

SYMITUZA®

(darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos, para uso oral

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye la información necesaria para utilizar SYMTUZA en forma segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de SYMTUZA.

SYMITUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2018

ADVERTENCIA: EXACERBACIÓN AGUDA DE LA HEPATITIS B POSTERIOR AL TRATAMIENTO

Consulte la información completa de prescripción para ver más detalles sobre el Recuadro de advertencia.

Se han notificado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (VHB) en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB y que han interrumpido la administración de productos que contienen emtricitabina y/o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) que es posible que ocurran con la interrupción de SYMTUZA. Debe controlarse de cerca la función hepática en estos pacientes. Si corresponde, se puede garantizar el tratamiento contra la hepatitis B. (5.1)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencias y precauciones

Riesgo de reacciones adversas graves o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas (5.4) 12/2020

INDICACIONES Y USO

SYMITUZA es una combinación de cuatro medicamentos de darunavir (DRV), un inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), cobicistat (COBI), un inhibidor de CYP3A, y emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida (TAF), ambos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos de VIH-1, y está indicado como un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos con un peso mínimo de 40 kg:

- que no tienen antecedentes de tratamiento antirretroviral previo o
- que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 por debajo de 50 copias por ml) en un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses y que no tienen sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a darunavir o tenofovir. (1)

POSOLÓGIA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Pruebas: antes de iniciar el tratamiento con SYMTUZA o al comenzararlo, realice una prueba de detección de la infección causada por el VHB a los pacientes.

Antes de iniciar el tratamiento con SYMTUZA o al comenzararlo, y durante el tratamiento con SYMTUZA, en un cronograma clínicamente apropiado, evalúe la creatinina sérica, la depuración de creatinina estimada, la glucosa en orina y la proteína de la orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, evalúe también el fósforo sérico. (2.1)

Dosis recomendada: un comprimido administrado una vez al día con alimentos en pacientes adultos y pediátricos con un peso mínimo de 40 kg. (2.2)

Insuficiencia renal: SYMTUZA no se recomienda en pacientes con una depuración de creatinina estimada menor de 30 ml/min. (2.3)

Insuficiencia hepática: no se recomienda el uso de SYMTUZA en pacientes con insuficiencia hepática grave. (2.4)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: EXACERBACIÓN AGUDA POSTERIOR AL TRATAMIENTO DE HEPATITIS B

1. INDICACIONES Y USO

2. POSOLÓGIA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Pruebas antes del inicio del tratamiento con SYMTUZA
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 No recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave
- 2.4 No recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave
- 2.5 No recomendado durante el embarazo

3. DOSIS Y CONCENTRACIONES

4. CONTRAINDICACIONES

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB
- 5.2 Hepatotoxicidad
- 5.3 Reacciones cutáneas graves
- 5.4 Riesgo de reacciones adversas graves o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas
- 5.5 Síndrome de reconstitución inmunológica
- 5.6 Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal
- 5.7 Alergia a la sulfonamida
- 5.8 Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis
- 5.9 Diabetes mellitus/hiperglucemia

SYMITUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

DOSIS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 800 mg de darunavir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 10 mg de tenofovir alafenamida (equivalente a 11.2 mg de tenofovir alafenamida fumarato). (3)

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada la administración conjunta de SYMTUZA con determinados medicamentos para los cuales las concentraciones plasmáticas alteradas se asocian con eventos graves o potencialmente mortales o con pérdida del efecto terapéutico de SYMTUZA y el desarrollo de resistencia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Puede producirse hepatitis inducida por el medicamento (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica), incluso casos fatales, con SYMTUZA. Monitoree la función hepática antes y durante el tratamiento, especialmente en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o en pacientes que presentan elevaciones de las transaminasas antes del tratamiento. (5.2)
- Con SYMTUZA, pueden ocurrir reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción por el medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática generalizada aguda. Suspenda el tratamiento si se presentan reacciones cutáneas graves. (5.3)
- Los pacientes que reciben SYMTUZA pueden desarrollar una nueva aparición o exacerbaciones del síndrome de reconstitución inmunológica. (5.5)
- Controle a los pacientes que tienen alergia conocida a la sulfonamida. (5.7)
- Suspenda el tratamiento en pacientes que desarrollen síntomas o hallazgos de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada. (5.8)
- Los pacientes que reciben SYMTUZA pueden desarrollar una nueva aparición o exacerbaciones de diabetes mellitus/hiperglucemia y redistribución/acumulación de grasa corporal (5.9, 5.10)
- Los pacientes con hemofilia pueden desarrollar mayores eventos de hemorragia. (5.11)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados, incidencia mayor o igual al 2 %) fueron diarrea, erupción cutánea, náuseas, fatiga, dolor de cabeza, malestar abdominal y flatulencia. (6.1)

Para informar sobre REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Products, LP al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La administración conjunta de SYMTUZA con otros medicamentos puede alterar la concentración de estos, y otros medicamentos pueden alterar las concentraciones de los componentes de SYMTUZA. Consulte la información completa de prescripción antes del tratamiento y durante este para determinar posibles interacciones farmacológicas. (4, 5.4, 7, 12.3)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- **Embarazo:** no se recomienda el uso de SYMTUZA durante el embarazo debido a exposiciones sustancialmente menores de darunavir y cobicistat durante el embarazo. (2.5, 8.1, 12.3)
- **Lactancia:** no se recomienda amantar. (8.2)
- **Pediatría:** no recomendado para pacientes pediátricos que pesen menos de 40 kg (8.4)

Consulte en el punto 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 03/2021

5.10 Redistribución de la grasa

5.11 Hemofilia

6. REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 No recomendado con otros medicamentos antirretrovirales
- 7.2 Potencial de que SYMTUZA afecte a otros medicamentos
- 7.3 Potencial de que otros medicamentos afecten a SYMTUZA
- 7.4 Fármacos que afectan la función renal
- 7.5 Interacciones farmacológicas importantes

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

10. SOBREDOSIS

11. DESCRIPCIÓN

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

SYMITUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

12.4 Microbiología

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Resultados de ensayos clínicos en sujetos con infección por VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral previo

14.2 Resultados de ensayos clínicos en sujetos con supresión virológica con infección por VIH-1 que cambiaron a SYMTUZA

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: EXACERBACIÓN AGUDA POSTERIOR AL TRATAMIENTO DE HEPATITIS B

Se han notificado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (VHB) en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB y que han interrumpido la administración de productos que contienen emtricitabina y/o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y es posible que ocurran con la interrupción de SYMTUZA. Controle atentamente la función hepática mediante el seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB y suspenda el tratamiento con SYMTUZA. Si es apropiado, se puede garantizar la terapia antihepatitis B [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

1. INDICACIONES Y USO

SYMITUZA está indicado como un régimen completo para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos y pacientes pediátricos con un peso mínimo de 40 kg:

- que no tienen antecedentes de tratamiento antirretroviral previo o
- que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 por debajo de 50 copias por ml) en un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses y no tienen sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a darunavir o tenofovir.

2. POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Pruebas antes del inicio del tratamiento con SYMTUZA

Antes de iniciar el tratamiento con SYMTUZA o al comenzar, haga pruebas a los pacientes para detectar infecciones víricas por hepatitis B (VHB) [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Antes de iniciar el tratamiento con SYMTUZA o al comenzar, y durante el tratamiento con SYMTUZA, en un cronograma clínicamente apropiado, evalúe la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina estimado, la glucosa en orina y la proteína en orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, evalúe también el fósforo sérico [consulte Advertencias y precauciones (5.6)].

2.2 Dosis recomendada

SYMITUZA es un producto combinado de dosis fija de cuatro fármacos que contiene 800 mg de darunavir (DRV), 150 mg de cobicistat (COBI), 200 mg de emtricitabina (FTC) y 10 mg de tenofovir alafenamida (TAF). La dosis recomendada de SYMTUZA es un comprimido administrado una vez al día con alimentos en pacientes adultos y pediátricos con un peso mínimo de 40 kg. Si los pacientes no pueden tragar el comprimido completo, SYMTUZA puede dividirse en dos partes con un cortador de comprimidos, y la dosis completa debe consumirse inmediatamente después de dividirla [consulte Farmacología clínica (12.3)].

2.3 No recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave

SYMITUZA no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina por debajo de 30 ml por minuto [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)].

2.4 No recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave

No se recomienda el uso de SYMTUZA en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ChildPugh de Clase C) [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)].

2.5 No recomendado durante el embarazo

SYMITUZA no se recomienda durante el embarazo debido a exposiciones sustancialmente más bajas de darunavir y cobicistat durante el segundo y el tercer trimestre [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1) y Farmacología clínica (12.3)].

No debe iniciarse el tratamiento con SYMTUZA en mujeres embarazadas. Se recomienda un régimen alternativo para aquellas mujeres que quedan embarazadas durante el tratamiento con SYMTUZA.

3. DOSIS Y CONCENTRACIONES

Cada comprimido de SYMTUZA contiene darunavir como etanolato equivalente a 800 mg de darunavir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida (TAF). El comprimido recubierto con película, de color amarillo a marrón amarillento, con forma de cápsula, está grabado con "8121" en una cara y "JG" en la otra.

SYMITUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

14.3 Resultados de ensayos clínicos en sujetos pediátricos con infección por VIH-1

16. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17. INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*Las secciones o las subsecciones que se omitieron de la información completa de prescripción no se enumeran aquí.

4. CONTRAINDICACIONES

El uso de SYMTUZA está contraindicado con los siguientes medicamentos debido a la posibilidad de eventos graves o potencialmente mortales o pérdida del efecto terapéutico [consulte Interacciones farmacológicas (7.5)].

- Antagonista del adrenoreceptor alfa 1: alfuzosina
- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- Agentes de prevención de la gota: colchicina, en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal
- Antimicobacteriano: rifampina
- Antipsicóticos: lurasidona, pimozida
- Trastornos cardíacos: dronedarona, ivabradina, ranolazina
- Derivados del ergot, por ej., dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina
- Agente de motilidad GI: cisaprida
- Productos a base de hierbas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Antivirales de acción directa para hepatitis C: elbasvir/grazoprevir
- Agentes modificadores de lípidos: lomitapida, lovastatina, simvastatina
- Antagonista de opioides: naloxegol
- Inhibidor de PDE-5: sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
- Sedantes/hipnóticos: midazolam, triazolam administrados por vía oral

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB

Los pacientes con VIH-1 deben someterse a análisis para detectar la presencia del virus de la hepatitis B crónica antes de iniciar la terapia antirretroviral [consulte Posología y formas de administración (2.1)]. Se han notificado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (por ej. descompensación e insuficiencia hepática) en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB y que han interrumpido la administración de productos que contienen emtricitabina y/o tenofovir disoproxil fumarato y es posible que ocurran con la interrupción de SYMTUZA. Se debe controlar atentamente la función hepática mediante el seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de la interrupción del tratamiento en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB que interrumpen el tratamiento con SYMTUZA. Si corresponde, se puede garantizar el tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede provocar descompensación hepática e insuficiencia hepática.

5.2 Hepatotoxicidad

Se ha informado hepatitis inducida por medicamentos (por ej., hepatitis aguda, hepatitis citolítica) en ensayos clínicos con darunavir, un componente de SYMTUZA. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida hepatitis B o C activa crónica, tienen un mayor riesgo de sufrir anomalías en la función hepática, incluidas reacciones adversas hepáticas graves.

Con posterioridad a la comercialización, se informó sobre casos de lesiones hepáticas, incluidas algunas fatales, con darunavir. Estos generalmente han ocurrido en pacientes con enfermedad de VIH-1 avanzada que toman múltiples medicamentos de manera concomitante, que tienen comorbilidades que incluyen coinfección de hepatitis B o C o que desarrollan síndrome de reconstitución inmunológica. No se ha establecido una relación causal con el tratamiento con darunavir.

