie. Deze bevindingen hebben geen invloed op huidige nationale aanbevelingen voor gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

Ouderen
Aangezien er slechts beperkte informatie beschikbaar is over het gebruik van Symtuza bij patiënten van 65 jaar of ouder, is voorzichtigheid geboden vanwege de hogere frequentie van verminderde leverfunctie en van concomitante aandoeningen of andere therapieën (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Levertoxiciteit
Hepatitis (bijv. acute hepatitis, cytolytische hepatitis) is gemeld met darunavir/ritonavir. Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma (N = 3.063) werd hepatitis gemeld bij 0,5% van de patiënten die antiretrovirale combinatietherapie met darunavir/ritonavir ontvingen. Patiënten met een reeds bestaande leverfunctiestoornis, waaronder chronische actieve hepatitis B of C, hebben een verhoogd risico op leverfunctieafwijkingen, waaronder ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen in de lever. In geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C dient men de productinformatie van deze geneesmiddelen te raadplegen.

Alvorens behandeling met Symtuza te starten dient geschikt laboratoriumonderzoek te worden uitgevoerd en patiënten dienen tijdens de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd. Verhoogde controle van ASAT/ALAT dient te worden overwogen bij patiënten met onderliggende chronische hepatitis, cirrose, of bij patiënten die al voor de behandeling verhoogde waarden van transaminasen hebben, in het bijzonder tijdens de eerste maanden van de behandeling met Symtuza.

Indien er bij patiënten die Symtuza gebruiken tekenen zijn van een nieuwe of verergerende leverfunctiestoornis (o.a. klinisch relevante verhoging van leverenzymen en/of symptomen zoals vermoeidheid, anorexia, misselijkheid, geelzucht, donkere urine, gevoeligheid van de lever, hepatomegalie), dient onderbreking of beëindiging van de behandeling onmiddellijk te worden overwogen (zie rubriek 5.3).

Niertoxiciteit
Postmarketinggevallen van een nierfunctiestoornis, waaronder acuut nierfalen en proximale renale tubulopathie, zijn gemeld voor producten die tenofoviralafenamide bevatten. Bij behandeling met tenofoviralafenamide kan een mogelijk risico op niertoxiciteit ten gevolge van chronische blootstelling aan een lage concentratie tenofovir niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3). Het wordt aanbevolen dat de nierfunctie voorafgaand aan of bij aanvang van de behandeling met Symtuza bij alle patiënten wordt beoordeeld en dat die ook tijdens de behandeling, indien klinisch relevant, bij alle patiënten wordt gecontroleerd. Bij patiënten die een klinisch significante vermindering van de nierfunctie krijgen of aanwijzingen voor proximale renale tubulopathie moet stopzetting van Symtuza worden overwogen.

Nierinsufficiëntie
Het is aangetoond dat cobicistat de geschatte creatinineklaring vermindert door remming van de tubulaire secretie van creatinine. Met dit effect op het serumcreatinine, dat een daling van de geschatte creatinineklaring veroorzaakt, dient men rekening te houden wanneer Symtuza wordt toegediend aan patiënten bij wie de geschatte creatinineklaring wordt gebruikt als leidraad bij bepaalde aspecten van hun klinische behandeling, waaronder het aanpassen van doseringen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat voor meer informatie.

Patiënten met gelijktijdig aanwezige aandoeningen
Leverinsufficiëntie
De veiligheid en werkzaamheid van Symtuza of de componenten ervan zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leverstoornissen. Daarom is Symtuza gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Vanwege een toename van de plasmaconcentratie van ongebonden darunavir dient Symtuza met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2).

Patiënten met hemofilie
Er zijn meldingen van toegenomen bloedingen, inclusief spontane huidhematomen en hemartrose bij patiënten met hemofilie type A en B die werden behandeld met hiv-proteaseremmers. Aan sommige patiënten werd extra factor VIII toegediend. In meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met hiv-proteaseremmers voortgezet of opnieuw opgestart indien de behandeling was stopgezet. Hoewel het werkingsmechanisme nog niet duidelijk is, zijn er aanwijzingen voor een causaal verband. Hemofiliepatiënten moeten daarom worden gewaarschuwd voor een mogelijke toename van bloedingen.

Ernstige huidreacties
Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma met darunavir/ritonavir (N = 3.063) zijn er bij 0,4% van de patiënten ernstige huidreacties gemeld, die gepaard kunnen gaan met koorts en/of verhoging van transaminasen. DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) en Stevens-Johnson-syndroom zijn zelden (< 0,1%) gemeld en in postmarketingervaring is melding gemaakt van toxische epidermale necrolyse en van acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem. De behandeling met Symtuza dient onmiddellijk te worden stopgezet als er zich klachten of symptomen van ernstige huidreacties ontwikkelen. Dat zijn onder andere ernstige huiduitslag of huiduitslag die gepaard gaat met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, spier- of gewrichtspijn, blaren, mondletsels, conjunctivitis, hepatitis en/of eosinofilie.

Allergie voor sulfonamide
Darunavir bevat een sulfonamidegroep. Symtuza dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende allergie voor sulfonamide.

Gewicht en stofwisselingsparameters
Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en met de levensstijl. Voor lipiden zijn er in sommige gevallen aanwijzingen voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterke aanwijzingen zijn dat die aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelingsrichtlijnen. Lipidenstoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Osteonecrose
Hoewel de etiologie als multifactorieel wordt beschouwd (onder meer gebruik van corticosteroïden, consumptie van alcohol, ernstige immunosuppressie, hogere Body Mass Index), zijn er gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met gevorderde hiv-ziekte en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (cART). Patiënten moeten geadviseerd worden medisch advies te vragen als ze gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid of bewegingsproblemen ondervinden.

Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom (IRIS)
Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die worden behandeld met cART is er melding gemaakt van het IRIS. Bij met hiv geïnfecteerde patiënten met ernstige immunodeficiëntie kan bij de start van de cART een ontstekingsreactie optreden tegen asymptomatische of sluimerende opportunistische pathogenen, waarbij er ernstige klinische beelden kunnen ontstaan of de symptomen kunnen verergeren. In de meeste gevallen treden zulke reacties op in de eerste weken of maanden na de start van de cART. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumonie door *Pneumocystis jirovecii* (voorheen bekend als *Pneumocystis carinii*). Alle ontstekingssymptomen dienen te worden geëvalueerd en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Daarnaast is in klinische onderzoeken met toediening van darunavir in combinatie met een lage dosis ritonavir reactivering van herpes simplex en herpes zoster waargenomen.
Er zijn ook meldingen van het optreden van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) in een setting van IRIS; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekten is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.8).

Opportunistische infecties
Bij patiënten die met Symtuza of een andere antiretrovirale therapie worden behandeld, kunnen zich nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie ontwikkelen. Er dient daarom nauwlettend klinisch toezicht op deze patiënten te worden gehouden door artsen die ervaring hebben in de behandeling van patiënten met hiv-geassocieerde aandoeningen.

Interacties met geneesmiddelen
Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen
Symtuza is geïndiceerd voor gebruik als volledig behandelingsschema voor de behandeling van hiv-1-infectie en dient niet te worden toegediend met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.5). Symtuza dient niet gelijktijdig te worden toegediend met geneesmiddelen die farmacokinetisch moeten worden versterkt met ritonavir of cobicistat. Symtuza dient niet gelijktijdig te worden toegediend met geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van een HBV-infectie die tenofovirdisoproxil (als fumaraat, fosfaat of succinaat), lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten.

Pediatrische patiënten
Symtuza mag niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar (zie rubriek 4.2 en 5.3).

Hulpstoffen
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies met Symtuza uitgevoerd. De interacties die zijn vastgesteld in onderzoeken met de afzonderlijke componenten van Symtuza, d.w.z. darunavir (in combinatie met een lage dosis ritonavir), cobicistat, emtricitabine of tenofoviralafenamide, bepalen de interacties die zich bij Symtuza kunnen voordoen.

Darunavir en cobicistat
Darunavir is een remmer van CYP3A, een zwakke remmer van CYP2D6 en een remmer van P-gp. Cobicistat is een op het mechanisme gebaseerde CYP3A-remmer en een zwakke remmer van CYP2D6. Cobicistat remt de transporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 en OATP1B3. Er wordt niet verwacht dat cobicistat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 of CYP2C19 remt. Er wordt niet verwacht dat cobicistat CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 of P-gp (MDR1) induceert.

Gelijktijdige toediening van Symtuza en geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A of getransporteerd door P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 en OATP1B3 kan leiden tot een verhoogde systemische blootstelling aan deze geneesmiddelen, waardoor hun therapeutisch effect en bijwerkingen kunnen worden versterkt of verlengd (zie rubriek 4.3 of de tabel hieronder).

Symtuza mag niet worden gecombineerd met geneesmiddelen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarvan verhoogde systemische blootstelling in verband is gebracht met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen (nauwe therapeutische index).

Gelijktijdige toediening van Symtuza en geneesmiddelen waarvan de actieve metaboliet(en) gevormd is (zijn) door CYPA3, kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties van deze actieve metaboliet(en), wat mogelijk leidt tot verlies van hun therapeutisch effect. Deze interacties worden beschreven in onderstaande interactietabel.

Darunavir en cobicistat worden gemetaboliseerd door CYP3A. Van geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A induceren, zou men verwachten dat ze de klaring van darunavir en cobicistat verhogen, hetgeen zou leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van darunavir en cobicistat (bijv. efavirenz, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, rifampicine, rifapentine, rifabutine, sint-janskruid) (zie rubriek 4.3 en de interactietabel hieronder).

Gelijktijdige toediening van Symtuza en andere geneesmiddelen die CYP3A remmen (bijv. azol-antimycotica zoals clotrimazol), kan de klaring van darunavir en cobicistat verminderen. Dit kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van darunavir en cobicistat. Deze interacties staan in de tabel hieronder beschreven.

In tegenstelling tot ritonavir heeft cobicistat geen inducerend effect op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of UGT1A1. Indien van ritonavir als farmacokinetische versterker wordt overgeschakeld op dit behandelingsschema met cobicistat, is voorzichtigheid geboden tijdens de eerste twee weken van behandeling met Symtuza, in het bijzonder wanneer de doses van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zijn getitreerd of aangepast tijdens het gebruik van ritonavir.

Emtricitabine
Uit *in-vitro*-onderzoek en klinisch farmacokinetisch onderzoek naar interacties is gebleken dat het potentieel voor CYP-gemedieerde interacties tussen emtricitabine en andere geneesmiddelen laag is.

Emtricitabine gaf *in vitro* geen remming van de glucuronidering van een niet-specifiek substraat van UGT. Gelijktijdige toediening van emtricitabine en geneesmiddelen die worden geëlimineerd via actieve tubulaire secretie kan leiden tot een hogere concentratie van emtricitabine en/of de gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen, kunnen de concentratie van emtricitabine verhogen.