Se debería realizar un análisis de laboratorio apropiado antes de iniciar el tratamiento con SYMTUZA y los pacientes deben ser controlados durante el tratamiento de manera clínicamente adecuada. Se debe considerar un monitoreo del aspartato transaminasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT) aumentado en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o en pacientes que tienen elevaciones de transaminasas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con SYMTUZA.

La evidencia de nueva disfunción hepática o deterioro de la ya existente (incluida la elevación clínicamente significativa de las enzimas hepáticas o síntomas tales como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) debería motivar la consideración de interrupción o suspensión del tratamiento con SYMTUZA.

5.3 Reacciones cutáneas graves

En pacientes que reciben darunavir, un componente de SYMTUZA, pueden producirse reacciones cutáneas graves. Estas incluyen afecciones acompañadas de fiebre y/o elevaciones de las transaminasas. El síndrome de Stevens-Johnson se notificó con darunavir administrado junto con cobicistat en ensayos clínicos a una tasa de 0.1 %. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de necrólisis epidérmica tóxica, erupción por el medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada. Suspense el tratamiento con SYMTUZA inmediatamente en caso de signos o síntomas de reacciones cutáneas graves. Estos pueden incluir, entre otros, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares y de las articulaciones, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis o eosinofilia.

En el 15 % de los sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral tratados con SYMTUZA en el ensayo AMBER se produjeron episodios de erupción de cualquier causa y de cualquier grado [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. Los eventos de erupción fueron de intensidad leve a moderada, ocurrieron con mayor frecuencia en las cuatro primeras semanas de tratamiento y se resolvieron con la continuación de las dosis. El índice de suspensión por erupción en sujetos que tomaban SYMTUZA fue del 2 %.

5.4 Riesgo de reacciones adversas graves o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas

El uso concomitante de SYMTUZA y otros medicamentos puede resultar en interacciones farmacológicas potencialmente significativas que pueden conducir a [consulte *Contraindicaciones (4)* e *Interacciones farmacológicas (7.5)*]:

- Reacciones adversas de importancia clínica provenientes de exposiciones más altas de medicamentos concomitantes.
- Reacciones adversas de importancia clínica provenientes de exposiciones más altas de SYMTUZA.
- Pérdida del efecto terapéutico de los fármacos concomitantes proveniente de exposiciones más bajas de metabolitos activos.
- Pérdida del efecto terapéutico de SYMTUZA y posible desarrollo de resistencia provenientes de exposiciones más bajas de SYMTUZA.

Consulte la Tabla 4 para ver los pasos para prevenir o tratar estas posibles y conocidas interacciones farmacológicas importantes, incluidas las recomendaciones de dosis. Considere las posibles interacciones farmacológicas antes y durante el tratamiento con SYMTUZA, revise los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con SYMTUZA y monitorea las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes [consulte *Contraindicaciones (4)* e *Interacciones farmacológicas (7)*].

Cuando se utiliza con medicamentos concomitantes, SYMTUZA, que contiene darunavir potenciado con cobicistat, puede causar interacciones farmacológicas diferentes de las observadas o esperadas con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir. Los mecanismos complejos o desconocidos de interacciones farmacológicas imposibilitan la extrapolación de las interacciones farmacológicas con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir a determinadas interacciones de SYMTUZA [consulte *Interacciones farmacológicas (7)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

5.5 Síndrome de reconstitución inmunológica

Se ha notificado síndrome de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyos sistemas inmunitarios responden pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o tuberculosis), que pueden necesitar más evaluación y tratamiento.

También se ha informado de la aparición de trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves, la polimiositis, el síndrome de Guillain-Barré y la hepatitis autoinmunitaria) en el contexto de la reconstitución inmunológica; sin embargo, el tiempo hasta la aparición es más variable y puede producirse muchos meses después del inicio del tratamiento antirretroviral.

5.6 Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal

Se han notificado casos de insuficiencia renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave) con el uso de profármacos de tenofovir tanto en estudios de toxicología animal como en ensayos en humanos. En los ensayos clínicos de SYMTUZA, no se notificaron casos de tubulopatía renal proximal (PRT), incluido el síndrome de Fanconi, en el grupo de SYMTUZA hasta la semana 48. SYMTUZA no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina por debajo de 30 ml por minuto.

Los pacientes que toman profármacos de tenofovir que tienen la función renal alterada y los que toman agentes nefrotóxicos, incluidos antiinflamatorios no esteroideos, tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas relacionadas con los riñones.

Antes de iniciar el tratamiento con SYMTUZA o al comenzarlo, y durante el tratamiento con SYMTUZA, en un cronograma clínicamente apropiado, evalúe la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina estimado, la glucosa en orina y la proteína en orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, evalúe también el fósforo sérico. Suspense el tratamiento con SYMTUZA en pacientes que desarrollen disminuciones clínicamente significativas de la función renal o evidencia del síndrome de Fanconi.

Cobicistat, un componente de SYMTUZA, produce elevaciones de la creatinina sérica a causa de la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la filtración glomerular. Este efecto debería considerarse cuando se interpretan los cambios en la depuración de creatinina estimada en pacientes que comienzan el tratamiento con SYMTUZA, particularmente en pacientes con enfermedades o que reciben medicamentos que necesitan control de la depuración de creatinina estimada. La elevación se observa, por lo general, dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento y es reversible después de la interrupción. Se debe hacer un cuidadoso control de la seguridad renal de los pacientes que experimenten un aumento confirmado de la creatinina sérica superior a 0.4 mg/dl.

5.7 Alergia a la sulfonamida

El darunavir contiene una fracción de sulfonamida. Controle a los pacientes que tienen una alergia conocida a la sulfonamida después de comenzar el tratamiento con SYMTUZA. En los estudios clínicos con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir, la incidencia y la gravedad de la erupción fueron similares en sujetos con o sin antecedentes de alergia a las sulfonamidas.

5.8 Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis

Se han notificado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos, como emtricitabina, un componente de SYMTUZA, y TDF, otro profármaco de tenofovir, solo o en combinación con otros antirretrovirales. El tratamiento con SYMTUZA debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de las transaminasas).

5.9 Diabetes mellitus/hiperglucemia

Se han informado casos de nueva aparición de diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia durante la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes infectados con VIH que recibieron tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) del VIH. Algunos pacientes tuvieron que iniciar o hacer ajustes en la dosis de insulina o tomar agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de dichos eventos. En algunos casos, ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que suspendieron el tratamiento con PI, la hiperglucemia persistió en algunos casos. Como estos eventos se informaron de manera voluntaria durante la práctica clínica, no es posible estimar la frecuencia y no se ha establecido las relaciones causales entre el tratamiento del VIH con PI y estos eventos.

5.10 Redistribución de la grasa

Se ha observado redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluida obesidad central, engrandecimiento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), debilitación periférica, debilitación facial, aumento del busto y "obesidad cushingoides" en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos actualmente no se conocen. No se ha establecido una relación causal.

5.11 Hemofilia

Ha habido informes de un aumento de las hemorragias, que incluye hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa (PI) del VIH. En algunos pacientes, se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos informados, el tratamiento con PI de VIH se continuó o se retomó si había sido suspendido. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con los PI y estos episodios.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en otras secciones del prospecto:

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Hepatotoxicidad [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Reacciones cutáneas graves [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Síndrome de reconstitución inmunológica [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis [consulte *Advertencias y precauciones (5.8)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Ensayos clínicos en adultos

Reacciones adversas en adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral previo

El perfil de seguridad de SYMTUZA en adultos infectados por el VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral previo se basa en los datos de la semana 48 del ensayo AMBER, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con activo en el que un total de 362 sujetos recibieron SYMTUZA una vez al día y 363 sujetos recibieron una combinación de PREZCOBIX® (combinación de dosis fija de darunavir y cobicistat) y la combinación de dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (FTC/TDF).

La proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento con SYMTUZA o PREZCOBIX+FTC/TDF debido a eventos adversos, independientemente de la gravedad, fue del 2 % con SYMTUZA y del 4 % con PREZCOBIX+FTC/TDF.

En la Tabla 1 se presenta una descripción general de las reacciones adversas más frecuentes (que ocurren al menos en el 2 % de los sujetos), independientemente de la gravedad, informadas en el ensayo AMBER. En la Tabla 2 se presenta una descripción general de las anomalías de análisis de laboratorio más frecuentes de al menos gravedad grado 2 notificadas en el ensayo AMBER. En la Tabla 3, se presentan los cambios con respecto al valor inicial en los parámetros lipídicos para los pacientes que reciben SYMTUZA y los que reciben PREZCOBIX + FTC/TDF.

La mayoría de las reacciones adversas durante el tratamiento con SYMTUZA fueron de gravedad de grado 1 o 2. Se notificó una reacción adversa de grado 3 y no se notificaron reacciones adversas de grado 4 durante el tratamiento con SYMTUZA.

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en ≥2 % de los adultos infectados por el VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral previo en AMBER (análisis de la semana 48)

	SYMITUZA (N=362)		PREZCOBIX+FTC/TDF (N=363)	
	Todos los grados	Al menos grado 2	Todos los grados	Al menos grado 2
Diarrea	9 %	2 %	11 %	2 %
Erupción ^a	8 %	4 %	7 %	5 %
Náuseas	6 %	1 %	10 %	3 %
Fatiga	4 %	1 %	4 %	1 %
Dolor de cabeza	3 %	1 %	2 %	1 %
Malestar abdominal	2 %	-	4 %	<1 %
Flatulencias	2 %	<1 %	1 %	-

^a Incluye términos informados agrupados: dermatitis, dermatitis alérgica, eritema, reacción de fotosensibilidad, erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción pruriginosa, erupción cutánea tóxica, urticaria

Reacciones adversas en adultos con supresión virológica

El perfil de seguridad de SYMTUZA en adultos infectados por el VIH-1 con supresión virológica se basa en los datos de la semana 48 de 1141 sujetos en el ensayo EMERALD, un ensayo aleatorizado, abierto, controlado con activo en el que 763 sujetos con un régimen antirretroviral estable con un inhibidor de proteasa potenciado (bPI) [darunavir una vez al día o atazanavir (ambos potenciados con ritonavir o cobicistat), o lopinavir con ritonavir] combinado con FTC/TDF cambiaron a SYMTUZA, y 378 sujetos continuaron su régimen de tratamiento de un bPI con FTC/TDF. En general, el perfil de seguridad de SYMTUZA en los sujetos de este estudio fue similar al de los sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral previo. La proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento con SYMTUZA debido a eventos adversos, independientemente de la gravedad, fue del 1 %.

Reacciones adversas menos frecuentes

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en menos del 2 % de los adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral o sujetos con supresión virológica que recibieron SYMTUZA, o son de estudios descritos en la información de prescripción del componente individual de PREZISTA (darunavir).

Trastornos gastrointestinales: dispepsia, pancreatitis (aguda), vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, prurito, síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos nutricionales y del metabolismo: anorexia, diabetes mellitus, lipodistrofia

Trastornos mamarios y del aparato reproductor: ginecomastia

Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos: mialgia, osteonecrosis

Trastornos psiquiátricos: sueños anormales

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad (a los medicamentos), síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

Trastornos hepato biliares: hepatitis aguda

Anormalidades de análisis de laboratorio

Tabla 2: Anormalidades de análisis de laboratorio (grado 2 a 4) informadas en ≥2 % de los adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral previo en AMBER (análisis de la semana 48)

Parámetro de laboratorio	Límite	SYMITUZA N=362	PREZCOBIX+FTC/TDF N=363
Calificación			
Creatinina			
Grado 2	>1.3 a 1.8 x LSN	4 %	14 %
Grado 4	≥3.5 x LSN	<1 %	0
Triglicéridos			
Grado 2	301-500 mg/dl	7 %	4 %
Grado 3	501-1,000 mg/dl	1 %	1 %
Grado 4	>1,000 mg/dl	<1 %	<1 %
Colesterol total			
Grado 2	240-<300 mg/dl	17 %	4 %
Grado 3	≥300 mg/dl	2 %	1 %
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad			
Grado 2	160-189 mg/dl	9 %	4 %
Grado 3	≥190 mg/dl	5 %	1 %
Niveles elevados de glucosa			
Grado 2	126-250 mg/dl	6 %	6 %
Grado 3	251-500 mg/dl	<1 %	0

Elevaciones de AST o ALT (grados 2 a 4 combinados) ocurrieron en el 2 % de los sujetos adultos que recibieron SYMTUZA sin antecedentes de tratamiento antirretroviral en AMBER (análisis de la semana 48). Los resultados fueron consistentes en los sujetos que recibieron PREZCOBIX+FTC/TDF.