Tenofoviralafenamide
Tenofoviralafenamide wordt getransporteerd door P-glycoproteïne (P-gp) en het *breast cancer resistance protein* (BCRP). Bij geneesmiddelen met

een sterk effect op de activiteit van P-gp en BCRP kan een verandering in de absorptie van tenofoviralafenamide optreden. Het is te verwachten dat geneesmiddelen die de activiteit van P-gp induceren (bijv. rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenobarbital) een verlaging geven van de absorptie van tenofoviralafenamide, met als gevolg een lagere plasmaconcentratie van tenofoviralafenamide, wat kan leiden tot een afname van het therapeutisch effect van tenofoviralafenamide en de ontwikkeling van resistentie. Het is te verwachten dat gelijktijdige toediening van tenofoviralafenamide en geneesmiddelen die P-gp remmen (bijv. cobicistat, ritonavir, ciclosporine) leidt tot een verhoging van de absorptie en de plasmaconcentratie van tenofoviralafenamide. Het is niet bekend of gelijktijdige toediening van tenofoviralafenamide en xanthineoxidaseremmers (bijv. febuxostat) leidt tot een hogere systemische blootstelling aan tenofovir.

Tenofoviralafenamide is *in vitro* geen remmer van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6. Het is *in vivo* geen remmer van CYP3A4. Tenofoviralafenamide is *in vitro* een substraat van OATP1B1 en OATP1B3. De activiteit van OATP1B1 en OATP1B3 kan van invloed zijn op de distributie van tenofoviralafenamide in het lichaam.

Interactietabel
Verwachte interacties tussen Symtuza en mogelijk gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zijn weergegeven in tabel 1 hieronder en zijn gebaseerd op de onderzoeken die zijn uitgevoerd met de componenten van Symtuza, als afzonderlijke middelen of in combinatie, of op potentiële interacties die kunnen optreden.

Onderzoek naar interacties met de componenten van Symtuza is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Het interactieprofiel van darunavir hangt af van welke farmacokinetische versterker wordt gebruikt: ritonavir of cobicistat. De aanbevelingen voor het gebruik van darunavir met andere geneesmiddelen kunnen daarom verschillen. Raadpleeg de productinformatie voor darunavir voor verdere informatie.

De onderstaande lijst met voorbeelden van interacties is niet volledig en daarom dient de bijsluiter van elk geneesmiddel dat gelijktijdig met Symtuza wordt toegediend geraadpleegd te worden voor informatie over de metabole route, interactiemechanismen, potentiële risico's en specifieke acties die genomen moeten worden bij gelijktijdige toediening.

Tabel 1: Interacties tussen de afzonderlijke componenten van Symtuza en andere geneesmiddelen

INTERACTIES EN DOSERINGSAANBEVELINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN		
Voorbeelden van geneesmiddelen per therapeutisch gebied	**Interactie**	**Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening**
ALFA-ADRENORECEPTORANTAGONISTEN		
Alfusozine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van alfusozine verhoogt (remming van CYP3A4)	Gelijktijdig gebruik van Symtuza en alfusozine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANESTHETICA		
Alfentanil	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van alfentanil verhoogt.	Bij gelijktijdig gebruik met Symtuza kan het nodig zijn de dosis van alfentanil te verlagen en controle is nodig vanwege het risico op verlengde of vertraagde ademhalingsdepressie.
ANTACIDA		
Aluminium/magnesiumhydroxide Calciumcarbonaat	Op basis van theoretische overwegingen wordt er, gezien de werkingsmechanismen, geen interactie verwacht.	Symtuza en antacida kunnen zonder dosisaanpassingen gelijktijdig worden gebruikt.
ANTI-ANGINOSA/ANTI-ARITMICA		
Disopyramide Flecaïnide Mexiletine Propafenon Lidocaïne (systemisch) Amiodaron Dronedaron Ivabradine Kinidine Ranolazine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van deze anti-aritmica verhoogt. (remming van CYP3A)	Voorzichtigheid is geboden en regelmatige controle van de concentratie, indien mogelijk, wordt voor deze anti-aritmica aanbevolen bij gelijktijdige toediening met Symtuza. Gelijktijdige toediening van amiodaron, dronedaron, ivabradine, kinidine of ranolazine en Symtuza is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Digoxine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van digoxine verhoogt. (remming van P-glycoproteïne)	Het wordt aanbevolen om bij patiënten die worden behandeld met Symtuza te beginnen met de laagst mogelijke dosis digoxine. De dosis digoxine moet zorgvuldig worden getitreerd om het gewenste klinische effect te verkrijgen met opvolging van de algehele klinische toestand van de patiënt.
ANTIBIOTICA		
Claritromycine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat claritromycine de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat verhoogt. (remming van CYP3A) De concentraties van claritromycine kan oplopen na gelijktijdige toediening met DRV/COBI. (remming van CYP3A)	Voorzichtigheid is geboden als claritromycine wordt gecombineerd met Symtuza. Voor patiënten met nierinsufficiëntie dient de Samenvatting van de Productkenmerken van claritromycine te worden geraadpleegd voor de aanbevolen dosis.
ANTICOAGULANTIA/ANTI-AGGREGANTIA		
Apixaban Rivaroxaban	Op basis van theoretische overwegingen kan gelijktijdige toediening van Symtuza en deze anticoagulantia de concentraties van het anticoagulans verhogen. (remming van CYP3A en/of P-glycoproteïne)	Gelijktijdige toediening van Symtuza met een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) dat wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en getransporteerd door P-gp wordt niet aanbevolen aangezien dit kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen.
Dabigatranetexilaat Edoxaban	dabigatranetexilaat (150 mg): <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg enkelvoudige dosis:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C_{max} ↑ 99%	Klinische opvolging en dosisvermindering is vereist wanneer een DOAC, dat getransporteerd wordt door P-gp maar niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, met inbegrip van dabigatranetexilaat en edoxaban, gelijktijdig wordt toegediend met Symtuza.
Ticagrelor	Op basis van theoretische overwegingen kan gelijktijdige toediening van DRV/COBI en ticagrelor de concentraties van ticagrelor verhogen. (remming van CYP3A en/of P-glycoproteïne)	Gelijktijdige toediening van Symtuza en ticagrelor is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Clopidogrel	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van Symtuza met clopidogrel de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van clopidogrel zal verlagen, wat de plaatjesaggregatieremmende activiteit van clopidogrel kan verminderen.	Gelijktijdige toediening van Symtuza met clopidogrel wordt niet aanbevolen. Het gebruik van andere anti-aggregantia die niet beïnvloed worden door CYP-remming of -inductie (bijv. prasugrel) wordt aanbevolen (zie rubriek 4.3).
Warfarine	Op basis van theoretische overwegingen kan DRV/COBI de plasmaconcentraties van warfarine veranderen.	Het wordt aanbevolen om bij gelijktijdige toediening van warfarine en Symtuza regelmatig de internationaal gestandaardiseerde ratio (INR) te controleren.
ANTICONVULSIVA		

Carbamazepine Fenobarbital Fenytoïne	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat deze anticonvulsiva de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat en/of tenofoviralafenamide verlagen. (inductie van CYP3A en/of P-gp)	Gelijktijdige toediening van Symtuza en deze anticonvulsiva is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Oxcarbazepine		Gelijktijdige toediening van Symtuza en oxcarbazepine wordt niet aanbevolen. Er dienen andere anticonvulsiva te worden overwogen.
Clonazepam	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat Symtuza de concentraties van clonazepam verhoogt (remming van CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als Symtuza wordt toegediend in combinatie met clonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Kruidensupplementen Sint-janskruid	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat sint-janskruid de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat en/of tenofoviralafenamide verlaagt. (inductie van CYP3A en/of P-gp)	Gelijktijdige toediening van sint-janskruid en Symtuza is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Paroxetine Sertraline	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van deze antidepressiva verhoogt. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A) Eerdere gegevens over darunavir *geboost* met ritonavir, toonden echter een verlaging van de plasmaconcentratie van deze antidepressiva (onbekend mechanisme); dit laatste is mogelijk specifiek voor ritonavir.	Als deze antidepressiva gelijktijdig met Symtuza moeten worden gebruikt, wordt klinische opvolging aanbevolen en kan een dosisaanpassing van het antidepressivum nodig zijn.
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodon	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van deze antidepressiva verhoogt. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)	
ANTIDIABETICA		
Metformine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van metformine verhoogt. (remming van MATE1)	Zorgvuldige klinische opvolging en aanpassing van de metforminedosis wordt aanbevolen bij patiënten die Symtuza gebruiken.
ANTI-EMETICA		
Domperidon	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van domperidon met Symtuza is gecontra-indiceerd
ANTIMYCOTICA		
Clotrimazol Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van deze antimycotica verhoogt, en de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat en/of tenofoviralafenamide kunnen verhoogd zijn door deze antimycotica. (remming van CYP3A en/of P-gp)	Voorzichtigheid is vereist en klinische opvolging wordt aanbevolen. Als gelijktijdige toediening vereist is, dient de dagelijkse dosis van itraconazol niet hoger te zijn dan 200 mg.
Voriconazol	De concentraties van voriconazol kunnen stijgen of dalen bij gelijktijdige toediening met DRV/COBI.	Voriconazol dient niet samen met Symtuza te worden toegediend, tenzij een evaluatie van de verhouding tussen de voordelen en de risico's het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.

ANTI-JICHTMIDDELEN		
Colchicine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van colchicine verhoogt. (remming van CYP3A en/of P-glycoproteïne)	Bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie die een behandeling nodig hebben met Symtuza, wordt aanbevolen de dosis van colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken. De combinatie van colchicine en Symtuza is gecontra-indiceerd bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).
ANTIMALARIAMIDDELEN		
Artemether/lumefantrine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van lumefantrine verhoogt. (remming van CYP3A)	Symtuza en artemether/lumefantrine kunnen zonder dosisaanpassingen worden gebruikt; bij gelijktijdige toediening is echter vanwege de hogere blootstelling aan lumefantrine voorzichtigheid geboden.
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Rifampicine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat rifampicine de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat en/of tenofoviralafenamide verlaagt. (inductie van CYP3A en/of P-gp)	Gelijktijdig gebruik van rifampicine en Symtuza is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifabutine Rifapentine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat deze antimycobacteriële middelen de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat en/of tenofoviralafenamide verlagen. (inductie van CYP3A en/of P-gp)	Gelijktijdige toediening van Symtuza met rifabutine en rifapentine wordt niet aanbevolen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, is de aanbevolen dosis van rifabutine 150 mg 3 maal per week op vaste dagen (bijvoorbeeld maandag-woensdag-vrijdag). Verhoogde controle op bijwerkingen gerelateerd aan rifabutine, waaronder neutropenie en uveïtis, is vereist vanwege een verwachte verhoogde blootstelling aan rifabutine. Verdere dosisverlaging van rifabutine is niet onderzocht. Er dient in acht te worden genomen dat de dosis van 150 mg tweemaal per week mogelijk geen optimale blootstelling aan rifabutine oplevert, wat kan leiden tot een risico op resistentie tegen rifamycine en falen van de behandeling. De officiële richtlijnen met betrekking tot de passende behandeling van tuberculose bij patiënten met een hiv-infectie moeten in acht worden genomen. Deze aanbeveling verschilt van die voor darunavir *geboost* met ritonavir. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir voor verdere details.
CYTOSTATICA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Everolimus Irinotecan	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van deze cytostatica verhoogt. (remming van CYP3A)	De concentratie van deze geneesmiddelen kan verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met Symtuza, wat kan leiden tot een toename van de bijwerkingen die gewoonlijk bij deze geneesmiddelen voorkomen. Voorzichtigheid is geboden als een van deze cytostatica met Symtuza wordt gecombineerd. Gelijktijdig gebruik van everolimus of irinotecan en Symtuza wordt niet aanbevolen.
ANTIPSYCHOTICA/NEUROLEPTICA		

Perfenazine Risperidon Thioridazine Lurasidon Pimozide Quetiapine Sertindol	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt. (remming van CYP3A, CYP2D6 en/of P-gp)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als Symtuza wordt toegediend in combinatie met perfenazine, risperidon of thioridazine. Overweeg voor deze neuroleptica de dosis van het neurolepticum te verlagen bij gelijktijdige toediening met Symtuza. De combinatie van lurasidon, pimozide, quetiapine of sertindol en Symtuza is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
BÈTABLOKKERS		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van deze bètablokkers verhoogt. (remming van CYP2D6)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als Symtuza wordt toegediend in combinatie met bètablokkers en een lagere dosis van de bètablokker dient te worden overwogen.
CALCIUMKANAALBLOKKERS		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentratie van deze calciumkanaalblokkers verhoogt. (remming van CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als deze geneesmiddelen in combinatie met Symtuza worden toegediend.
CORTICOSTEROÏDEN		
Corticosteroïden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd (waaronder betamethason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van deze corticosteroïden verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdig gebruik van Symtuza en corticosteroïden (alle toedieningswegen) die worden gemetaboliseerd door CYP3A kan het risico verhogen op de ontwikkeling van systemische bijwerkingen van corticosteroïden, waaronder het cushingsyndroom en bijnierschorssuppressie. Gelijktijdige toediening met door CYP3A gemetaboliseerde corticosteroïden wordt niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïdeffecten. Alternatieve corticosteroïden die minder afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, bijvoorbeeld beclometason, moeten worden overwogen, vooral bij langdurig gebruik.
Dexamethason (systemisch)	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat (systemisch) dexamethason de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat verlaagt. (inductie van CYP3A)	Systemisch dexamethason dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als het wordt gecombineerd met Symtuza.
ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN		
Bosentan	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat bosentan de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat verlaagt. (inductie van CYP3A) Er wordt verwacht dat Symtuza de plasmaconcentraties van bosentan verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening van Symtuza en bosentan wordt niet aanbevolen.
ERGOTALKALOÏDEN		

bijv. Dihydroergotamine Ergometrine Ergotamine Methylergonovine	Op basis van theoretische overwegingen kan DRV/COBI de blootstelling aan ergotalkaloïden verhogen.	Gelijktijdige toediening van Symtuza en ergotalkaloïden is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
DIRECT WERKENDE ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HEPATITIS C-VIRUS (HCV)		
NS3-4A-proteaseremmers		
Elbasvir/grazoprevir	Op basis van theoretische overwegingen kan Symtuza de blootstelling aan grazoprevir verhogen. (remming van OATP1B en CYP3A)	Gelijktijdig gebruik van Symtuza en elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Op basis van theoretische overwegingen kan DRV/COBI de blootstelling aan glecaprevir en pibrentasvir verhogen. (remming van P-gp, BCRP en/of OATP1B1/3)	Het wordt niet aanbevolen Symtuza gelijktijdig toe te dienen met glecaprevir/pibrentasvir.
Daclatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Op basis van theoretische overweging wordt geen klinisch relevante interactie verwacht.	Symtuza en sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir of daclatasvir kunnen gelijktijdig worden gebruikt zonder aanpassing van de doseringen.
Kruidenmiddelen		
Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)	Op basis van theoretische overwegingen kan sint-janskruid de blootstelling aan DRV/COBI (inductie van CYP3A4) en TAF aanzienlijk verlagen. (inductie van P-gp)	Gelijktijdig gebruik van Symtuza en deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
HMG-COA-REDUCTASEREMMERS		
Atorvastatine Fluvastatine Pitavastatine Pravastatine Rosuvastatine	Atorvastatine (10 mg eenmaal daags): atorvastatine AUC ↑ 290% atorvastatine C_{max} ↑ 319% atorvastatine C_{min} ND Rosuvastatine (10 mg eenmaal daags): rosuvastatine AUC ↑ 93% rosuvastatine C_{max} ↑ 277% rosuvastatine C_{min} ND Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, lovastatine en simvastatine verhoogt. (remming van CYP3A en/of transport)	Gelijktijdig gebruik van een HMG-CoA-reductaseremmer en Symtuza kan de plasmaconcentraties van het lipidenverlagende middel verhogen, hetgeen kan leiden tot bijwerkingen, zoals myopathie. Als toediening van HMG-CoA-reductaseremmers en Symtuza gewenst is, wordt aanbevolen om te starten met de laagste dosis en te titreren tot het gewenste klinische effect waarbij tegelijkertijd de veiligheid wordt gecontroleerd. Gelijktijdig gebruik van Symtuza met lovastatine en simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Lovastatine Simvastatine		
ANDERE ANTILIPAEMICA		
Lomitapide	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat Symtuza de blootstelling aan lomitapide bij gelijktijdige toediening verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
H_2-RECEPTORANTAGONISTEN		
Cimetidine Famotidine Nizatidine Ranitidine	Op basis van theoretische overweging wordt er, gezien de werkingsmechanismen, geen interactie verwacht.	Symtuza kan zonder dosisaanpassingen gelijktijdig met H2-receptorantagonisten worden toegediend.
IMMUNOSUPPRESSIVA		

Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van deze immunosuppressiva verhoogt. (remming van CYP3A) Er wordt verwacht dat gelijktijdig toediening met ciclosporine de plasmaconcentratie van tenofoviralafenamide verhoogt. (remming van P-gp)	Bij gelijktijdige toediening van Symtuza en het immunosuppressivum moet de concentratie van het immunosuppressivum worden gecontroleerd.
Everolimus		Gelijktijdig gebruik van everolimus en Symtuza wordt niet aanbevolen.
BÈTA-AGONISTEN VIA INHALATIE		
Salmeterol	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van salmeterol verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdig gebruik van salmeterol en Symtuza wordt niet aanbevolen. De combinatie kan mogelijk leiden tot een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen met salmeterol, waaronder QT-verlenging, hartkloppingen en sinustachycardie.
NARCOTISCHE ANALGETICA/BEHANDELING VAN OPIOÏDAFHANKELIJKHEID		
Buprenorfine/naloxon	Op basis van theoretische overwegingen kan DRV/COBI de plasmaconcentraties van buprenorfine en/of norbuprenorfine verhogen.	Mogelijk is het niet nodig de dosis van buprenorfine aan te passen als het tegelijkertijd wordt toegediend met Symtuza, maar het wordt aanbevolen de patiënt nauwlettend klinisch te controleren op tekenen van opiaatvergiftiging.
Methadon	Op basis van theoretische overwegingen kan DRV/COBI de plasmaconcentratie van methadon verhogen. Bij darunavir *geboost* met ritonavir is een geringe verlaging van de plasmaconcentraties van methadon waargenomen. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir voor verdere details.	Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist wanneer de combinatie met Symtuza wordt gestart. Klinische opvolging wordt aanbevolen, aangezien het bij sommige patiënten nodig kan zijn om de onderhoudstherapie aan te passen.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Op basis van theoretische overwegingen kan DRV/COBI de plasmaconcentraties van deze analgetica verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van Symtuza en deze analgetica.
ANTICONCEPTIVA OP BASIS VAN OESTROGEEN		
Drospirenon-ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg eenmaal daags)	drospirenon AUC ↑ 58% drospirenon C_{max} ↑ 15% drospirenon C_{min} ND	Alternatieve of aanvullende anticonceptieve maatregelen worden aanbevolen wanneer anticonceptiva op basis van oestrogeen gelijktijdig worden toegediend met Symtuza. Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormoonsuppletietherapie moeten klinisch gevolgd worden op tekenen van oestrogeentekort. Als Symtuza gelijktijdig wordt toegediend met een product dat drospirenon bevat, wordt aanbevolen de patiënt klinisch op te volgen vanwege de mogelijkheid van hyperkaliëmie.
Ethinylestradiol	ethinylestradiol AUC ↓ 30% ethinylestradiol C_{max} ↓ 14% ethinylestradiol C_{min} ND	
Norethindron	Op basis van theoretische overwegingen kan DRV/COBI de plasmaconcentraties van norethindron veranderen.	
OPIOÏDE ANTAGONISTEN		
Naloxegol	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van Symtuza en naloxegol is gecontra-indiceerd.
FOSFODIËSTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-REMMERS		

Voor de behandeling van erectiele dysfunctie Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van deze PDE-5-remmers verhoogt. (remming van CYP3A)	Bij gelijktijdig gebruik van PDE-5-remmers voor de behandeling van erectiestoornissen met Symtuza is voorzichtigheid geboden. Als het nodig is Symtuza te combineren met sildenafil, vardenafil of tadalafil, wordt aanbevolen sildenafil te gebruiken in een eenmalige dosis van maximaal 25 mg per 48 uur, vardenafil in een eenmalige dosis van maximaal 2,5 mg per 72 uur of tadalafil in een eenmalige dosis van maximaal 10 mg per 72 uur. De combinatie van avanafil en Symtuza is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie Sildenafil Tadalafil	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentraties van deze PDE-5-remmers verhoogt. (remming van CYP3A)	Een veilige en effectieve dosis sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, gelijktijdig toegediend met Symtuza, is niet vastgesteld. Er is een grotere mogelijkheid op bijwerkingen die worden gezien bij sildenafil (waaronder visusstoornissen, hypotensie, verlengde erectieduur en syncope). Daarom is gelijktijdige toediening van Symtuza en sildenafil bij gebruik voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van Symtuza en tadalafil bij gebruik voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie wordt niet aanbevolen.
PROTONPOMPREMMERS		
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Op basis van theoretische overweging wordt er, gezien de werkingsmechanismen, geen interactie verwacht.	Symtuza kan zonder dosisaanpassingen gelijktijdig met protonpompremmers worden toegediend.
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Buspiron Clorazepaat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteraal) Zolpidem Midazolam (oraal) Triazolam	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat DRV/COBI de plasmaconcentratie van deze sedativa/hypnotica verhoogt. (remming van CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als Symtuza wordt toegediend in combinatie met deze sedativa/hypnotica en een lagere dosis van de sedativa/hypnotica dient te worden overwogen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Symtuza en parenteraal midazolam. Gelijktijdige toediening van Symtuza en parenteraal midazolam dient plaats te vinden op een intensivecareafdeling of in een vergelijkbare omgeving, zodat strikte klinische opvolging en aangewezen medische behandeling in geval van ademhalingsdepressie en/of verlengde sedatie zijn gewaarborgd. Dosisaanpassing van midazolam dient te worden overwogen, in het bijzonder als er meer dan één dosis van midazolam wordt toegediend. Gelijktijdige toediening van oraal midazolam of triazolam en Symtuza is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
BEHANDELING VOOR VOORTIJDIGE EJACULATIE		
Dapoxetine	Niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van Symtuza met dapoxetine is gecontra-indiceerd.