Tabla 3: Valores de lípidos, cambio medio desde el valor inicial, informado en adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral previo en AMBER (análisis de la semana 48)

	SYMITUZA N=362		PREZCOBIX+FTC/TDF N=363	
	Valores iniciales	Semana 48	Valores iniciales	Semana 48
Medio^a	mg/dl	Cambio	mg/dl	Cambio
N^b	N=304 ^c		N=290	
Colesterol total	168	+30	164	+11
Colesterol HDL	45	+6	44	+2
Colesterol LDL	100	+19	98	+5
Triglicéridos	117	+34	112	+21
Relación colesterol total a HDL	4.1	0.2	4.0	0.1

^a El cambio desde el valor inicial es la media de los cambios intraindividuales desde el valor inicial para los sujetos con valores iniciales y de la semana 48, o el último valor transferido antes de iniciar el agente hipolipemiente después del valor inicial.

^b N corresponde a la cantidad de sujetos con valores pareados y no a un agente hipolipemiente al momento de la selección/el inicio. Los sujetos con agentes reductores de lípidos al momento de la selección/el inicio fueron excluidos del análisis (6 de 362 sujetos en tratamiento con SYMTUZA, 8 de 363 sujetos en tratamiento con PREZCOBIX+FTC/TDF). En el caso de los sujetos que iniciaron un tratamiento con un agente hipolipemiente después del inicio, se transfirió su último valor durante el tratamiento en ayunas (antes de comenzar el agente) (6 en tratamiento con SYMTUZA, 2 con PREZCOBIX+FTC/TDF).

^c Un sujeto no tuvo un resultado de colesterol LDL en la semana 48 (n=303).

El porcentaje de sujetos que comenzaron a tomar cualquier fármaco hipolipemiente durante el tratamiento en el grupo de SYMTUZA y PREZCOBIX + FTC/TDF fue del 1.7 % (n=6) y del 0.6 % (n=2), respectivamente.

Análisis de laboratorio de la función renal

En el ensayo AMBER, que inscribió a 725 adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral previo, los sujetos tenían una TFGe (tasa de filtración glomerular estimada) basal mediana de 119 ml/min (SYMITUZA) y 118 ml/min (PREZCOBIX + FTC/TDF). Desde el inicio hasta la semana 48, la creatinina sérica mediana (SD) aumentó 0.05 (0.10) mg/dl en el grupo de SYMTUZA y 0.09 (0.11) mg/dl en el grupo de PREZCOBIX + FTC/TDF. La creatinina sérica mediana fue 0.90 mg/dl (SYMITUZA) y 0.89 mg/dl (PREZCOBIX + FTC/TDF) al inicio y 0.95 mg/dl (SYMITUZA) y 0.97 mg/dl (PREZCOBIX + FTC/TDF) en la semana 48. Los aumentos de la creatinina sérica se produjeron en la semana 2 de tratamiento y permanecieron estables. La mediana de la relación proteína/creatinina en orina (UPCR) fue 47 mg/g (SYMITUZA) y 51 mg/g (PREZCOBIX + FTC/TDF) al inicio y 30 mg/g (SYMITUZA) y 34 mg/g (PREZCOBIX + FTC/TDF) en la semana 48.

En el ensayo EMERALD que incluyó a 1,141 adultos con supresión virológica tratados con un inhibidor de la proteasa del VIH y un régimen que contenía TDF con una TFGe basal mediana de 104 ml/min (SYMITUZA) y 103 ml/min (bPI+FTC/TDF) que fueron aleatorizados para continuar su régimen de tratamiento o cambiar a SYMTUZA, en la semana 48, la creatinina sérica media fue similar al valor inicial tanto para los que continuaron con el tratamiento inicial como para los que cambiaron a SYMTUZA. La creatinina sérica mediana fue de 0.98 (0.18) mg/dl (SYMITUZA) y 0.98 mg/dl (0.19) (bPI+FTC/TDF) al inicio y 0.99 (0.18) mg/dl (SYMITUZA) y 0.99 (0.21) mg/dl (bPI+FTC/TDF) en la semana 48. La creatinina sérica mediana fue de 0.97 mg/dl (SYMITUZA) y 0.98 mg/dl (bPI+FTC/TDF) al inicio y 1.0 mg/dl (SYMITUZA) y 0.97 mg/dl (bPI+FTC/TDF) en la semana 48. La mediana de UPCR fue de 62 mg/g (SYMITUZA) y 63 mg/g (bPI+FTC/TDF) al inicio y 37 mg/g (SYMITUZA) y 53 mg/g (bPI+FTC/TDF) en la semana 48.

Densidad mineral ósea**AMBER**

Los efectos de SYMTUZA en comparación con PREZCOBIX + FTC/TDF sobre el cambio de la densidad mineral ósea (DMO) desde el inicio hasta la semana 48 se evaluaron mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). El cambio porcentual medio en la DMO desde el inicio hasta la semana 48 fue del -0.7 % con SYMTUZA en comparación con el -2.4 % con PREZCOBIX + FTC/TDF en la columna lumbar y 0.2 % en comparación con -2.7 % en la cadera total. El 16 % de los sujetos en tratamiento con SYMTUZA y el 22 % de los sujetos con PREZCOBIX + FTC/TDF experimentaron una disminución de la DMO del 5 % o más en la columna lumbar. El 2 % de los sujetos en tratamiento con SYMTUZA y el 15 % de los sujetos con PREZCOBIX + FTC/TDF experimentaron una disminución de la DMO del 7 % o más en el cuello del fémur. Se desconoce la importancia clínica a largo plazo de estos cambios en la DMO.

EMERALD

En el ensayo EMERALD, los sujetos tratados con bPI y TDF fueron aleatorizados para continuar con su régimen basado en TDF o para cambiar a SYMTUZA; los cambios en la DMO desde el inicio hasta la semana 48 fueron evaluados mediante DXA. El cambio porcentual medio de la DMO desde el inicio hasta la semana 48 fue del 1.5 % con SYMTUZA en comparación con el -0.6 % con bPI + FTC/TDF en la columna lumbar y del 1.4 % en comparación con el -0.3 % en la cadera total. El 2 % de los sujetos en tratamiento con SYMTUZA y el 9 % de los sujetos con bPI + FTC/TDF experimentaron una disminución de la DMO del 5 % o más en la columna lumbar. Ningún sujeto en tratamiento con SYMTUZA y el 2 % de los sujetos con bPI + FTC/TDF experimentaron una disminución de la DMO del 7 % o más en el cuello del fémur. Se desconoce la importancia clínica a largo plazo de estos cambios en la DMO.

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con un peso mínimo de 40 kg
No se realizaron ensayos clínicos con SYMTUZA en pacientes pediátricos. Sin embargo, la seguridad de los componentes de SYMTUZA se evaluó en sujetos pediátricos de 12 a 18 años a través de los ensayos clínicos GS-US-216-0128 (virologicamente suprimidos, N=7 con peso ≥40 kg) para darunavir administrado junto con cobicistat y otros agentes antirretrovirales, y GS-US-292-0106 (sin tratamiento previo, N=50 con peso ≥35 kg) para un régimen de combinación de dosis fija que contenía cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida junto con elvitegravir. Los análisis de seguridad de los ensayos en estos sujetos pediátricos no identificaron nuevos problemas de seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido de SYMTUZA en sujetos adultos [consulte Estudios clínicos(14.3)].

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales que pueden ocurrir en pacientes que toman SYMTUZA se han identificado durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que reciben un régimen que contiene darunavir. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento.

Trastornos nutricionales y del metabolismo:

redistribución de la grasa corporal

Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos:

rabdomiólisis (asociada con la administración conjunta con inhibidores de la HMG-CoA reductasa)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos [consulte "Advertencias y precauciones" (5.3)].

7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**7.1 No recomendado con otros medicamentos antirretrovirales**

SYMITUZA es un régimen completo para la infección por VIH-1 y no se recomienda su administración con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. Por esta razón, no se proporciona información sobre las posibles interacciones farmacológicas con otros medicamentos antirretrovirales.

7.2 Potencial de que SYMTUZA afecte a otros medicamentos

El darunavir administrado conjuntamente con ritonavir es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. Cobicistat inhibe los siguientes transportadores: Glucoproteína-P (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3. Por lo tanto, la administración conjunta de SYMTUZA con medicamentos que son principalmente metabolizados por CYP3A o CYP2D6 o son sustratos de P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 u OATP1B3 puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico y puede estar asociado con eventos adversos. La administración de SYMTUZA junto con medicamentos que tienen metabolitos activos formados por CYP3A puede dar lugar a la disminución de las concentraciones plasmáticas de estos metabolitos activos, lo que puede conducir a la pérdida de su efecto terapéutico (consulte la Tabla 4).

7.3 Potencial de que otros medicamentos afecten a SYMTUZA

El darunavir es metabolizado por CYP3A. El cobicistat es metabolizado por CYP3A, y en menor medida, por CYP2D6. Se espera que la administración conjunta con medicamentos que inducen la actividad del CYP3A aumente la depuración del darunavir y el cobicistat, lo que ocasiona concentraciones plasmáticas más bajas y puede llevar a la pérdida de efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. La administración conjunta del SYMTUZA con otros medicamentos que inhiben CYP3A puede ocasionar mayores concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat (consulte la Tabla 2).

Tenofovir alafenamida (TAF) es un sustrato de P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Los fármacos que afectan en gran medida la actividad de la P-gp pueden provocar cambios en la absorción de TAF. Se espera que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp disminuyan la absorción de TAF, lo que ocasiona concentraciones plasmáticas de TAF más bajas y puede llevar a la pérdida del efecto terapéutico de SYMTUZA y el desarrollo de resistencia. La administración conjunta del SYMTUZA con otros medicamentos que inhiben la P-gp puede aumentar la absorción y las concentraciones plasmáticas de TAF (consulte la Tabla 4).

7.4 Fármacos que afectan la función renal

Debido a que emtricitabina y tenofovir se excretan principalmente por los riñones a través de la filtración glomerular y la secreción tubular activa, la administración de SYMTUZA junto con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir y otros fármacos eliminados por vía renal, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. Algunos fármacos que se eliminan por secreción tubular activa incluyen, entre otros: aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglicósidos (por ej., gentamicina) y AINE en dosis altas o múltiples [consulte Advertencias y precauciones(5.6)].

7.5 Interacciones farmacológicas importantes

La Tabla 4 incluye una lista de interacciones farmacológicas establecidas o potencialmente significativas desde el punto de vista clínico con SYMTUZA y los pasos recomendados para prevenir o controlar estas interacciones. Estas recomendaciones se basan en ensayos de interacción farmacológica realizados con los componentes de SYMTUZA, como agentes individuales o en combinación, o son interacciones previstas. No se han realizado ensayos de interacciones farmacológicas con SYMTUZA o con todos los componentes administrados juntos. Se han realizado ensayos de interacción farmacológica con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir o con cobicistat o con emtricitabina y profármacos de tenofovir. La tabla incluye interacciones potencialmente significativas, pero no las incluye todas.