UROLOGISCHE GENEESMIDDELEN		
Fesoterodine Solifenacine	Niet onderzocht.	Met voorzichtigheid gebruiken. Volg bijwerkingen van fesoterodine of solifenacine op, dosisverlaging van fesoterodine of solifenacine kan nodig zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van Symtuza bij zwangere vrouwen. Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat darunavir, cobicistat of tenofoviralafenamide niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat emtricitabine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van darunavir of emtricitabine wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe schadelijke effecten van cobicistat of tenofoviralafenamide wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Behandeling met darunavir/cobicistat (twee van de componenten van Symtuza) tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir (zie rubriek 5.2), wat gepaard kan gaan met een verhoogd risico op falen van de behandeling en een verhoogd risico op transmissie van hiv naar het kind. Daarom dient therapie met Symtuza niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met Symtuza overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding
Emtricitabine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of darunavir, cobicistat of tenofoviralafenamide bij de mens worden uitgescheiden in de moedermelk. Dieronderzoek heeft uitgewezen dat darunavir, cobicistat en tenofovir in de melk wordt uitgescheiden. Onderzoeken bij ratten hebben uitgewezen dat darunavir in de melk wordt uitgescheiden en dat hoge concentraties (1.000 mg/kg/dag) resulteerden in toxiciteit bij de nakomelingen.

Vanwege de mogelijkheid van bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moeten vrouwen geïnstrueerd worden geen borstvoeding te geven zolang ze Symtuza innemen.

Om overdracht van hiv naar de zuigeling te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met hiv geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van darunavir, cobicistat, emtricitabine of tenofoviralafenamide op de vruchtbaarheid bij de mens. Er was geen effect op de paring of de vruchtbaarheid bij dieren (zie rubriek 5.3). Op basis van dieronderzoek is er bij behandeling met Symtuza geen effect op de paring of de vruchtbaarheid te verwachten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Symtuza heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten erop worden gewezen dat er bij behandeling met Symtuza duizeligheid kan optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Het algehele veiligheidsprofiel van Symtuza is gebaseerd op gegevens van een gerandomiseerd, dubbelblind, vergelijkend fase II-onderzoek, GS-US-299-0102 (N = 103 op darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviralafenamide [D/C/F/TAF]), gegevens van 2 fase III-onderzoeken TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N = 362 op D/C/F/TAF) en TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 op D/C/F/TAF), en op alle beschikbare gegevens van klinische onderzoeken en postmarketingsurveillance betreffende de componenten van het middel. Aangezien Symtuza is samengesteld uit darunavir, cobicistat, emtricitabine en tenofoviralafenamide, kunnen de bijwerkingen worden verwacht die bij elk van deze stoffen afzonderlijk voorkomen.

De bijwerkingen die het vaakst (> 5%) werden gemeld bij behandelingsnaïeve patiënten in de fase II- (GS-299-0102) en fase III-studie (AMBER, TMC114FD2HTX3001, week 96-analyse) waren diarree (22,6%), hoofdpijn (13,1%), rash (12,7%), nausea (9,7%), vermoeidheid (8,0%) en abdominale pijn (5,8%).

De bijwerkingen die het vaakst (> 5%) werden gemeld bij voorbehandelde patiënten bij wie het virus werd onderdrukt (EMERALD-studie TMC114IFD3013, week 96-analyse) waren diarree (10,5%), hoofdpijn (10,4%), artralgie (7,7%), abdominale pijn (7,5%), vermoeidheid (5,9%) en rash (5,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
Bijwerkingen zijn aangegeven per systeem-/orgaanklasse en frequentiecategorie in Tabel 2. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 2

MedDRA systeem-/orgaanklasse **Frequentiecategorie**	**Bijwerking**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
vaak	anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
vaak soms	(geneesmiddel)overgevoeligheid immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
vaak soms	diabetes mellitus, anorexie, hypercholesterolemie, low density lipoproteïne verhoogd, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie, dyslipidemie hyperglykemie
Psychische stoornissen	
vaak	abnormale dromen
Zenuwstelselaandoeningen	
zeer vaak vaak	hoofdpijn duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	
zeer vaak vaak soms	diarree braken, nausea, abdominale pijn, abdominale distensie, dyspepsie, flatulentie acute pancreatitis, pancreasenzymen verhoogd
Lever- en galaandoeningen	
vaak soms	leverenzym verhoogd acute hepatitis[a], cytolytische hepatitis[a]
Huid- en onderhuidaandoeningen	
zeer vaak	rash (waaronder maculaire, maculopapuleuze, papuleuze, erythemateuze, jeukende rash, gegeneraliseerde rash en allergische dermatitis)

vaak	pruritus, urticaria
soms	angio-oedeem
zelden	geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen[a], syndroom van Stevens-Johnson[a]
niet bekend	toxische epidermale necrolyse[a], gegeneraliseerd pustuleus exantheem acuut[a]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
vaak	artralgie, myalgie
soms	osteonecrose
Nier- en urinewegaandoeningen	
zelden	kristal-nefropathie[a§]
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
soms	gynaecomastie[a]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
vaak	asthenie, vermoeidheid
Onderzoeken	
vaak	bloedcreatinine verhoogd

[a] Verdere bijwerkingen die alleen zijn gezien met darunavir/ritonavir in andere onderzoeken of postmarketingervaring
§ Bijwerking waargenomen in de postmarketingsetting. Op basis van de *guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 2, September 2009*), werd de frequentie van deze bijwerking in de postmarketingsetting vastgesteld aan de hand van de 'Regel van 3'

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen
Rash
Rash is een vaak voorkomende bijwerking bij patiënten die met darunavir worden behandeld. De rash was meestal licht tot matig ernstig, trad vaak op binnen de eerste vier behandelweken en verdween bij voortzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4). In de fase II/III-onderzoeken bij behandelingsnaïeve patiënten kreeg 12,7% (59/465) van de patiënten die Symtuza ontvingen rash (waarvan de meeste graad 1), 1,5% (7/465) van de patiënten stopte met de behandeling vanwege rash, van wie één vanwege rash en overgevoeligheid. In het fase III-onderzoek bij voorbehandelde patiënten bij wie het virus werd onderdrukt (EMERALD-studie TMC114IFD3013) kreeg 5,1% (39/763) van de patiënten die Symtuza ontvingen rash (waarvan de meeste graad 1) en niemand stopte met de behandeling vanwege rash.

Stofwisselingsparameters
Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

In het fase III-onderzoek naar behandeling van behandelingsnaïeve patiënten met Symtuza werd er op week 48 en week 96 een stijging waargenomen van de nuchtere waarden van de lipidenparameters totaal cholesterol, direct bepaalde lagedichtheidlipoproteïne (LDL)- en hogedichtheidlipoproteïne (HDL)-cholesterol en de triglyceriden ten opzichte van *baseline* (zie Tabel 3). De mediane stijgingen ten opzichte van *baseline* waren op week 48 groter in de groep met D/C/F/TAF dan in de groep met DRV/ cobicistat (COBI)+F/ tenofovir-disoproxil-fumaraat (TDF).

Tabel 3

Lipide-parameter	Mediaan op *baseline*	Mediane toename t.o.v. *baseline* op		
		Week 48 D/C/F/TAF	Week 48 D/C + F/TDF	Week 96* D/C/F/TAF
Totaal cholesterol (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Triglyceriden (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 voor alle 4 lipide-parameters bij de vergelijking van D/C/F/TAF versus D/C + F/TDF op week 48
* Geen vergelijkende gegevens beschikbaar na week 48

Afwijkingen aan het skeletspierstelsel
Toename van creatinefosfokinase (CPK), myalgie, myositis en, in zeldzame gevallen, rabdomyolyse, zijn gemeld bij gebruik van hiv-proteaseremmers, vooral in combinatie met NRTI's.

Osteonecrose
Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, gevorderde hiv-ziekte of langdurige blootstelling aan een antiretrovirale combinatietherapie (cART). De frequentie hiervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom
Bij met hiv geïnfecteerde patiënten met ernstige immunodeficiëntie kan op het moment van de cART een ontstekingsreactie optreden tegen asymptomatische of sluimerende opportunistische infecties. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekten is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Bloedingen bij hemofiliepatiënten
Er zijn meldingen geweest van toegenomen spontane bloedingen bij hemofiliepatiënten die antiretrovirale proteaseremmers kregen (zie rubriek 4.4).

Verlaging van de geschatte creatinineklaring
Cobicistat verhoogt het serumcreatinine door remming van de tubulaire secretie van creatinine, zonder de glomerulaire functie in de nieren aan te tasten, zoals is bepaald met, onder andere, Cystatine C (Cyst C) als filtratiemarker.

In het fase III-onderzoek naar behandeling van behandelingsnaïeve patiënten met Symtuza werd er een verhoging van het serumcreatinine en een verlaging van de $eGFR_{CG}$ vastgesteld bij de eerste beoordeling tijdens de behandelingsperiode (week 2) en die bleven stabiel gedurende een periode van 96 weken. Op week 48 waren de veranderingen ten opzichte van *baseline* bij D/C/F/TAF kleiner dan bij D/C+F/TDF. De mediane verandering in de $eGFR_{CG}$ was -5,5 ml/min bij D/C/F/TAF en -12,0 ml/min bij D/C+F/TDF ($p < 0,001$). Met Cyst C als filtratiemarker was de mediane verandering van de met de CKD-EPI-formule berekende glomerulaire filtratiesnelheid ($eGFR_{CKD\text{-}EPI\ CystC}$) respectievelijk 4,0 ml/min/1,73 m^2 en 1,6 ml/min/1,73 m^2 ($p < 0,001$). Op week 96 was de mediane verandering in $eGFR_{CG}$ -5.2 ml/min bij D/C/F/TAF. Met Cyst C als filtratiemarker was de mediane verandering van de met de CKD-EPI-formule (N = 22) berekende glomerulaire filtratiesnelheid ($eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cyst\ C}$) bij D/C/F/TAF +4,4 ml/min/1,73 m^2.

Pediatrische patiënten
De veiligheid van Symtuza bij pediatrische patiënten is niet onderzocht. De veiligheid van de componenten van Symtuza is echter onderzocht via de klinische studie TMC114-C230 (N = 12) voor darunavir met ritonavir en GS-US-292-0106 (N = 50) voor een combinatiepreparaat met elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofoviralafenamide. De gegevens van deze onderzoeken lieten zien dat het algehele veiligheidsprofiel van de componenten van Symtuza bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar die minstens 40 kg wogen overeenkwam met het profiel dat bij de populatie van volwassenen was gevonden (zie rubriek 5.1).

Andere bijzondere populaties
Patiënten die eveneens geïnfecteerd zijn met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus
Er is beperkt informatie beschikbaar over het gebruik van de componenten van Symtuza bij patiënten die tevens geïnfecteerd zijn met het hepatitis B- en/of het hepatitis C-virus.