Tabla 4: Interacciones farmacológicas importantes		
Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
Antagonista del adrenoreceptor alfa 1: Alfuzosina	↑ alfuzosina	Está contraindicada la administración conjunta debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como hipotensión.
Antibacterianos: claritromicina, eritromicina, telitromicina	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ antibacteriano	Considere antibióticos alternativos con el uso concomitante de SYMTUZA.
Agentes anticancerígenos: dasatinib, nilotinib	↑ agente anticancerígeno	Es posible que sea necesario disminuir la dosis o realizar un ajuste del intervalo de la dosis de dasatinib o nilotinib cuando se administre conjuntamente con SYMTUZA. Consulte la información sobre prescripción de dasatinib y nilotinib para obtener instrucciones de la dosis.
vinblastina, vincristina		Para la vincristina y la vinblastina, considere suspender temporalmente el régimen antirretroviral que contiene cobicistat en pacientes que desarrollan efectos secundarios hematológicos o gastrointestinales importantes cuando SYMTUZA se administra de manera concurrente con vincristina o vinblastina. Si se debe suspender el régimen antirretroviral durante un período prolongado, considere iniciar un régimen revisado que no incluya un inhibidor de CYP3A o P-gp.
Anticoagulantes orales directos (DOAC) apixabán rivaroxabán betrixabán dabigatrán edoxabán	↑ apixabán ↑ rivaroxabán ↔ betrixabán ↔ dabigatran ↔ edoxabán	Debido al posible aumento del riesgo de hemorragia, las recomendaciones posológicas para la administración de apixabán junto con SYMTUZA dependen de la dosis de apixabán. Consulte las instrucciones de dosificación de apixabán para su administración junto con inhibidores potentes de CYP3A y P-gp en la información de prescripción de apixabán. No se recomienda la administración de rivaroxabán junto con SYMTUZA porque puede aumentar el riesgo de hemorragia. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra betrixabán, dabigatrán o edoxabán con SYMTUZA.
Otros anticoagulantes warfarina	warfarina: efecto desconocido	Monitoree el cociente internacional normalizado (INR) cuando administre SYMTUZA conjuntamente con warfarina.

Tabla 4: Interacciones farmacológicas importantes (continuación)		
Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↓ cobicistat ↓ darunavir ↓ tenofovir alafenamida	La administración conjunta está contraindicada debido a la posible pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencias.
<u>Anticonvulsivos con efectos de inducción de CYP3A que NO están contraindicados:</u> por ej., eslicarbazepina, oxcarbazepina	↓ cobicistat ↓ tenofovir alafenamida darunavir: efecto desconocido	Considere el tratamiento alternativo con anticonvulsivos o antirretrovirales para evitar posibles cambios en la exposición. Si la administración conjunta es necesaria, monitoree para determinar la pérdida o la falta de respuesta virológica.
<u>Anticonvulsivos que son metabolizados por CYP3A:</u> por ej., clonazepam	↑ clonazepam	Se recomienda realizar monitoreo clínico de los anticonvulsivos.
Antidepresivos: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI): por ej., paroxetina, sertralina <u>Antidepresivos tricíclicos (TCA):</u> por ej., amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina	ISRS: efectos desconocidos ↑ TCA	Cuando se administre conjuntamente con SSRI, TCA o trazodona, se recomienda realizar una titulación cuidadosa de la dosis de antidepresivo para el efecto deseado, incluso usar la dosis inicial o de mantenimiento más baja posible, y controlar la respuesta del antidepresivo.
<u>Otros antidepresivos:</u> trazodona	↑ trazodona	
Antifúngicos: itraconazol, ketoconazol, posaconazol	↑ darunavir ↑ cobicistat	Monitoree para determinar el aumento de reacciones adversas con darunavir o cobicistat y/o antifúngicos.
	↑ itraconazol ↑ isavuconazol ↑ ketoconazol ↔ posaconazol (no estudiado)	Las recomendaciones específicas de la dosis no están disponibles para la administración conjunta con estos antifúngicos. Monitoree para determinar el aumento de reacciones adversas con itraconazol o ketoconazol.
voriconazol	voriconazol: efectos desconocidos	La administración conjunta con voriconazol no se recomienda a menos que la evaluación de riesgos y beneficios justifique el uso de voriconazol.

Tabla 4: Interacciones farmacológicas importantes (continuación)		
Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
Agentes de prevención de la gota: Colchicina	↑ colchicina	La administración conjunta está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debido a la posibilidad de causar reacciones graves y/o potencialmente mortales. <u>Para pacientes sin insuficiencia hepática o renal:</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Tratamiento de los episodios de gota; administración conjunta de colchicina:</u> 0.6 mg (1 comprimido) x 1 dosis, seguidos por 0.3 mg (medio comprimido) 1 hora después. El curso de tratamiento debe repetirse no antes de los 3 días. • <u>Prevención de los episodios de gota; administración conjunta de colchicina:</u> Si el régimen original era 0.6 mg dos veces por día, el régimen debería ajustarse a 0.3 mg una vez por día. Si el régimen original era 0.6 mg una vez por día, el régimen debería ajustarse a 0.3 mg día por medio. • <u>Tratamiento de fiebre mediterránea familiar; administración conjunta de colchicina:</u> Dosis diaria máxima de 0.6 mg (puede darse como 0.3 mg dos veces por día).
Antipalúdico: arteméter/ lumefantrina	arteméter: efecto desconocido lumefantrina: efecto desconocido	Monitoree para determinar una posible disminución de la eficacia antipalúdica o la posible prolongación de QT.
Antimicrobacterianos: rifampina	↓ cobicistat ↓ darunavir ↓ tenofovir alafenamida	La administración conjunta está contraindicada debido a la posible pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencias.
rifabutina	↑ rifabutina ↓ TAF cobicistat: efectos desconocidos de darunavir: efectos desconocidos	No se recomienda la administración conjunta de SYMTUZA con rifabutina. Cuando es necesario combinarlos, la dosis recomendada de rifabutina es 150 mg día por medio. Monitoree las reacciones adversas relacionadas con la rifabutina, incluidas neutropenia y uveítis.
rifapentina	↓ darunavir ↓ TAF	No se recomienda la administración conjunta con rifapentina.

Tabla 4: Interacciones farmacológicas importantes (continuación)		
Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
Antipsicóticos: lurasidona	↑ lurasidona	Está contraindicada la administración conjunta debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales.
pimozida	↑ pimozida	Está contraindicada la administración conjunta debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
por ej., perfenazina, risperidona, tioridazina	↑ antipsicótico	Quizás sea necesario una disminución de la dosis de antipsicóticos que se metabolizan por CYP3A o CYP2D6 cuando se administran conjuntamente con SYMTUZA.
quietapina	↑ quietapina	<u>Inicio de SYMTUZA en pacientes que toman quietapina:</u> considere terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos en la exposición de quietapina. Si se necesita administración conjunta, reduzca la dosis de quietapina a 1/6 de la dosis actual y controle las reacciones adversas asociadas con la quietapina. Consulte la información de prescripción de la quietapina para obtener recomendaciones sobre el control de las reacciones adversas. <u>Inicio de quietapina en pacientes que toman SYMTUZA:</u> consulte la información de prescripción de la quietapina para conocer la dosis inicial y la titulación de quietapina.
β-bloqueadores: por ej., carvedilol, metoprolol, timolol	↑ betabloqueantes	Se recomienda realizar el monitoreo clínico para la administración conjunta con betabloqueantes que se metabolizan por CYP2D6.
Bloqueadores del canal de calcio: por ej., amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, verapamil	↑ bloqueadores del canal de calcio	Se recomienda realizar monitoreo clínico para la administración conjunta con bloqueadores del canal de calcio metabolizados por CYP3A.

Tabla 4: Interacciones farmacológicas importantes (continuación)		
Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
Trastornos cardíacos: ranolazina, ivabradina	↑ ranolazina	Está contraindicada la administración conjunta debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales.
dronedarona	↑ dronedarona	Está contraindicada la administración conjunta debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Otros antiarrítmicos, por ejemplo, amiodarona, disopiramida, flecaína, lidocaína (sistémica), mexiletino, propafenona, quinidina	↑ antiarrítmicos	Se recomienda el monitoreo clínico cuando se administre conjuntamente con antiarrítmicos.
digoxina	↑ digoxina	Cuando se administra conjuntamente con digoxina, títule la dosis de digoxina y monitoree las concentraciones de digoxina.
Corticosteroides sistémicos/ inhalados/nasales/ oftálmicos: por ej., betametasona budesonida ciclesonida dexametasona fluticasona metilprednisolona mometasona triamcinolona	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ corticosteroides	<p>La administración conjunta con dexametasona sistémica u otros corticosteroides que inducen CYP3A puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico del darunavir y el desarrollo de resistencia a SYMTUZA. Considere corticosteroides alternativos.</p> <p>La administración conjunta con corticosteroides cuya exposición aumenta significativamente con inhibidores potentes de CYP3A puede aumentar el riesgo de síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Los corticosteroides alternativos que incluyen beclometasona, prednisona y prednisolona (para los cuales los inhibidores potentes del CYP3A afectan menos la FC y/o FD en relación con otros esteroides) deben considerarse especialmente para el uso a largo plazo.</p>
Antagonistas del receptor de endotelina: bosentán	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ bosentán	<p><u>Inicio de bosentán en pacientes que toman SYMTUZA:</u> en pacientes que han estado recibiendo PREZCOBIX durante al menos 10 días, comience el bosentán a una dosis de 62.5 mg una vez por día o día por medio según la tolerabilidad individual.</p> <p><u>Inicio de SYMTUZA en pacientes que toman bosentán:</u> suspenda el uso de bosentán al menos 36 horas antes de comenzar a tomar SYMTUZA. Después de al menos 10 días posteriores al inicio de SYMTUZA, retome la dosis de bosentán 62.5 mg una vez al día o día por medio según la tolerabilidad individual.</p> <p><u>Cómo cambiar de darunavir administrado conjuntamente con ritonavir a SYMTUZA en pacientes que toman bosentán:</u> Mantenga la dosis de bosentán.</p>

Tabla 4: Interacciones farmacológicas importantes (continuación)		
Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
Derivados de cornezuolo: por ej., dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina	↑ derivados de cornezuolo	La administración conjunta está contraindicada debido a la posibilidad de causar reacciones graves y/o potencialmente mortales, tales como toxicidad de cornezuolo aguda caracterizada por vasoespasmio periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Agente de motilidad GI: cisaprida	↑ cisaprida	Está contraindicada la administración conjunta debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Virus de la hepatitis C (VHC): Antivirales de acción directa: elbasvir/grazoprevir	↑ elbasvir/ grazoprevir	La administración conjunta está contraindicada debido al posible aumento en el riesgo de elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT).
glecaprevir/ pibrentasvir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda la administración conjunta de SYMTUZA con glecaprevir/pibrentasvir.
Productos a base de hierbas: hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ cobicistat ↓ darunavir ↓ tenofovir alafenamida	La administración conjunta está contraindicada debido a la posible pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencias.
Anticonceptivos hormonales: drospirenona/ etinilestradiol	 ↑ drospirenona ↓ etinilestradiol	<p>Se deben considerar formas de anticoncepción adicionales o alternativas (no hormonales) cuando se administran anticonceptivos basados en estrógenos con SYMTUZA.</p> <p>Para la administración conjunta de drospirenona, se recomienda la monitorización clínica debido al potencial de hiperpotasemia.</p>
otros anticonceptivos con progestina/ estrógeno	progestina: efectos desconocidos estrógeno: efectos desconocidos	No hay datos disponibles para hacer recomendaciones sobre la administración conjunta con anticonceptivos orales u hormonales de otro tipo.
Inmunosupresores: ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ inmunosupresores	<p>Estos agentes inmunodepresores son metabolizados por CYP3A. Se recomienda el monitoreo terapéutico del medicamento con el uso concomitante.</p> <p>No se recomienda la administración conjunta de everolimus y SYMTUZA.</p>
Inmunosupresor/ neoplásico: everolimus		Suspenda SYMTUZA al menos 1 semana antes de comenzar la terapia con irinotecán. No administre SYMTUZA con irinotecán a menos que no existan alternativas terapéuticas.
Agonista beta inhalado: salmeterol	↑ salmeterol	La administración conjunta con salmeterol no se recomienda y puede ocasionar un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluidas prolongación de QT, palpaciones y taquicardia sinusal.