Van de 1.968 eerder behandelde patiënten die werden behandeld met darunavir in combinatie met ritonavir (600/100 mg tweemaal daags), waren 236 patiënten tevens geïnfecteerd met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus. Patiënten met deze co-infecties hadden zowel direct voorafgaand aan als tijdens de behandelingsperiode een grotere kans op verhoogde levertransaminasen dan patiënten zonder chronische virale hepatitis. De veiligheid van emtricitabine en tenofoviralafenamide in combinatie met elvitegravir en cobicistat als tablet met vastedosiscombinatie is onderzocht bij ongeveer 70 patiënten die zowel met hiv als HBV waren geïnfecteerd en die momenteel in een open-label klinische studie (GS-US-292-1249) voor hiv worden behandeld. Op grond van deze beperkte ervaring, lijkt het veiligheidsprofiel van emtricitabine/tenofoviralafenamide bij patiënten die zowel met hiv als HBV zijn geïnfecteerd overeen te komen met dat bij patiënten die alleen met hiv-1 zijn geïnfecteerd (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie
Postbus 97

1000 BRUSSEL Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

De ervaring met acute overdosering met Symtuza bij mensen is beperkt.
Als een overdosering zich voordoet, moet de patiënt worden gecontroleerd op aanwijzingen voor toxiciteit (zie rubriek 4.8).

Er is geen specifiek antidotum tegen een overdosering met Symtuza. De behandeling van overdosering met Symtuza bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, inclusief opvolging van de vitale functies en de observatie van de klinische toestand van de patiënt.

Aangezien darunavir en cobicistat sterk gebonden zijn aan plasma-eiwitten, is het onwaarschijnlijk dat deze stoffen in belangrijke mate worden geëlimineerd door hemodialyse of peritoneale dialyse. Emtricitabine kan worden geëlimineerd door middel van hemodialyse, waarbij ongeveer 30% van de emtricitabinedosis wordt geëlimineerd in een dialysetijd van 3 uur als de dialyse binnen 1,5 uur na de toediening van emtricitabine is gestart. Tenofovir kan efficiënt door middel van hemodialyse worden geëlimineerd met een extractieratio van ongeveer 54%. Het is niet bekend of emtricitabine of tenofovir kan worden geëlimineerd door middel van peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor hiv-infectie, combinatiepreparaten, ATC-code: J05AR22

Werkingsmechanisme
Darunavir is een remmer van de dimerisatie en van de katalytische activiteit van het hiv-1-protease (K_D van 4,5 x 10^{-12} M). Het remt selectief de splitsing (*cleavage*) van door hiv gecodeerde gag-pol-polyproteïnen in cellen geïnfecteerd met het virus. Zo wordt de vorming van volgroeide infectieuze viruspartikels verhinderd.

Cobicistat is een op het mechanisme gebaseerde remmer van cytochroom P450 van de CYP3A-subfamilie. Remming van CYP3A-gemedieerd metabolisme door cobicistat verhoogt de systemische blootstelling van CYP3A-substraten (zoals darunavir), die beperkte biologische beschikbaarheid en een kortere halfwaardetijd hebben door CYP3A-afhankelijke metabolisering.

Emtricitabine is een nucleoside reverse-transcriptaseremmer (NRTI) en een nucleosideanaloog van 2'-desoxycytidine. Emtricitabine wordt gefosforyleerd door cellulaire enzymen, waarbij emtricitabinetrifosfaat wordt gevormd. Emtricitabinetrifosfaat remt hiv-replicatie doordat het ingebouwd wordt in het virus-DNA door hiv-reverse transcriptase (hiv-RT), wat beëindiging (terminatie) van de DNA-keten tot gevolg heeft.

Tenofoviralafenamide is een nucleotide reverse-transcriptaseremmer (NtRTI) en een fosfonoamidaat prodrug van tenofovir (2'-desoxyadenosinemonofosfaatanaloog). Cellen zijn doorlaatbaar voor tenofoviralafenamide. Verder is tenofoviralafenamide - als gevolg van een grotere stabiliteit in het cytoplasma en intracellulaire activering door middel van hydrolyse door cathepsine-A - efficiënter dan tenofovirdisoproxil wat betreft het concentreren van tenofovir in mononucleaire cellen in perifeer bloed (PBMC's) (waaronder lymfocyten en andere cellen die doelwit zijn van hiv) en macrofagen. Intracellulair tenofovir wordt vervolgens gefosforyleerd tot de farmacologisch werkzame metaboliet tenofovirdifosfaat. Tenofovirdifosfaat remt de replicatie van hiv doordat het door het hiv-reverse-transcriptase (hiv-RT) in het virale DNA wordt opgenomen, met als gevolg beëindiging van de DNA-keten.

Antivirale activiteit *in vitro*
In onderzoeken met combinaties van twee geneesmiddelen in celkweken vertoonden darunavir, emtricitabine en tenofoviralafenamide additieve tot synergistische antivirale effecten.

Darunavir vertoont activiteit tegen laboratoriumstammen en klinische isolaten van hiv-1 en laboratoriumstammen van hiv-2 in acuut geïnfecteerde T-cellijnen, humane PBMC's en humane monocyten/macrofagen met mediane E_{50}-waarden tussen de 1,2 en 8,5 nM (0,7 tot 5,0 ng/ml). Darunavir vertoont *in vitro* antivirale activiteit tegen een breed panel van primaire isolaten van hiv-1-groep M (A, B, C, D, E, F, G) en groep O, met EC_{50}-waarden van < 0,1 tot 4,3 nM. Deze EC_{50}-waarden liggen ver onder de 50% cellulaire toxiciteitsconcentratiegrens van 87 µM tot > 100 µM.

Cobicistat heeft geen detecteerbare antivirale activiteit tegen hiv-1 en antagoneert het antivirale effect van darunavir, emtricitabine, of tenofovir niet.

De antivirale activiteit van emtricitabine tegen laboratorium- en klinische isolaten van hiv-1 is onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, de MAGI CCR5-cellijn en PBMC's. De EC_{50}-waarden voor emtricitabine lagen tussen 0,0013 en 0,64 µM. Emtricitabine vertoonde in celkweek antivirale werkzaamheid tegen de hiv-1-subtypen (*clades*) A, B, C, D, E, F en G (EC_{50}-waarden lagen tussen 0,007 en 0,075 µM) en vertoonde stamspecifieke activiteit tegen hiv-2 (EC_{50}-waarden lagen tussen 0,007 en 1,5 µM).

De antivirale activiteit van tenofoviralafenamide tegen laboratorium- en klinische isolaten van hiv-1 subtype B is onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, PBMC's, primaire monocyten/macrofagen en CD4+-T-lymfocyten. De EC_{50}-waarden voor tenofoviralafenamide lagen tussen 2,0 en 14,7 nM. Tenofoviralafenamide vertoonde in celkweek antivirale activiteit tegen alle hiv-1-groepen (M, N en O), inclusief subtypen A, B, C, D, E, F en G (EC_{50}-waarden lagen tussen 0,10 en 12,0 nM) en vertoonde stamspecifieke activiteit tegen hiv-2 (EC_{50} waarden lagen tussen 0,91 en 2,63 nM).

Resistentie
De *in-vitro*-selectie van tegen darunavir resistente virussen uit wild-type hiv-1 was een langdurig proces (> 3 jaar). De geselecteerde virussen konden niet groeien in aanwezigheid van darunavirconcentraties boven 400 nM. Virussen die onder deze omstandigheden werden geselecteerd en een verminderde gevoeligheid vertoonden voor darunavir (bereik: 23-50 maal), vertoonden 2 tot 4 aminozuursubstituties in het proteasegen. De verminderde gevoeligheid voor darunavir van de virussen die bij het selectie-experiment opkwamen, kon niet worden verklaard door het optreden van deze proteasemutaties.

In vivo werden darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L of M, T74P, L76V, I84V en L89V) in hiv-1-protease afgeleid van gegevens uit klinisch onderzoek bij ART-voorbehandelde patiënten, die allen eerder waren behandeld met een proteaseremmer.

Verminderde gevoeligheid voor emtricitabine is geassocieerd met M184V/I-mutaties in het hiv-1-RT.

Bij hiv-1-isolaten met verminderde gevoeligheid voor tenofoviralafenamide bestaat er een K65R-mutatie in het hiv-1-RT; daarnaast is er een tijdelijke K70E-mutatie in het hiv-1-RT waargenomen. Hiv-1-isolaten met de K65R-mutatie hebben een licht verminderde gevoeligheid voor abacavir, emtricitabine, tenofovir en lamivudine.

Ontstaan van resistentie bij met hiv-1 geïnfecteerde, behandelingsnaïeve patiënten en patiënten met virussuppressie
Gedurende 96 weken behandeling in de fase III-studies TMC114FD2HTX3001 (AMBER) bij behandelingsnaïeve patiënten en TMC114IFD3013 (EMERALD) bij voorbehandelde patiënten met virussuppressie werden resistentieproeven uitgevoerd op monsters van patiënten met virologisch falen volgens het protocol (*protocol-defined virologic failure* [PDVF]) en die ≥ 400 hiv-1 RNA-kopieën/ml hadden op het moment van falen of op latere tijdstippen. Ontstaan van resistentie in de Symtuza-groepen is weergegeven in Tabel 4. Er werden geen met DRV-, met primaire PI- of met TDF/TAF-resistentie geassocieerde mutaties waargenomen.

Tabel 4: Ontstaan van resistentie in de AMBER- en de EMERALD-studie (week 96)

Studie	Behandel-groep	Proef-personen, n	Proef-personen met PDVF, n (%)	Proefpersonen met PDVF beoordeeld op resistentie, n (%)	Proefpersonen met ≥1 ontstane RAM, n (%)		
					Protease	Reverse-transcriptase	
					Primair PI/DRV	TDF/TAF	FTC
TMC114FD2HTX3001	**Symtuza**	**362**	**15 (4,1)**	**9 (2,5)**	**0**	**0**	**1 (M184I/V)[a]**
TMC114IFD3013	**Symtuza**	**763**	**24 (3,1)**	**4 (0,5)**	**0**	**0**	**0**
Totaal fase III	**Symtuza**	**1.125**	**39 (3,5)**	**13 (1,2)**	**0**	**0**	**1 (0,1)**

[a] Op Week 36 M184M/I/V waargenomen, wat resistentie voor FTC aangeeft. Deze proefpersoon droeg bij screening een K103N-mutatie, wat wijst op een overgedragen resistentie voor NNRTI.
DRV = darunavir; FTC = emtricitabine; PDVF = *protocol-defined virologic failure*; PI = proteaseremmer; RAM = *resistance-associated mutation*; TDF = tenofovir-disoproxil-fumaraat; TAF = tenofoviralafenamide

Kruisresistentie bij met hiv-1 geïnfecteerde, behandelingsnaïeve patiënten en patiënten met virussuppressie
Het emtricitabineresistente virus met de M184M/I/V-mutatie was kruisresistent voor lamivudine, maar bleef gevoelig voor abacavir, stavudine, tenofovir en zidovudine.

Klinische gegevens
Patiënten die niet eerder een hiv-1-behandeling hadden gehad
In dubbelblind fase III-onderzoek TMC114FD2HTX3001 (AMBER) werden behandelingsnaïeve patiënten gerandomiseerd om eenmaal daags ofwel Symtuza te ontvangen (N = 362) ofwel een combinatie van een vaste-dosiscombinatie van darunavir en cobicistat en een vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofovirdisoproxilfumaraat (F/TDF) (N = 363). Virologische respons was gedefinieerd als < 50 kopieën/ml met gebruikmaking van de zogenaamde *snapshot*-methode (zie Tabel 5).

De in totaal 725 patiënten hadden een mediane leeftijd van 34 jaar (bereik 18-71), 88,3% was man, 83,2% blank, 11,1% zwart, 1,5% Aziatisch. Op *baseline* was het gemiddelde plasma hiv-1-RNA 4,48 $\log_{10}$ kopieën/ml (SD = 0,61) en het mediane aantal CD4+-cellen 453 x 10^6 cellen/l (bereik 38 – 1.456 x 10^6 cellen/l).

Tabel 5: Virologisch resultaat in AMBER op week 48 en 96 (FDA-*snapshot*)			
	Week 48		**Week 96***
	Symtuza N = 362	**DRV/COBI +F/TDF** N = 363	**Symtuza** N = 362
Virologische respons, %			
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml	91,4%	88,4%	85,1%
Behandelingsverschil[a]	2,7 (95%-BI: -1,6; 7,1)		-
Virologisch falen[b]	4,4%	3,3%	5,5%
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml	2,5%	2,5%	1,7%
Virologisch falen leidend tot stoppen	0,3%	0	1,4%[d]
Stopte met de studiemedicatie om andere redenen en laatst beschikbare hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml	1,7%	0,8%	2,5%
Geen virologische gegevens[c]	4,1%	8,3%	9,4%
Redenen			
Stopte met het onderzoek vanwege bijwerking of overlijden	2,2%	4,4%	2,2%
Stopte met de studiemedicatie om andere redenen en laatst beschikbare hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml	1,1%	2,5%	5,8%
Geen gegevens tijdens het tijdsbereik maar wel tijdens het onderzoek	0,8%	1,4%	1,4%
Virologische respons (HIV-1-RNA < 50 kopieën/ml; *snapshot*-analyse) per subgroep, n/N (%)			
Leeftijd < 50 jaar ≥ 50 jaar	 299/326 (91,7%) 32/36 (88,9%)	 293/331 (88,5%) 28/32 (87,5%)	 276/326 (84,7%) 32/36 (88,9%)
Geslacht Man Vrouw	 292/318 (91,8%) 39/44 (88,6%)	 289/322 (89,8%) 32/41 (78,0%)	 270/318 (84,9%) 38/44 (86,4%)
Etniciteit Zwart Niet-zwart	 34/40 (85,0%) 281/305 (92,1%)	 34/40 (85,0%) 275/309 (89,0%)	 28/40 (70,0%) 266/305 (87,2%)
Baseline viral load ≤ 100.000 kopieën/ml > 100.000 kopieën/ml	 278/303 (91,7%) 53/59 (89,8%)	 265/293 (90,4%) 56/70 (80,0%)	 260/303 (85,8%) 48/59 (81,4%)
Aantal CD4+-cellen op *baseline* < 200 cellen/mm^3 ≥ 200 cellen/mm^3	 16/22 (72,7%) 315/340 (92,6%)	 25/29 (86,2%) 296/334 (88,6%)	 16/22 (72,7%) 292/340 (85,9%)
Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. *baseline*	188,7	173,8	228,8

[a] Op basis van volgens stratum gecorrigeerde MH-test met als stratificatiefactoren hiv-1-RNA-niveau (≤ 100.000 of > 100.000 kopieën/ml) en aantal CD4+-cellen (< 200 of ≥ 200 cellen/µl).
[b] Omvatte proefpersonen die ≥ 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml hadden in het tijdsbereik van week 48/96; proefpersonen die vroegtijdig stopten vanwege een gebrek of verlies aan werkzaamheid volgens de beoordeling van de onderzoeker; proefpersonen die stopten om andere redenen dan een bijwerking, (AE), overlijden of gebrek of verlies aan werkzaamheid en op het moment van stoppen ≥ 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml hadden.
[c] Tijdsbereik week 48: Dag 295 – Dag 378; tijdsbereik week 96: Dag 631 – Dag 714
[d] Vijf proefpersonen werden vroegtijdig uit de studie gehaald vanwege werkzaamheidsredenen op basis van de beoordeling van de onderzoeker (artsenbeslissing). Van hen hadden er 3 een laatste gemeten hiv-1-RNA op studiemedicatie van < 50 kopieën/ml.
* Van de vergelijkingsmedicatie waren er geen gegevens beschikbaar na week 48.

Veranderingen in de parameters van de botmineraaldichtheid
In de fase III-studie TMC114FD2HTX3001 bij behandelingsnaïeve patiënten was Symtuza na 48 weken behandeling geassocieerd met geen of kleinere verminderingen in botmineraaldichtheid (BMD) in vergelijking met DRV/COBI+F/TDF, gemeten met DEXA-analyse van de heup (*Least Square* gemiddelde percentage verandering: 0,17% vs. -2,69%, p < 0,001) en van de lumbale wervelkolom (*Least Square* gemiddelde percentage verandering: -0,68% vs. -2,38%, p = 0,004). Na 96 weken van behandeling met Symtuza waren de procentuele veranderingen (95%-BI) in BMD in de heup en de ruggengraat ten opzichte van *baseline* respectievelijk: -0,26 (-0,96; 0,45) % en -0,93 (-1,82; -0,05) %.

Veranderingen in nierfunctieparameters
In studies bij behandelingsnaïeve patiënten was Symtuza geassocieerd met een geringer effect op de *estimated glomerular filtration rate* geschat met de Cockcroft-Gault-methode in vergelijking met de controlegroep (DRV/COBI+F/TDF).

Patiënten voorbehandeld met een hiv-1-behandeling
Fase III-onderzoek TMC114IFD3013 (EMERALD) evalueerde de werkzaamheid van Symtuza bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten met virussuppressie (hiv-1-RNA minder dan 50 kopieën/ml). De virussuppressie was bij deze patiënten minstens 2 maanden aanwezig en tijdens het jaar voor inclusie was er niet vaker dan eenmaal een verhoging van de *viral load* boven 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml opgetreden. Patiënten werden tot de studie toegelaten als ze eerder falen hadden vertoond op een ARV-regime zonder darunavir. Patiënten hadden geen voorgeschiedenis van virologisch falen op regimes met darunavir en als er uit het verleden genotypes beschikbaar waren, afwezigheid van darunavir-RAM's. Patiënten stonden op een stabiel ARV-regime (gedurende minimaal 6 maanden) dat bestond uit een *geboosteste* proteaseremmer [ofwel darunavir eenmaal daags ofwel atazanavir (beide *geboost* met ritonavir of cobicistat), of lopinavir met ritonavir] in combinatie met emtricitabine en TDF. Zij stapten ofwel over op Symtuza (N = 763) of gingen door met hun behandelregime (N = 378) (gerandomiseerd 2:1).

De patiënten hadden een mediane leeftijd van 46 jaar (bereik 19-78), 82% was man, 75,5% blank, 20,9% zwart en 2,3% Aziatisch. Op *baseline* was het mediane aantal CD4+-cellen 628 x 10^6 cellen/mm^3 (bereik 111-1.921 x 10^6 cellen/mm^3). De virologische resultaten van de EMERALD-studie in week 48 en 96 staan vermeld in Tabel 6.

Tabel 6: Virologisch resultaat in de EMERALD-studie op week 48 en week 96

	Week 48		**Week 96***
	Symtuza N = 763	**bPI+F/TDF** N = 378	**Symtuza** N = 763
Cumulatieve in het protocol gedefinieerde virologische *rebound*[a], %			
In het protocol gedefinieerd reboundpercentage	2,5%	2,1%	3,1%
(95%-BI)[b]	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Verschil in verhoudingen	0,4 (95%-BI: -1,5; 2,2)		-
Resultaat van FDA-*snapshot*			
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml	94,9%	93,7%	90,7%
Virologisch falen[c]	**0,8%**	**0,5%**	**1,2%**
Behandelingsverschil[d]	0,3 (95%-BI: -0,7; 1,2)		-
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml	0,5%	0,5%	0,7%[f]
Virologisch falen - leidend tot stoppen	0	0	0

Virologisch falen - gestopt om andere redenen en laatst beschikbare Hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml	0,3%	0	0,5%
Geen virologische gegevens[e]	**4,3%**	**5,8%**	**8,1%**
Redenen			
Stopte met het onderzoek vanwege bijwerking of overlijden	1,4%	1,1%	2,4%
Stopte met het onderzoek om andere redenen	2,5%	4,2%	5,0%
Ontbreken van gegevens tijdens het tijdsbereik maar wel tijdens het onderzoek	0,4%	0,5%	0,8%
Cumulatieve in de protocol gedefinieerde virologische *rebound* per subgroep, %			
Leeftijd < 50 jaar ≥ 50 jaar	 13/507 (2,6%) 6/256 (2,3%)	 7/252 (2,8%) 1/126 (0,8%)	 18/507 (3,6%) 6/256 (2,3%)
Geslacht Man Vrouw	 14/623 (2,2%) 5/140 (3,6%)	 7/313 (2,2%) 1/65 (1,5%)	 20/623 (3,2%) 4/140 (2,9%)
Etniciteit Zwart Niet-zwart	 6/155 (3,9%) 13/597 (2,2%)	 1/82 (1,2%) 7/293 (2,4%)	 7/155 (4,5%) 17/597 (2,8%)
Eerder ARV-falen 0 ≥ 1	 16/647 (2,5%) 3/116 (2,6%)	 8/325 (2,5%) 0/53 (0%)	 19/647 (2,9%) 5/116 (4,3%)

[a] 2 achtereenvolgende hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml, of in het geval van stoppen of op week 48/96 om welke reden dan ook, (eenmalig) hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml vanaf *baseline* (geïncludeerd)
[b] Tweezijdige *Exact Clopper-Pearson* 95%-BI
[c] Omvatte proefpersonen die ≥ 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml hadden in het tijdsbereik van week 48/96; proefpersonen die vroegtijdig stopten vanwege een gebrek of verlies aan werkzaamheid volgens de beoordeling van de onderzoeker; proefpersonen die stopten om andere redenen dan een bijwerking (AE), overlijden of gebrek of verlies aan werkzaamheid en op het moment van stoppen een viruswaarde hadden van ≥ 50 kopieën/ml.
[d] Op basis van MH-test gecorrigeerd voor bPI bij *screening* (ATV met rtv of COBI, DRV met rtv of COBI, LPV met rtv)
[e] Tijdsbereik week 48: Dag 295 – Dag 378; tijdsbereik week 96: Dag 631 – Dag 714
[d] De volgende *viral load* waarden werden waargenomen bij deze proefpersonen op week 96: 54 kopieën/ml, 78 kopieën/ml, 111 kopieën/ml, 152 kopieën/ml en 210 kopieën/ml.
* Van de vergelijkingsmedicatie waren er geen gegevens beschikbaar na week 48.

Pediatrische patiënten
Het gebruik van Symtuza bij ART-naïeve adolescente patiënten met een leeftijd van 12 jaar tot < 18 jaar die minstens 40 kg wegen wordt ondersteund door twee onderzoeken bij met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten (TMC114-C230 en GS-US-292-0106). Raadpleeg de productinformatie van darunavir en emtricitabine/ tenofoviralafenamide voor meer details.