Tabla 4: Interacciones farmacológicas importantes (continuación)		
Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
<p>Agentes modificadores de lípidos: <u>Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA:</u> lovastatina, simvastatina</p> <p>por ej., atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina</p> <p><u>Otros agentes modificadores de lípidos:</u> lomitapida</p>	<p>↑ lovastatina ↑ simvastatina</p> <p>↑ atorvastatina ↑ fluvastatina ↑ pravastatina ↑ rosuvastatina pitavastatina: efecto desconocido</p> <p>↑ lomitapida</p>	<p>Está contraindicada la administración conjunta debido a la posibilidad de causar reacciones graves como miopatía e incluso rhabdomiólisis.</p> <p>Para atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina y rosuvastatina, comience con la dosis mínima recomendada y titule mientras monitorea la seguridad.</p> <p>Las dosis recomendadas de atorvastatina o rosuvastatina son las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La dosis de atorvastatina no debe exceder los 20 mg/día • La dosis de rosuvastatina no debe exceder los 20 mg/día <p>La administración conjunta está contraindicada debido a la posibilidad de un aumento notable de las transaminasas asociado con un aumento de las concentraciones plasmáticas de lomitapida.</p>
<p>Analgésicos opiáceos metabolizados por CYP3A: por ej., fentanilo, oxicodona</p> <p>tramadol</p>	<p>↑ fentanilo ↑ oxicodona</p> <p>↑ tramadol</p>	<p>Se recomienda hacer un monitoreo cuidadoso de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas asociadas con los analgésicos narcóticos metabolizados con CYP3A (incluso posible depresión respiratoria mortal) con la administración conjunta.</p> <p>Quizás sea posible disminuir la dosis de tramadol con el uso concomitante.</p>
<p>Analgésicos narcóticos para el tratamiento de la dependencia de opioides: buprenorfina, buprenorfina/naloxono, metadona</p>	<p>buprenorfina o buprenorfina/naloxono efectos desconocidos metadona: efectos desconocidos</p>	<p><u>Inicio de buprenorfina, buprenorfina/naloxono o metadona en pacientes que toman SYMTUZA:</u> titule cuidadosamente la dosis de buprenorfina, buprenorfina/naloxono o metadona hasta lograr el efecto deseado; use la dosis inicial o de mantenimiento más baja posible.</p> <p><u>Inicio de SYMTUZA en pacientes que toman buprenorfina, buprenorfina/naloxono o metadona:</u> quizás sea necesario realizar un ajuste de la dosis de buprenorfina, buprenorfina/naloxono o metadona. Controle los signos y síntomas clínicos.</p>
<p>Antagonista de opioides naloxegol</p>	<p>↑ naloxegol</p>	<p>La administración conjunta de SYMTUZA y naloxegol está contraindicada debido a la posibilidad de precipitar los síntomas de abstinencia de opioides.</p>

Tabla 4: Interacciones farmacológicas importantes (continuación)		
Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
<p>Inhibidores de las fosfodiesterasa PDE5: por ej., avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>↑ Inhibidores de la PDE-5</p>	<p>La administración conjunta con avanafil no se recomienda, ya que no se ha establecido un régimen de dosis seguro y efectivo de avanafil.</p> <p>La administración conjunta con inhibidores de PDE-5 puede ocasionar un aumento en las reacciones adversas asociadas con el inhibidor de PDE-5, como hipotensión, síncope, trastornos visuales y priapismo.</p> <p><u>Uso de inhibidores de PDE-5 para hipertensión arterial pulmonar (PAH):</u> La administración conjunta con sildenafil utilizado para PHA está contraindicada debido a la posibilidad de causar reacciones adversas relacionadas con el sildenafil (entre ellas, trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para el uso de tadalafil con SYMTUZA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Inicio de tadalafil en pacientes que toman SYMTUZA:</u> en pacientes que han recibido SYMTUZA durante al menos una semana, comience el tadalafil en una dosis de 20 mg por día. Aumente a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad individual. • <u>Inicio de SYMTUZA en pacientes que toman tadalafil:</u> Evite el uso de tadalafil durante el inicio de SYMTUZA. Suspenda el uso de tadalafil al menos 24 horas antes de comenzar a tomar SYMTUZA. Después de al menos una semana posterior al inicio de SYMTUZA, retome el consumo de tadalafil en una dosis de 20 mg una vez al día. Aumente a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad individual. • <u>Pacientes que cambian de darunavir administrado conjuntamente con ritonavir a SYMTUZA:</u> mantenga la dosis de tadalafil. <p><u>Uso de inhibidores de PDE-5 para la disfunción eréctil:</u> el sildenafil en dosis únicas que no excedan los 25 mg en 48 horas, el vardenafil en una dosis única que no exceda los 2.5 mg en 72 horas o el tadalafil en una dosis única que no exceda los 10 mg en 72 horas pueden utilizarse con un mayor control de las reacciones adversas asociadas a los inhibidores de PDE-5.</p>

Tabla 4: Interacciones farmacológicas importantes (continuación)		
Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
Inhibidor de agregación plaquetaria: ticagrelor	↑ ticagrelor	No se recomienda la administración conjunta de SYMTUZA y ticagrelor.
clopidogrel	↓ metabolito activo de clopidogrel	No se recomienda la administración de SYMTUZA con clopidogrel debido a la posible reducción de la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.
prasugrel	↔ metabolito activo de prasugrel	No es necesario ajustar la dosis cuando se administra prasugrel con SYMTUZA.
Sedantes/hipnóticos: midazolam, triazolam administrados por vía oral	↑ midazolam ↑ triazolam	La administración conjunta está contraindicada debido a la posibilidad de causar reacciones graves o potencialmente mortales, tales como sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria.
metabolizados por CYP3A: por ej., buspirona, diazepam, estazolam, zoldipem	↑ sedantes/hipnóticos	Con el uso concomitante, se recomienda una titulación con sedantes/hipnóticos metabolizados por CYP3A y se debe considerar una dosis más baja de sedantes/hipnóticos con control de efectos o reacciones adversas mayores o más prolongados.
midazolam administrado por vía parenteral		La administración conjunta de midazolam por vía parenteral debería realizarse en un entorno que garantice el monitoreo clínico estricto y el tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria o sedación prolongada. Se debe considerar una reducción de la dosis para midazolam administrado por vía parenteral, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
Antiespasmódicos urinarios fesoterodina	↑ fesoterodina	Cuando administre fesoterodina junto con SYMTUZA, no exceda una dosis de fesoterodina de 4 mg una vez al día.
solifenacina	↑ solifenacina	Cuando administre solifenacina junto con SYMTUZA, no exceda una dosis de solifenacina de 5 mg una vez al día.

Esta lista no es exhaustiva.
 ↑ = aumentar, ↓ = disminuir, ↔ = sin efecto

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los resultados del embarazo en las mujeres expuestas a SYMTUZA durante el mismo. Se recomienda a los proveedores de atención médica registrar a sus pacientes en el Registro de embarazos con antirretrovirales (APR) llamando al 1-800-258-4263.

Resumen de los riesgos

El APR no tiene datos suficientes en seres humanos sobre el uso de SYMTUZA en mujeres embarazadas para informar un riesgo potencial de defectos congénitos y aborto espontáneo asociado con el uso del fármaco. Los datos disponibles del APR no muestran diferencias en la tasa de defectos congénitos generales de darunavir y emtricitabina en comparación con la tasa de antecedentes de defectos congénitos importantes del 2.7 % en la población de referencia de los EE. UU. del Programa de Defectos Congénitos del Área Metropolitana de Atlanta (MACDP) (*consulte Datos*). La tasa de abortos espontáneos no se informa en el APR. La tasa de base estimada de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos en la población general de EE. UU. es del 15 % al 20 %. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para la población indicada.

El APR utiliza el MACDP como la población de referencia de EE. UU. para los defectos de nacimiento en la población general. El MACDP evalúa a mujeres embarazadas y bebés de un área geográfica limitada y no incluye los resultados de los nacimientos que ocurrieron en menos de 20 semanas de gestación.

En estudios de reproducción animal, no se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando los componentes de SYMTUZA se administraron por separado con exposiciones a darunavir menores de 1 (ratones y conejos) y 2.6 veces más altas (ratas), con exposiciones de cobicistat 1.7 y 4.1 veces más altas. (ratas y conejos, respectivamente), con exposiciones a emtricitabina 88 y 7.3 veces más altas (ratones y conejos, respectivamente), y exposiciones a tenofovir alafenamida iguales o 85 veces más altas (ratas y conejos, respectivamente) que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de estos componentes en SYMTUZA (*consulte Datos*). No se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando se administró cobicistat a ratas durante la lactancia con exposiciones de cobicistat de hasta 1.1 veces la exposición humana a la dosis terapéutica recomendada.

Consideraciones clínicas

No recomendado durante el embarazo

SYMTUZA no se recomienda durante el embarazo debido a exposiciones sustancialmente más bajas de darunavir y cobicistat durante el embarazo (*consulte Datos*) y [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

No debe iniciarse el tratamiento con SYMTUZA en mujeres embarazadas. Se recomienda un régimen alternativo para las mujeres que quedan embarazadas durante el tratamiento con SYMTUZA.

Datos

Datos en seres humanos

Darunavir/cobicistat: se evaluó el uso de darunavir y cobicistat en combinación con un régimen de base en un ensayo clínico de 7 mujeres embarazadas que tomaban darunavir y cobicistat antes de la inscripción y que estaban dispuestas a seguir tomando darunavir y cobicistat durante todo el estudio. El período de estudio incluyó el segundo y tercer trimestre del embarazo, y hasta las 12 semanas posteriores al parto. Seis mujeres embarazadas completaron el ensayo.

La exposición a darunavir y cobicistat como parte de un régimen antirretroviral fue sustancialmente menor durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con el posparto [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*].

Una de cada 6 mujeres embarazadas que completaron el estudio experimentó un fallo virológico con el ARN del VIH-1 >1000 copias/ml desde la visita del tercer trimestre hasta el período posparto. Cinco mujeres embarazadas tuvieron una respuesta virológica sostenida (ARN del VIH <50 copias/ml) durante todo el período de estudio. No hay datos clínicos sobre la respuesta virológica cuando se inicia el tratamiento con darunavir y cobicistat durante el embarazo.

Darunavir: según informes prospectivos al APR de 679 nacidos vivos después de la exposición a regímenes que contenían darunavir durante el embarazo (incluidos 425 expuestos en el primer trimestre y 254 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo diferencia en la tasa de defectos congénitos generales para darunavir en comparación con la tasa de antecedentes de defectos congénitos importantes en una población de referencia de EE. UU. del MACDP.

La prevalencia de defectos de nacimiento en los nacidos vivos fue del 2.1 % (IC del 95 %: 1.0 % al 4.0 %) con exposición durante el primer trimestre a regímenes que contienen darunavir y 2.4 % (IC del 95 %: 0.9 % al 5.1 %) con exposición durante el segundo/tercer trimestre a regímenes que contienen darunavir.

Cobicistat: se ha informado al APR una cantidad insuficiente de embarazos con exposición al cobicistat para estimar la tasa de defectos de nacimiento.

Emtricitabina: según informes prospectivos al APR de 3749 exposiciones a regímenes que contenían emtricitabina durante el embarazo (incluidos 2614 expuestos en el primer trimestre y 1135 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo diferencia entre emtricitabina y los defectos congénitos generales en comparación con la tasa de antecedentes de defectos congénitos del 2.7 % en una población de referencia de EE. UU. del MACDP. La prevalencia de defectos de nacimiento en los nacidos vivos fue del 2.3 % (IC del 95 %: 1.8 % al 2.9 %) con exposición durante el primer trimestre a regímenes que contienen emtricitabina y 2.1 % (IC del 95 %: 1.4 % al 3.1 %) con exposición durante el segundo/tercer trimestre a regímenes que contienen emtricitabina.

Tenofovir alafenamida: se ha informado al APR una cantidad insuficiente de embarazos con exposición a tenofovir alafenamida para estimar la tasa de defectos congénitos.