Er is een open-label, fase II-onderzoek (TMC114-C230) uitgevoerd voor de beoordeling van de farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van darunavir met een lage dosis ritonavir bij 12 ART-naïeve met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar die minstens 40 kg wogen. Deze patiënten werden behandeld met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Een virologische respons werd gedefinieerd als een vermindering van de *viral load* (hiv-1-RNA) in het plasma van minstens 1,0 $\log_{10}$ ten opzichte van *baseline* (zie Tabel 7).

Tabel 7: Virologische uitkomsten bij ART-*naïeve* adolescenten op week 48 (TLOVR-algoritme)	
TMC114-C230	
Resultaten op week 48	Darunavir/ritonavir (N = 12)
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[a]	83,3% (10)
CD4+, percentage mediane verandering t.o.v. *baseline*	14
Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. *baseline*[b]	221

Vermindering van ≥ 1,0 log_{10} van de *viral load* t.o.v. *baseline*	100%

a Registraties volgens het TLOVR-algoritme
b Non-completer is registratie van falen: patiënten die voortijdig stopten met de behandeling worden geregistreerd met een verandering van 0.

In het open-label onderzoek GS-US-292-0106 zijn de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van emtricitabine en tenofoviralafenamide beoordeeld bij 50 met hiv-1 geïnfecteerde, behandelingsnaïeve adolescenten die werden behandeld met vaste doses emtricitabine en tenofoviralafenamide (10 mg) samen toegediend met elvitegravir en cobicistat als tablet met vastedosiscombinatie. De patiënten hadden een mediane leeftijd van 15 jaar (bereik: 12-17) en 56% was vrouw, 12% was Aziatisch en 88% was zwart. Op *baseline* was de mediane waarde voor hiv-1-RNA in het plasma 4,7 log_{10} kopieën/ml, was het mediane aantal CD4+-cellen 456 cellen/mm^3 (bereik: 95 tot 1.110) en was het mediane % CD4+-cellen 23% (bereik: 7 tot 45%). In totaal had 22% op *baseline* > 100.000 kopieën hiv-1-RNA/ml in het plasma. Na 48 weken had 92% (46/50) een hiv-1-RNA-waarde van < 50 kopieën/ml bereikt, wat overeenkomt met responspercentages in onderzoeken bij behandelingsnaïeve met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen. De gemiddelde stijging van het aantal CD4+-cellen op week 48 ten opzichte van *baseline* was 224 cellen/mm^3. Tot en met week 48 is er geen tijdens het onderzoek ontstane resistentie tegen E/C/F/TAF (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviralafenamide) vastgesteld.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Symtuza in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van hiv-1-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De biologische beschikbaarheid van alle componenten van Symtuza was vergelijkbaar met die bij gelijktijdige toediening van darunavir 800 mg, cobicistat 150 mg en emtricitabine/tenofoviralafenamide 200/10 mg als afzonderlijke formuleringen; deze vergelijkbare biologische beschikbaarheid is vastgesteld na toediening van een eenmalige dosis aan gezonde proefpersonen in gevoede toestand (N = 96).

Absorptie
De absolute biologische beschikbaarheid van een eenmalige dosis van 600 mg darunavir alleen was ongeveer 37% en nam toe tot ongeveer 82% in aanwezigheid van 100 mg ritonavir tweemaal daags. De absolute biologische beschikbaarheid voor de emtricitabinecapsule van 200 mg was 93%.

Alle componenten werden na orale toediening van Symtuza aan gezonde proefpersonen snel geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie van darunavir, cobicistat, emtricitabine en tenofoviralafenamide werd respectievelijk 4,00, 4,00, 2,00 en 1,50 uur na toediening bereikt. De biologische beschikbaarheid van de componenten van Symtuza werd niet beïnvloed als het oraal werd toegediend als gedeelde tablet, in vergelijking met toediening als tablet die in zijn geheel werd doorgeslikt.

De blootstelling aan darunavir en cobicistat bij toediening in de vorm van Symtuza was in nuchtere toestand respectievelijk 30 tot 45% en 16 tot 29% lager dan in gevoede toestand. Bij emtricitabine was de C_{max} in nuchtere toestand 1,26 keer zo hoog, terwijl de oppervlakte onder de curve (AUC) in de gevoede en nuchtere toestand vergelijkbaar was. Bij tenofoviralafenamide was de C_{max} in nuchtere toestand 1,82 keer zo hoog, terwijl de AUC in de nuchtere toestand 20% lager tot vergelijkbaar was tegenover de gevoede toestand. Symtuza tabletten dienen te worden ingenomen met voedsel. Het type voedsel heeft geen invloed op de blootstelling aan Symtuza.

Distributie
Darunavir
Darunavir is voor ongeveer 95% aan plasma-eiwitten gebonden. Darunavir bindt hoofdzakelijk aan α_1-zuur glycoproteïne in het plasma.

Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van darunavir alleen 88,1 ± 59,0 l (gemiddelde ± SD) en nam in aanwezigheid van 100 mg ritonavir tweemaal daags toe tot 131 ± 49,9 l (gemiddelde ± SD).

Cobicistat
Cobicistat is voor 97-98% gebonden aan humane plasma-eiwitten en de gemiddelde verhouding van de concentratie in plasma ten opzichte van die in bloed bedroeg ongeveer 2.

Emtricitabine
In vitro was de binding van emtricitabine aan humane plasma-eiwitten < 4% en bij concentraties tussen 0,02 tot 200 mcg/ml onafhankelijk van de concentratie. Bij de maximale plasmaconcentratie was de gemiddelde verhouding van de concentratie in plasma ten opzichte van die in bloed ongeveer 1,0 en de gemiddelde verhouding van de concentratie in sperma ten opzichte van die in plasma ongeveer 4,0.

Tenofoviralafenamide
In vitro is de binding van tenofovir aan humane plasma-eiwitten < 0,7% en is bij concentraties tussen 0,01 tot 25 mcg/ml onafhankelijk van de concentratie. De binding van tenofoviralafenamide aan humane plasma-eiwitten in *ex vivo*-monsters die tijdens de klinische studies waren afgenomen, was ongeveer 80%.

Biotransformatie
Darunavir
Onderzoeken *in vitro* met humane levermicrosomen (HLM's) wijzen erop dat darunavir hoofdzakelijk via oxidatie wordt gemetaboliseerd. Darunavir wordt sterk gemetaboliseerd door het CYP-systeem in de lever en bijna uitsluitend door het isozym CYP3A4. Een onderzoek met [^{14}C]-darunavir bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat na een eenmalige dosis van 400/100 mg darunavir met ritonavir de meeste radioactiviteit in het plasma afkomstig was van de oorspronkelijk toegediende werkzame stof. Er zijn bij mensen minstens 3 oxidatieve metabolieten van darunavir vastgesteld; ze vertoonden alle een minstens 10 keer lagere activiteit tegen wild-type-hiv dan darunavir.

Cobicistat

Cobicistat wordt gemetaboliseerd via CYP3A- (de belangrijkste) en CYP2D6-gemedieerde (de minder belangrijke) oxidatie en ondergaat geen glucuronidatie. Na orale toediening van [^{14}C]-cobicistat bestond 99% van de radioactiviteit in plasma uit onveranderd cobicistat. Lage concentraties van metabolieten worden waargenomen in urine en feces; deze dragen niet bij aan de remmende werking van cobicistat op CYP3A.

Emtricitabine
In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat emtricitabine geen remmer van humane CYP-enzymen is. Na toediening van [^{14}C]-emtricitabine werd de volledige dosis van emtricitabine teruggevonden in urine (ongeveer 86%) en feces (ongeveer 14%). Dertien procent van de dosis werd in de urine teruggevonden als drie vermoedelijke metabolieten. De biotransformatie van emtricitabine bestaat uit oxidatie van de thiolgroep met de vorming van 3'-sulfoxidediastereomeren (ongeveer 9% van de dosis) en conjugering met glucuronzuur met de vorming van 2'-O-glucuronide (ongeveer 4% van de dosis). Er konden geen andere metabolieten worden vastgesteld.

Tenofoviralafenamide
Een belangrijke eliminatieroute voor tenofoviralafenamide is bij mensen metabolisering en dit gebeurt voor > 80% van een orale dosis. In *in-vitro*-onderzoeken is aangetoond dat tenofoviralafenamide wordt gemetaboliseerd tot tenofovir (belangrijkste metaboliet) door cathepsine-A in PBMC's (waaronder lymfocyten en andere cellen die doelwit zijn van hiv) en macrofagen; en door carboxylesterase-1 in hepatocyten. *In vivo* wordt tenofoviralafenamide intracellulair gehydrolyseerd waarbij tenofovir (belangrijkste metaboliet) wordt gevormd, dat wordt gefosforyleerd tot de werkzame metaboliet tenofovirdifosfaat.

Tenofoviralafenamide wordt *in vitro* niet gemetaboliseerd door CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6. Tenofoviralafenamide wordt in minimale mate gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening met de matige CYP3A-inductor efavirenz had geen significant effect op de blootstelling aan tenofoviralafenamide. Na toediening van tenofoviralafenamide vertoonde de [^{14}C]-radioactiviteit in het plasma een tijdsafhankelijk profiel met tenofoviralafenamide als de meest voorkomende vorm in de eerste paar uur en urinezuur in de tijd daarna.

Eliminatie
Darunavir
Na een dosis van 400/100 mg [^{14}C]-darunavir met ritonavir kon ongeveer 79,5% en 13,9% van de toegediende dosis van [^{14}C]-darunavir worden teruggevonden in respectievelijk feces en urine. Ongeveer 41,2% en 7,7% van de toegediende dosis darunavir werd onveranderd uitgescheiden in respectievelijk feces en urine.

De intraveneuze klaring van darunavir alleen (150 mg) en in aanwezigheid van een lage dosis ritonavir (100 mg) was respectievelijk 32,8 l/uur en 5,9 l/uur. De mediane terminale plasmahalfwaardetijd van darunavir na toediening van Symtuza bedraagt ongeveer 5,5 uur.

Cobicistat
Na orale toediening van [^{14}C]-cobicistat werd 86% en 8,2% van de dosis teruggevonden in respectievelijk feces en urine. De mediane terminale plasmahalfwaardetijd van cobicistat na toediening van Symtuza bedraagt ongeveer 3,6 uur.

Emtricitabine
Emtricitabine wordt primair uitgescheiden door de nieren, waarbij de volledige dosis van emtricitabine wordt teruggevonden in urine (ongeveer 86%) en feces (ongeveer 14%). Dertien procent van de dosis van emtricitabine werd in de urine teruggevonden in de vorm van drie metabolieten. De gemiddelde systemische klaring van emtricitabine was 307 ml/min. Na orale toediening van Symtuza was de mediane terminale eliminatiehalfwaardetijd van emtricitabine 17,2 uur.

Tenofoviralafenamide
Tenofoviralafenamide wordt hoofdzakelijk geëlimineerd na metabolisering tot tenofovir. De mediane terminale eliminatiehalfwaardetijd van tenofoviralafenamide was 0,3 uur bij toediening in de vorm van Symtuza. Tenofovir wordt uit het lichaam geëlimineerd door de nieren via zowel glomerulaire filtratie als actieve tubulaire secretie. Tenofovir heeft een mediane plasmahalfwaardetijd van ongeveer 32 uur. Uitscheiding via de nieren van intact tenofoviralafenamide vormt een minder belangrijke eliminatieroute; slechts 1% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden. De farmacologisch werkzame metaboliet, tenofovirdifosfaat, heeft in PBMC's een halfwaardetijd van 150 - 180 uur.