Datos en animales

Darunavir: los estudios reproductivos realizados con darunavir no han mostrado embriotoxicidad o teratogenicidad en ratones (en dosis de hasta 1000 mg/kg desde el día de gestación (GD) 6-15 con darunavir solo) y en ratas (en dosis de hasta 1000 mg/kg desde el GD 7-19 en presencia o ausencia de ritonavir), al igual que en conejos (en dosis de hasta 1000 mg/kg/día desde el GD 8-20 con darunavir solo). En estos estudios, las exposiciones al darunavir (basadas en la AUC) fueron mayores en ratas (factor de 2.6), mientras que en ratas y conejos fueron menores (factor menor que 1), en comparación con aquellas obtenidas en humanos con la dosis diaria recomendada de darunavir en SYMTUZA.

SYMITUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

Cobicistat: se administró cobicistat por vía oral a ratas preñadas en dosis de hasta 125 mg/kg/día el GD 6-17. Se observaron aumentos en la pérdida posimplantación y disminución del peso fetal con una dosis tóxica materna de 125 mg/kg/día. No se observaron malformaciones con dosis de hasta 125 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas (AUC) a 50 mg/kg/día en hembras preñadas fue 1.7 veces mayor que la exposición humana a la dosis diaria recomendada de cobicistat en SYMTUZA.

Se administró cobicistat por vía oral a conejas preñadas en dosis de hasta 100 mg/kg/día el GD 7-20. No se observaron efectos maternos o embrio/fetales a la dosis más alta de 100 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas (AUC) a 100 mg/kg/día en hembras preñadas fue 4.1 veces mayor que la exposición humana a la dosis diaria recomendada de cobicistat en SYMTUZA.

En un estudio del desarrollo pre/posnatal en ratas, cobicistat se administró por vía oral en dosis de hasta 75 mg/kg desde el GD 6 hasta el día 20, 21 o 22 posnatal. A dosis de 75 mg/kg/día, no se observó toxicidad para la madre ni para el desarrollo. Las exposiciones sistémicas (AUC) a esta dosis fue 1.1 veces la exposición humana a la dosis diaria recomendada de cobicistat en SYMTUZA.

Emtricitabina: se administró emtricitabina por vía oral a ratones y conejos preñados (hasta 1000 mg/kg/día) durante la organogénesis (GD 6 al 15 y 7 al 19, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con emtricitabina en ratones a exposiciones aproximadamente 88 veces más altas y en conejos aproximadamente 7.3 veces más altas que las exposiciones en humanos a la dosis diaria recomendada de emtricitabina en SYMTUZA.

En un estudio del desarrollo pre/posnatal, a los ratones se les administraron dosis de hasta 1000 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos significativos directamente relacionados con el fármaco en la descendencia expuesta diariamente desde antes del nacimiento (*en el útero*) hasta la madurez sexual a exposiciones diarias aproximadamente 88 veces más altas que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de emtricitabina en SYMTUZA.

Tenofovir alafenamida (TAF): se administró TAF por vía oral a ratas (hasta 250 mg/kg/día) y conejas preñadas (hasta 100 mg/kg/día) durante la organogénesis (GD 6 al 17, y 7 al 20, respectivamente). No se observaron efectos adversos embriofetales en ratas y conejos a exposiciones de TAF aproximadamente similares (ratas) y 85 veces más altas (conejos) que la exposición en seres humanos a la dosis diaria recomendada. El TAF se convierte rápidamente en tenofovir; la exposición observada a tenofovir en ratas y conejos fue 51 (ratas) y 80 (conejos) veces mayor que la exposición humana a tenofovir a la dosis diaria recomendada de TAF en SYMTUZA.

Dado que el TAF se convierte rápidamente en tenofovir y que se observó una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de TAF en comparación con la administración de TDF (otro profármaco de tenofovir), se realizó un estudio del desarrollo pre/posnatal en ratas solo con TDF. Se administraron dosis de hasta 600 mg/kg/día durante la lactancia; no se observaron efectos adversos en la descendencia el GD 7 [y el día de lactancia 20] con exposiciones de tenofovir aproximadamente 14 [21] veces mayores que la exposición en humanos a la dosis diaria recomendada de TDF.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas con VIH en los Estados Unidos no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH.

Según los datos publicados, se ha demostrado que la emtricitabina está presente en la leche materna humana. No existen datos sobre la presencia de darunavir, cobicistat o TAF en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Darunavir y cobicistat están presentes en la leche de ratas lactantes. Se ha demostrado que tenofovir está presente en la leche de ratas lactantes y monos rhesus después de la administración de TDF (*consulte Datos*). Debido al potencial de (1) transmisión del VIH (en bebés VIH negativos), (2) desarrollo de resistencia viral (en bebés VIH positivos) y (3) reacciones adversas en bebés lactantes, informe a las madres que no deben amamentar si están recibiendo SYMTUZA.

Datos

Datos en animales

Darunavir: los estudios en ratas (con darunavir solo o con ritonavir) han demostrado que darunavir se excreta en la leche. En el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, se observó una reducción en el aumento de peso corporal de las crías debido a la exposición de estas a sustancias farmacológicas a través de la leche. Las exposiciones maternas plasmáticas máximas alcanzadas con darunavir (hasta 1000 mg/kg/día con ritonavir) fueron de aproximadamente el 66 % de aquellas obtenidas en seres humanos a la dosis clínica recomendada de darunavir con ritonavir.

Cobicistat: durante el estudio de toxicología del desarrollo pre/posnatal, a dosis de hasta 75 mg/kg/día, se midió la media de la relación leche:plasma de cobicistat de hasta 1.9 dos horas después de la administración a ratas en el día 10 de la lactancia.

SYMITUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

Tenofovir alafenamida: los estudios en ratas y monos han demostrado que el tenofovir se excreta en la leche. El tenofovir se excretó en la leche de ratas lactantes luego de la administración oral de TDF (hasta 600 mg/kg/día) hasta aproximadamente el 24 % de la concentración plasmática media en los animales con la dosis más alta en el día 11 de lactancia. Tenofovir se excretó en la leche de monos rhesus lactantes después de una única dosis subcutánea (30 mg/kg) de tenofovir en concentraciones de hasta aproximadamente el 4 % de la concentración plasmática. lo que dio lugar a una exposición (AUC) de aproximadamente el 20 % de la exposición plasmática.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de SYMTUZA para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes pediátricos con un peso mínimo de 40 kg se estableció mediante estudios con componentes de SYMTUZA. El uso de SYMTUZA en este grupo está respaldado por evidencia proveniente de estudios adecuados y bien controlados de SYMTUZA en adultos con datos farmacocinéticos, de seguridad y virológicos adicionales de estudios de componentes de SYMTUZA (ensayos GS-US-216-0128 y GS-US-292-0106) en sujetos pediátricos con infección por VIH-1 de 12 a 18 años [*consulte Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.3)*].

No se estableció la seguridad y eficacia de SYMTUZA en pacientes pediátricos que pesan menos de 40 kg.

El darunavir, un componente de SYMTUZA, no se recomienda en pacientes pediátricos menores de 3 años en vista de la toxicidad y la mortalidad observadas en ratas jóvenes que recibieron dosis de darunavir.

Datos de toxicidad de animales jóvenes

Darunavir: en el estudio de toxicidad juvenil en el que las ratas recibieron directamente dosis de darunavir (hasta 1000 mg/kg), ocurrieron muertes desde el día posnatal 5 a niveles de exposición plasmáticos que oscilan entre 0.1 y 1.0 de los niveles de exposición de seres humanos. En un estudio de toxicología de 4 semanas en ratas, al iniciar la dosis en el día posnatal 23 (el equivalente humano de 2 a 3 años de edad), no se observaron muertes con una exposición plasmática (en combinación con ritonavir) de 2 veces los niveles de exposición plasmática en seres humanos.

8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de SYMTUZA incluyeron a 35 sujetos mayores de 65 años de los cuales 26 recibieron SYMTUZA. No se han observado diferencias en la seguridad o eficacia entre los sujetos de edad avanzada y los de 65 años o menos. En general, debe tenerse precaución en la administración y el monitoreo de SYMTUZA en pacientes adultos mayores, para reflejar la mayor frecuencia de función hepática reducida, de enfermedades concomitantes o de otras terapias con medicamentos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8.6 Insuficiencia renal

SYMITUZA no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina por debajo de 30 ml por minuto). No se requiere ajustar la dosis de SYMTUZA en pacientes con depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml por minuto [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Se ha demostrado que el cobicistat reduce la depuración de creatinina sin afectar la función glomerular renal. No hay recomendaciones disponibles de dosis para medicamentos que requieren ajustes de la dosis para insuficiencia renal cuando se usa en combinación con SYMTUZA [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

8.7 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de SYMTUZA en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado a SYMTUZA en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C) y solo hay datos limitados sobre el uso de los componentes de SYMTUZA en esta población. Por lo tanto, no se recomienda usar SYMTUZA en pacientes con insuficiencia hepática grave [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

10. SOBREDOSIS

La experiencia en seres humanos de sobredosis aguda de SYMTUZA es limitada. No hay un antídoto específico para la sobredosis de SYMTUZA. El tratamiento de la sobredosis de SYMTUZA consiste en medidas de apoyo generales que incluyen control de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente.

Puesto que el darunavir y el cobicistat se unen fuertemente a las proteínas del plasma, es poco probable que puedan eliminarse por hemodiálisis o por diálisis peritoneal. El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30 % de la dosis de emtricitabina durante un período de diálisis de 3 horas que comienza dentro de las 1.5 horas posteriores a la administración de emtricitabina (tasa de flujo sanguíneo de 400 ml/min y una tasa de flujo de dializado de 600 ml/min). Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %. No se sabe si emtricitabina o tenofovir pueden eliminarse mediante diálisis peritoneal.

11. DESCRIPCIÓN

SYMITUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) es un comprimido combinado de dosis fija.

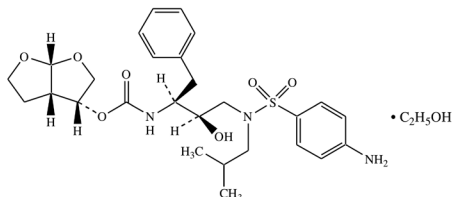
- El darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1.

SYM TUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

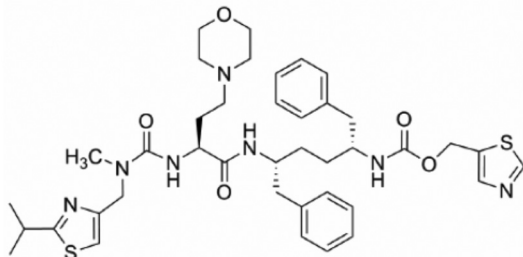
- El cobicistat es un inhibidor basado en el mecanismo de las enzimas del citocromo P450 (CYP) de la familia de CYP3A.
- La emtricitabina, un análogo de nucleósido sintético de la citidina, es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido del VIH (VIH NRTI).
- Tenofovir alafenamida, un NRTI del VIH, se convierte *in vivo* en tenofovir, un análogo nucleósido fosfonato cíclico (nucleótido) de adenosina 5'-monofosfato.