Speciale populaties
Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van Symtuza bij pediatrische patiënten is niet onderzocht. Er zijn echter farmacokinetische gegevens voor de verschillende componenten van Symtuza die erop wijzen dat een dosis van 800 mg darunavir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine en 10 mg tenofoviralafenamide resulteert in een overeenkomstige blootstelling bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minstens 40 kg.

Ouderen
Er is een beperkte hoeveelheid farmacokinetiekgegevens bij ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar) beschikbaar, zowel voor Symtuza als voor de afzonderlijke componenten ervan.

Farmacokinetische populatieanalyse bij met hiv geïnfecteerde patiënten wees uit dat de farmacokinetiek van darunavir niet aanzienlijk verschilt binnen de onderzochte leeftijdsgroep (18 tot 75 jaar) (N = 12, leeftijd ≥ 65 jaar) (zie rubriek 4.4).

Voor leeftijdsgroepen ≤ 65 jaar zijn er voor cobicistat, emtricitabine of tenofoviralafenamide geen klinisch relevante farmacokinetisch verschillen vastgesteld in relatie tot de leeftijd.

Geslacht
Farmacokinetische populatieanalyse wees op een iets hogere blootstelling aan darunavir (16,8%) bij vrouwelijke dan bij mannelijke met hiv-1 geïnfecteerde patiënten. Dit verschil is niet klinisch relevant.

Voor cobicistat, emtricitabine of tenofoviralafenamide is er geen klinisch relevant farmacokinetisch verschil in relatie tot het geslacht vastgesteld.

Nierinsufficiëntie
Symtuza is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er zijn farmacokinetische gegevens voor de (afzonderlijke) componenten van Symtuza.

Darunavir
Uit de resultaten van een massabalansonderzoek met [^{14}C]-darunavir met ritonavir bleek dat ongeveer 7,7% van de toegediende dosis van darunavir onveranderd wordt uitgescheiden in de urine.

Hoewel darunavir niet is onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie, wees een farmacokinetische populatieanalyse bij met hiv geïnfecteerde patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie ($eGFR_{CG}$ tussen 30 en 60 ml/min, N = 20) niet op een aanzienlijk effect van de nierfunctie op de farmacokinetiek van darunavir (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Cobicistat
Er is onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van cobicistat bij personen zonder hiv-1-infectie met ernstige nierinsufficiëntie ($eGFR_{CG}$ lager dan 30 ml/min). Er zijn geen relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van cobicistat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en gezonde proefpersonen, wat overeenstemt met de lage renale klaring van cobicistat.

Emtricitabine
De gemiddelde systemische blootstelling aan emtricitabine was bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($eGFR_{CG}$ < 30 ml/min) (33,7 mcg•u/ml) hoger dan bij proefpersonen met een normale nierfunctie (11,8 mcg•u/ml).

Tenofoviralafenamide
Er zijn in onderzoeken naar tenofoviralafenamide geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van tenofoviralafenamide of tenofovir tussen gezonde proefpersonen en patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($eGFR_{CG}$ > 15 maar < 30 ml/min). Er zijn geen farmacokinetische gegevens over tenofoviralafenamide bij patiënten met een $eGFR_{CG}$ < 15 ml/min.

Leverinsufficiëntie
Symtuza is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er zijn farmacokinetische gegevens voor de (afzonderlijke) componenten van Symtuza.

Darunavir
Darunavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. In een onderzoek met meerdere doseringen met darunavir/ritonavir (600/100 mg) tweemaal daags, werd aangetoond dat de totale plasmaconcentratie van darunavir bij patiënten met lichte (Child-Pugh-klasse A, N = 8) en matig ernstige (Child-Pugh-klasse B, N = 8) leverinsufficiëntie vergelijkbaar was met die bij gezonde proefpersonen. De plasmaconcentraties van ongebonden darunavir lagen echter respectievelijk ongeveer 55% (Child-Pugh-klasse A) en 100% (Child-Pugh-klasse B) hoger. De klinische betekenis van deze verhoging is niet bekend. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van darunavir is niet onderzocht (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Cobicistat
Cobicistat wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. Er is een onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van cobicistat bij personen zonder hiv-1-infectie met matig ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B). Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van cobicistat bij patiënten met matig ernstige leverinsufficiëntie en gezonde proefpersonen. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) op de farmacokinetiek van cobicistat is niet onderzocht.

Emtricitabine
De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie; emtricitabine wordt echter niet in belangrijke mate gemetaboliseerd door leverenzymen, zodat het effect van leverinsufficiëntie beperkt zou moeten zijn.

Tenofoviralafenamide
Er zijn geen klinisch relevante veranderingen waargenomen in de farmacokinetiek van tenofovir bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverinsufficiëntie. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) op de farmacokinetiek van tenofoviralafenamide is niet onderzocht.

Gelijktijdige infectie met het hepatitis B en/of hepatitis C-virus
Er was in de klinische onderzoeken een onvoldoende hoeveelheid farmacokinetische gegevens om het effect van infectie met het hepatitis B- en/of C-virus op de farmacokinetiek van darunavir, cobicistat, emtricitabine of tenofoviralafenamide vast te stellen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Zwangerschap en postpartum
Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir (zie Tabel 8). Bij vrouwen die darunavir/cobicistat kregen tijdens het tweede zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 49%, 56% en 92% lager dan postpartum; tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de waarden voor de C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 37%, 50% en 89% lager dan postpartum. De ongebonden fractie was ook substantieel afgenomen, met onder andere een daling van de C_{min}-spiegels met ongeveer 90%. De hoofdoorzaak van deze lage blootstellingen is een duidelijke daling van de blootstelling aan cobicistat als gevolg van met zwangerschap gepaard gaande enzyminductie (zie onder).

Tabel 8

Farmacokinetische resultaten van totaal darunavir na toediening van darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime tijdens het tweede zwangerschapstrimester, het derde zwangerschapstrimester en postpartum

Farmacokinetiek van totaal darunavir (gemiddelde ± SD)	**Tweede zwangerschapstrimester (n=7)**	**Derde zwangerschapstrimester (n=6)**	**Postpartum (6–12 weken) (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

De blootstelling aan cobicistat was lager tijdens de zwangerschap, wat mogelijk kan leiden tot een sub-optimale *boostende* werking van darunavir. Tijdens het tweede zwangerschapstrimester waren de C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} van cobicistat respectievelijk 50%, 63% en 83% lager dan postpartum. Tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} van cobicistat respectievelijk 27%, 49% en 83% lager dan postpartum.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor emtricitabine en tenofoviralafenamide tijdens de zwangerschap.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Darunavir
Niet-klinische gegevens over darunavir duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Darunavir heeft geen effect op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling en er zijn bij DRV geen aanwijzingen voor een teratogeen potentieel gevonden bij blootstellingsniveaus lager dan de niveaus die voorkomen bij de aanbevolen klinische dosis bij mensen.

Bij onvolwassen ratten die tot een leeftijd van 23 tot 26 dagen met darunavir werden behandeld (wat overeenkomt met een leeftijd van onder de 2 jaar bij mensen) werd een verhoogde sterfte waargenomen, met bij sommige dieren convulsies. Deze bevindingen werden toegeschreven aan de nog onvolledige ontwikkeling van het leverenzymsysteem en de bloed-hersenbarrière. Omdat niet zeker is wanneer precies de bloedhersenbarrière en het leverenzymsysteem bij mensen volledig is ontwikkeld, mag Symtuza niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar.

Cobicistat
Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er werden geen teratogene effecten waargenomen in onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen. Bij ratten traden er veranderingen in ossificatie van de wervelkolom en sternebrae van foetussen op bij een dosis die aanzienlijke toxiciteit bij het moederdier teweegbracht.

Ex-vivo-onderzoek bij konijnen en *in-vivo*-onderzoek bij honden wijzen erop dat het risico op verlenging van het QT-interval bij cobicistat laag is en dat het een geringe verlenging van het PR-interval en een geringe vermindering van de linkerventrikelfunctie kan veroorzaken bij een gemiddelde concentratie die minstens 10 keer hoger is dan de aanbevolen dagdosis van 150 mg voor de mens.

In een langdurig onderzoek naar de carcinogeniteit van cobicistat bij ratten werd er een voor deze diersoort specifieke carcinogeniteit vastgesteld die voor de mens als niet relevant wordt beschouwd. In een langdurig onderzoek naar de carcinogeniteit bij muizen werd geen carcinogeniteit vastgesteld.

Emtricitabine
Niet-klinische gegevens over emtricitabine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Emtricitabine vertoonde een lage mate van carcinogeniteit bij ratten en muizen.

Tenofoviralafenamide
Niet-klinisch onderzoek naar tenofoviralafenamide bij ratten en honden liet zien dat de botten en nieren de primaire doelorganen voor toxiciteit waren. Bottoxiciteit werd waargenomen als een verlaagde botmineraaldichtheid bij ratten en honden bij blootstellingswaarden aan tenofovir die ten minste viermaal hoger waren dan na toediening van Symtuza te verwachten is. Een minimale infiltratie van histiocyten was aanwezig in het oog bij honden bij blootstellingswaarden aan tenofoviralafenamide en tenofovir die respectievelijk ongeveer 15 en 40 keer hoger waren dan na toediening van Symtuza te verwachten is.

Tenofoviralafenamide was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstests.

Aangezien de blootstelling aan tenofovir bij ratten en muizen na de toediening van tenofoviralafenamide lager is dan van tenofovirdisoproxil, zijn onderzoeken naar carcinogeniteit en een peri-/postnataal onderzoek bij ratten alleen uitgevoerd met tenofovirdisoproxil. Conventioneel onderzoek op het gebied van carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit duidde niet op een speciaal risico voor mensen. Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, dracht- of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verminderde echter de viability index en het gewicht van de jongen in een peri-/postnataal toxiciteitsonderzoek bij toxische doses voor het moederdier.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Vernet natriumcarboxymethylcellulose
Magnesiumstearaat
Cellulose, microkristallijn
Silica, colloïdaal watervrij

Tabletomhulsel
Macrogol 4.000
Poly (vinylalcohol) – gedeeltelijk gehydrolyseerd
Talk
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Na eerste opening: 6 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking met het droogmiddel in de fles ter bescherming van de tabletten tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. De tabletten mogen buiten de oorspronkelijke container bewaard worden tot maximaal 7 dagen en moeten daarna weggegooid worden indien ze niet ingenomen zijn. Tabletten bewaard buiten de oorspronkelijke container mogen niet terug in de container geplaatst worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een droogmiddel in de vorm van silicagel (in een afzonderlijk sachet of afzonderlijke houder) en een kindveilige dop van polypropyleen (PP) met een inductieafdichting.

Elke fles bevat 30 tabletten.
Verpakking met één fles of drie flessen per doos.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1225/001 - 30 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1225/002 - 90 filmomhulde tabletten (3 x 30)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 september 2017
Datum van laatste verlenging: 24 mei 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/03/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).