Los comprimidos de SYMTUZA son para administración oral. Cada comprimido de SYMTUZA contiene darunavir como etanolato equivalente a 800 mg de darunavir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 11.2 mg de tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida. Las tabletas incluyen los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, estereato de magnesio y celulosa microcristalina. Los comprimidos están recubiertos con un material que contiene glicol de polietileno (macrogol), alcohol polivinilo (parcialmente hidrolizado), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

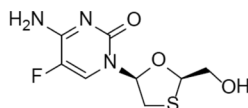
Darunavir: darunavir, en la forma de etanolato de darunavir, tiene el siguiente nombre químico: [(1*S*,2*R*)-3-[[[(4-aminofenil)sulfonyl](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-ácido carbámico (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-il éster monoetanolato. Su fórmula molecular es $C_{27}H_{37}N_3O_7S$ • C_2H_5OH y su peso molecular es 593.73. El etanolato de darunavir tiene la siguiente fórmula estructural:



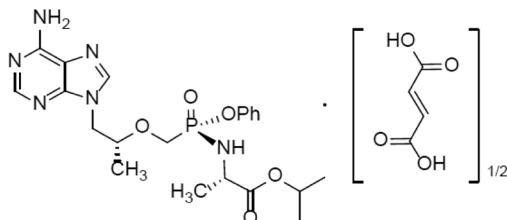
Cobicistat: el cobicistat se absorbe en dióxido de silicón. El nombre químico del cobicistat es 1,3-tiazol-5-ilmetil[(2*R*,5*R*)-5-[[[(2*S*)2-[[metil [[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]carbamoil]amino]-4-(morfolin-4-yl)butanoil]amino]-1,6-difenilhexan-2-il]carbamato. Tiene una fórmula molecular de $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$ y un peso molecular de 776.02. Tiene la siguiente fórmula estructural:



Emtricitabina: el nombre químico de la emtricitabina es 4-amino-5-fluoro-1-(2*R*-hidroximetil-[1,3]-oxatolán-5*S*-il) - (1*H*) -pirimidin-2-ona. La emtricitabina es el enantiómero (-) de un tioanálogo de citidina, que se diferencia de otros análogos de la citidina por tener un flúor en la posición 5. La emtricitabina tiene una fórmula molecular de $C_8H_{10}FN_3O_3S$ y un peso molecular de 247.24. Tiene la siguiente fórmula estructural:



Tenofovir alafenamida: el nombre químico del fármaco tenofovir alafenamida fumarato es L-alanina, *N*-[[(*S*)-[[[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-1-metiletoxi] metil] fenoxifosfinil]-,1-metiletiléster, (2*E*) -2-butenodioato (2:1). Tenofovir alafenamida fumarato tiene una fórmula molecular de $C_{21}H_{29}O_5N_6P \cdot \frac{1}{2} (C_4H_4O_4)$ y un peso de fórmula de 534.50. Tiene la siguiente fórmula estructural:



SYM TUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

SYM TUZA es una combinación de dosis fija de los medicamentos antirretrovirales darunavir (más el inhibidor de CYP3A cobicistat), emtricitabina y tenofovir alafenamida [consulte *Microbiología* (12.4)].

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Se han realizado ensayos exhaustivos de QT para darunavir, cobicistat y tenofovir alafenamida. No se ha evaluado el efecto de la emtricitabina o del régimen de combinación de SYMTUZA sobre el intervalo QT.

Darunavir: en un estudio exhaustivo del intervalo QT/QTc en 40 sujetos sanos, dosis de darunavir (administrado junto con 100 mg de ritonavir) de aproximadamente 2 veces la dosis de darunavir recomendada no afectaron el intervalo QT/QTc.

Cobicistat: en un estudio exhaustivo del intervalo QT/QTc en 48 sujetos sanos, una sola dosis de cobicistat de 250 mg y 400 mg (1.67 y 2.67 veces la dosis en SYMTUZA) no afectó el intervalo QT/QTc. Se observó la prolongación del intervalo PR en sujetos que estaban recibiendo cobicistat. La diferencia media máxima (límite de confianza superior del 95 %) en PR del placebo después de la corrección del nivel basal fue de 9.5 (12.1) msec para 250 mg y 20.2 (22.8) msec para 400 mg de cobicistat. Dado a que la dosis de cobicistat de 150 mg utilizada en el comprimido combinado de dosis fija de SYMTUZA es menor que la dosis más baja estudiada en el estudio exhaustivo de QT, es poco probable que el tratamiento con SYMTUZA provoque una prolongación de PR clínicamente relevante.

Tenofovir alafenamida: en un estudio exhaustivo del intervalo QT/QTc en 48 sujetos sanos, tenofovir alafenamida en la dosis recomendada o en una dosis aproximadamente 5 veces la dosis recomendada no afectó el intervalo QT/QTc y no prolongó el intervalo PR.

Efectos sobre la creatinina sérica

El efecto del cobicistat sobre la creatinina sérica se investigó en un ensayo en sujetos con función renal normal (eGFR_{CG} ≥80 ml/min, N = 12) e insuficiencia renal leve a moderada (eGFR_{CG} 50 -79 ml/min, N = 18). Se observó una disminución de importancia estadística en la tasa de filtración glomerular estimada, calculada por el método Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}) después de 7 días de tratamiento con cobicistat 150 mg entre sujetos con función renal normal (9.9 ± 13.1 ml/min) e insuficiencia renal leve a moderada (11.9 ± 7.0 ml/min). No se observaron cambios de importancia estadística en eGFR_{CG} en comparación con el nivel basal para sujetos con función renal normal o con insuficiencia renal leve a moderada 7 días después de la suspensión del cobicistat. La tasa de filtración glomerular real, según se determina por la depuración del fármaco de prueba iohexol, no se alteró desde el nivel basal después del tratamiento con cobicistat en sujetos con función renal normal o con insuficiencia renal leve a moderada, lo que indica que el cobicistat inhibe la secreción tubular de creatinina y se refleja como una reducción en eGFR_{CG}, sin afectar la tasa de filtración glomerular real.

12.3 Farmacocinética

Absorción, distribución, metabolismo y excreción

La biodisponibilidad de los componentes de SYMTUZA no se vio afectada cuando se administró por vía oral como un comprimido dividido en comparación con la administración como un comprimido tragado entero.

Las propiedades farmacocinéticas (FC) y los parámetros FC de los componentes de SYMTUZA se incluyen en la Tabla 5 y la Tabla 6, respectivamente.

SYM TUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

Tabla 5: Propiedades farmacocinéticas de los componentes de SYMTUZA

	Darunavir	Cobicistat	Emtricitabina	TAF
Absorción				
T _{máx} (h)	3.0	3.0	1.5	0.5
Efecto de una comida rica en grasas ^a (comparado con el ayuno)				
Razón de media de LS última AUC, IC del 90 %	1.52 (1.32-1.76)	1.41 (1.02-1.96)	1.00 (0.96-1.04)	1.12 (1.01-1.23)
Razón de media de LS C _{máx} , IC del 90 %	1.82 (1.55-2.14)	1.30 (0.94-1.80)	0.79 (0.71-0.89)	0.55 (0.42-0.71)
Distribución				
% unido a proteínas plasmáticas humanas	95 ^b	97-98	<4	~80
Fuente de datos de unión a proteínas	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	<i>Ex vivo</i>
Relación sangre-plasma	0.64	0.5	0.5	1.0
Metabolismo				
Metabolismo	CYP3A	CYP3A (mayor) CYP2D6 (menor)	No metabolizado significativamente	Catepsina A ^c (PBMC) CES1 (hepatocitos) CYP3A (mínimo)
Eliminación				
t _{1/2} (h)	9.4	3.2	7.5	0.5 ^d
Ruta principal de eliminación	Metabolismo	Metabolismo	Filtración glomerular y secreción tubular activa	Metabolismo (>80 % de la dosis oral)
% de la dosis excretada en las heces ^e	79.5 ^f	86.2	13.7	31.7
% de la dosis excretada en la orina ^e	13.9 ^f	8.2	70	<1

PBMC = células mononucleares de sangre periférica; CES-1 = carboxilesterasa-1
^a Aproximadamente 928 kcal; 504 kcal de grasas (56 g), 260 kcal de carbohidratos y 164 kcal de proteínas.

^b Principalmente glucoproteína ácida alfa-1

^c *In vivo*, el TAF se hidroliza dentro de las células para formar tenofovir (metabolito principal), que se fosforila en el metabolito activo, difosfato de tenofovir. Los estudios *in vitro* han demostrado que el TAF es metabolizado a tenofovir por la catepsina A en PBMC y macrófagos, y por CES1 en hepatocitos. Tras la administración junto con efavirenz, un sustrato inductor de CYP3A moderado, la exposición a TAF no se vio afectada.

^d Tenga en cuenta que el difosfato de tenofovir metabolito farmacológicamente activo tiene una vida media de 150-180 horas dentro de las PBMC. Tenofovir en plasma tiene una semivida de eliminación media de aproximadamente 44 horas.

^e Dosificación en estudios de equilibrio de masa: darunavir (administración de dosis única de [¹⁴C] darunavir administrado con dosis múltiples de ritonavir 100 mg); cobicistat (administración de dosis única de [¹⁴C] cobicistat después de múltiples dosis de cobicistat durante seis días); emtricitabina (administración de dosis única de [¹⁴C] emtricitabina después de múltiples dosis de emtricitabina durante diez días); TAF (administración de dosis única de [¹⁴C] TAF).

^f El darunavir no modificado representó aproximadamente el 41.2 % y el 7.7 % de la dosis administrada en la materia fecal y la orina, respectivamente.

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de darunavir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir alafenamida (TAF) y su metabolito tenofovir después de la administración oral de SYMTUZA con alimentos en adultos infectados por el VIH

Media del parámetro (SD)	Darunavir	Cobicistat ^a	Emtricitabina ^a	TAF	Tenofovir ^a
C _{máx} , ng/ml	8826 (33.3) ^a	1129 (35.3)	2056 (25.3)	163 (51.9) ^a	18.8 (37.6)
AUC _{24 h} , ng.h/ml	87909 (20232) ^b	85972 (22413) ^c	8745 (43.9)	11918.0 (35.9)	132 (41) ^b
C _{0 h} , ng/ml	1899 (759) ^b	1813 (859) ^c	31 (135)	93.1 (58.3)	NA

^a Del subestudio de FC de Fase 2 (N=21)

^b A partir del análisis farmacocinético poblacional en el estudio de fase 3 de SYMTUZA TMC114FD2HTX3001 en sujetos sin tratamiento previo con ARV (N=355)

^c A partir del análisis farmacocinético poblacional en el estudio de fase 3 de SYMTUZA TMC114FD3013 en sujetos con tratamiento previo con ARV (N=750)

Poblaciones específicas

Pacientes geriátricos

Darunavir: en los sujetos infectados con VIH que toman darunavir administrado conjuntamente con cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida, el análisis de farmacocinética poblacional demostró que no hay diferencias considerables en la farmacocinética del darunavir para edades menores de 65 años en comparación con edades iguales o superiores a 65 años (N=25).

SYM TUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

Cobicistat y emtricitabina: la farmacocinética de cobicistat y emtricitabina no se ha evaluado completamente en los ancianos (65 años o más).

Tenofovir alafenamida el análisis farmacocinético poblacional de sujetos infectados por el VIH en los ensayos de Fase 2 y Fase 3 de TAF combinado con emtricitabina, elvitegravir y cobicistat mostró que la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre las exposiciones de TAF hasta los 75 años de edad.

Pacientes pediátricos con peso mínimo de 40 kg

Los datos farmacocinéticos disponibles para los diferentes componentes de SYMTUZA indican que no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre adultos y sujetos pediátricos con un peso mínimo de 40 kg.

Darunavir y cobicistat: en sujetos pediátricos de 12 a 18 años, con un peso mínimo de 40 kg que recibieron 800 mg de darunavir administrado junto con cobicistat 150 mg (N=7), los valores de la media geométrica de la C_{máx} de darunavir fueron similares entre adultos y pacientes pediátricos. Los valores medios geométricos de darunavir del AUC_{24 h} y C_{24 h} fueron un 15 % y un 32 % más bajos, con cocientes de medias geométricas de 0.85 (IC del 90%: 0.64, 1.13) y 0.68 (IC del 90%: 0.30, 1.55) en sujetos pediátricos en relación con los adultos, respectivamente. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. Los valores medios geométricos de cobicistat AUC_{24 h}, C_{máx} y C_{24 h} fueron comparables en sujetos pediátricos y adultos (Tabla 7).

Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples de darunavir y cobicistat después de la administración de darunavir con cobicistat en adultos y sujetos pediátricos infectados por el VIH 1 con peso mínimo de 40 kg^a

Media parámetro geométrico (CV %)	Darunavir	Cobicistat
Sujetos pediátricos ^a		
	N=7	N=7
AUC _{24 h} (mcg.h/ml)	77.22 (29.5)	8.33 (34.9)
C _{máx} (ng/ml)	7.32 (21.7)	1.10 (20.0)
C _{24 h} (mcg/ml)	0.68 (91.6)	0.02 (123.9) ^b
Adultos ^c		
	N=21	N=21
AUC _{24 h} (mcg.h/ml)	90.56 (45.3)	7.69 (43.9)
C _{máx} (ng/ml)	8.34 (33.3)	1.04 (35.3)
C _{24 h} (mcg/ml)	1.00 (108.0)	0.02 (135.1) ^d

CV = coeficiente de variación; mcg = microgramo

^a Del análisis farmacocinético intensivo del ensayo GS-US-216-0128, en el que a sujetos infectados por el VIH se les administró 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat una vez al día con 2 NRTI

^b N=5; Los datos de dos sujetos que tenían concentraciones indetectables de cobicistat C_{24 h} se excluyeron de las estadísticas de resumen.

^c A partir del análisis farmacocinético intensivo del ensayo GS-US-299-0102 en el que se administró SYMTUZA a sujetos infectados por el VIH una vez al día

^d N=18

Emtricitabina y tenofovir alafenamida: en 24 sujetos pediátricos de 12 a 18 años, que recibieron emtricitabina + TAF con elvitegravir + cobicistat, la media geométrica de la C_{máx} de emtricitabina y los valores de C_{24 h} fueron comparables a los de los adultos, con relaciones medias geométricas de 1.10 (IC del 90 %: 0.98, 1.23) y 1.07 (IC del 90 %: 0.88, 1.29), respectivamente (Tabla 8). La media geométrica de emtricitabina AUC_{24 h} fue un 21 % mayor, con una media geométrica de 1.21 (IC del 90 %: 1.09, 1.34) en sujetos pediátricos en relación con los adultos, respectivamente. La media geométrica de tenofovir alafenamida C_{máx} y los últimos valores de AUC fueron un 29 % y un 23 % más bajos en pacientes pediátricos que en adultos con cocientes de medias geométricas de 0.71 (IC del 90 %: 0.50, 1.00) y 0.77 (IC del 90 %: 0.59, 1.02), respectivamente (Tabla 8). Las diferencias observadas no se consideraron clínicamente significativas.

Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples de emtricitabina y tenofovir alafenamida después de la administración oral con alimentos en adultos y sujetos pediátricos infectados por el VIH 1

Media parámetro geométrico (CV %)	Emtricitabina	Tenofovir alafenamida
Sujetos pediátricos ^a		
	N=24	N=24
AUC _{24 h} (mcg.hr/ml) ^b	14.0 (23.9)	0.16 (55.8)
C _{máx} (ng/ml)	2.2 (22.5)	0.14 (64.4)
C _{24 h} (mcg/ml)	0.10 (38.9) ^c	NC
Adultos ^d		
	N=19	N=19
AUC _{24 h} (mcg.h/ml) ^b	11.6 (16.6)	0.21 (47.3)
C _{máx} (ng/ml)	2.0 (20.2)	0.19 (64.6)
C _{24 h} (mcg/ml)	0.09 (46.7)	NC

CV = coeficiente de variación; mcg = microgramo; NC = no corresponde

^a Del análisis farmacocinético intensivo en el ensayo GS-US-292-0106 en sujetos pediátricos sin tratamiento previo con infección por VIH-1

^b Última AUC para tenofovir alafenamida

^c N=23

^d A partir del análisis farmacocinético intensivo del ensayo GS-US-292-0102 en adultos infectados por el VIH tratados con emtricitabina+tenofovir alafenamida y elvitegravir+cobicistat

SYMITUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

Sexo y raza

No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de darunavir, cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamida sobre la base del sexo o la raza.

Pacientes con insuficiencia renal

Darunavir: la farmacocinética del darunavir no se vio alterada en los sujetos infectados con VIH-1 con insuficiencia renal moderada que tomaban darunavir administrado conjuntamente con ritonavir (depuración de creatinina entre 30 y 60 ml/min estimada por el método Cockcroft-Gault, N = 20). No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes infectados con VIH-1 con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal que toman darunavir administrado conjuntamente con cobicistat [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

Cobicistat: no hubo diferencias de relevancia clínica en la farmacocinética de cobicistat entre sujetos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina por debajo de 30 ml/min estimada por el método Cockcroft-Gault) y sujetos sanos [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

Emtricitabina: la exposición sistémica media a emtricitabina fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min, estimada por el método de Cockcroft-Gault) que en sujetos con función renal normal [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

Tenofovir alafenamida: en los estudios de TAF, no se observaron diferencias de relevancia clínica en la farmacocinética de TAF o su metabolito tenofovir entre sujetos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina entre 15 y 30 ml/min estimada por el método Cockcroft-Gault) y sujetos sanos [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

Pacientes con insuficiencia hepática

Darunavir: no hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de darunavir (600 mg con ritonavir 100 mg dos veces al día) en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A, N=8), e insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B, N=8), en comparación con sujetos con función hepática normal (N=16). No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética del darunavir [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

Cobicistat: no hubo diferencias de relevancia clínica en la farmacocinética de cobicistat entre sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y sujetos sanos. No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética del cobicistat [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

Emtricitabina: no se ha estudiado la farmacocinética de emtricitabina en sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, la emtricitabina no es metabolizada significativamente por las enzimas hepáticas, por lo que el impacto de la insuficiencia hepática debería ser limitado [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

Tenofovir alafenamida: no se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o su metabolito tenofovir en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada (Child-Pugh Clase A y B) o grave (Child-Pugh Clase C); [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

Pacientes con coinfección de virus de hepatitis B o C

Darunavir: en los sujetos infectados con VIH que toman darunavir administrado conjuntamente con ritonavir, el análisis de 48 semanas de los datos de ensayos clínicos indicó que el estado de coinfección con el virus de la hepatitis B o hepatitis C no tuvo un efecto aparente sobre la exposición del darunavir.

Cobicistat: no hubo datos farmacocinéticos suficientes en los ensayos clínicos para determinar el efecto de la infección por el virus de la hepatitis B o C sobre la farmacocinética de cobicistat.

Emtricitabina y tenofovir alafenamida: la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida no se ha evaluado completamente en sujetos con infección de virus de hepatitis B o C.

Embarazo y posparto

La exposición a darunavir total y libre reforzada con cobicistat después de la ingesta de darunavir/cobicistat como parte de un régimen antirretroviral fue sustancialmente menor durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con las 6-12 semanas posparto (consulte Tabla 9 y Figura 1).

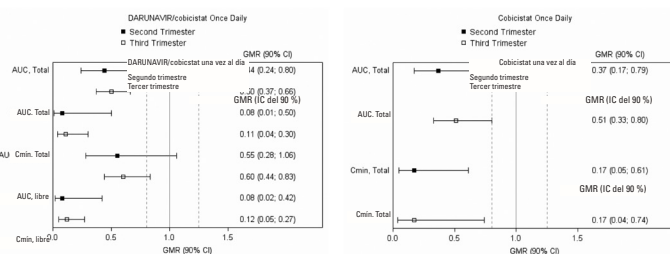
Tabla 9: Resultados de farmacocinética de darunavir total después de la administración de darunavir/cobicistat una vez al día como parte de un régimen antirretroviral, durante el segundo trimestre del embarazo, el tercer trimestre del embarazo y el posparto

Farmacocinética de darunavir total (media ± SD)	Segundo trimestre del embarazo N=7	Tercer trimestre del embarazo N=6	Posparto (6-12 semanas) N=6
C _{máx} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC _{24 h} , ng.h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C _{mín} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Figura 1: Resultados de farmacocinética (con comparación intraindividual) de darunavir total y libre después de la administración de darunavir/cobicistat en

SYMITUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

dosis de 800/150 mg una vez al día como parte de un régimen antirretroviral, durante el segundo trimestre del embarazo y el tercer trimestre del embarazo comparado con el posparto



Leyenda: IC del 90 %: intervalo de confianza del 90 %; GMR: relación de media geométrica (es $\frac{\text{GMR}_{\text{segundo o tercer trimestre/posparto}}}{\text{GMR}_{\text{segundo o tercer trimestre/posparto}}}$). Línea vertical continua: relación de 1.0; líneas verticales punteadas: líneas de referencia de 0.8 y 1.25.

Interacciones farmacológicas

El darunavir es metabolizado por CYP3A. El cobicistat es metabolizado por CYP3A, y en menor medida, por CYP2D6. El darunavir administrado conjuntamente con ritonavir es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. Cobicistat inhibe los siguientes transportadores: P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3. En función de los datos *in vitro*, no se espera que el cobicistat induzca el CYP1A2 o CYP2B6 y en función de los datos *in vivo*, no se espera que el cobicistat induzca el MDR1 o, en general, el CYP3A hasta un punto importante. El efecto de inducción del cobicistat sobre el CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 se desconoce, pero se espera que sea bajo en función de los datos de inducción *in vitro* de CYP3A.

Emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas CYP450 humanas. Los estudios *in vitro* y clínicos de interacciones farmacológicas han demostrado que el potencial de interacciones mediadas por CYP que implican a emtricitabina con otros medicamentos es bajo. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o UGT1A. No es un inhibidor o inductor de CYP3A *in vivo*.

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

Darunavir: el darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1. Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas Gag-Pol codificadas del VIH-1 en células infectadas, lo que previene la formación de partículas de virus maduro.

Cobicistat: el cobicistat es un inhibidor selectivo basado en el mecanismo de los citocromos P450 de la subfamilia de CYP3A. La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A por el cobicistat mejora la exposición sistémica de los sustratos de CYP3A.

Emtricitabina: la emtricitabina, un análogo nucleósido sintético de la citidina, es fosforilado por enzimas celulares para formar emtricitabina 5'-trifosfato. La emtricitabina 5'-trifosfato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa (RT) del VIH-1 al competir con el sustrato natural desoxicitidina 5'-trifosfato y al incorporarse al ADN viral naciente, lo que da como resultado la terminación de la cadena. El 5'-trifosfato de emtricitabina es un inhibidor débil de las ADN polimerasas mamíferas α , β , ϵ , y de la ADN polimerasa mitocondrial γ .

Tenofovir alafenamida: TAF es un profármaco de fosfonamido de tenofovir (análogo del monofosfato de 2'-desoxiadenosina). La exposición del plasma al TAF permite la penetración en las células y luego el TAF se convierte intracelularmente en tenofovir a través de la hidrólisis por parte de la cathepsina A. El tenofovir es posteriormente fosforilado por las cinasas celulares al metabolito activo difosfato de tenofovir. El difosfato de tenofovir inhibe la replicación del VIH-1 mediante la incorporación en el ADN viral por la RT del VIH, lo que da como resultado la terminación de la cadena del ADN. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las ADN polimerasas de mamíferos que incluyen la ADN polimerasa mitocondrial γ y no hay evidencia de toxicidad para las mitocondrias en cultivo celular.

Actividad antiviral

Darunavir: el darunavir presenta actividad contra las cepas de laboratorio y los aislados clínicos de VIH-1 y las cepas de laboratorio de VIH-2 en líneas de células T infectadas de manera aguda, PBMC humanas y monocitos/macrófagos humanos con valores medianos de CE₅₀ que oscilan entre 1.2 y 8.5 nM (0.7 y 5.0 ng/ml). El darunavir demuestra actividad antirretroviral en un cultivo celular contra un amplio panel del grupo M de VIH-1 (A, B, C, D, E, F, G) y aislados principalmente del grupo O con valores de CE₅₀ que oscilan de menos de 0.1 a 4.3 nM. El valor de CE₅₀ del darunavir aumenta por un factor mediano de 5.4 en presencia de suero humano.

Cobicistat: cobicistat no tiene actividad antiviral detectable en cultivo celular contra VIH-1.

Emtricitabina: se evaluó la actividad antiviral de emtricitabina contra aislados clínicos y de laboratorio de VIH-1 en líneas de células linfoblastoides T, la línea de células MAGI-CCR5 y PBMC primarias. Los valores de CE₅₀ para emtricitabina estaban en el rango de 1.3 a 640 nM. La emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivo celular contra los clados A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (los valores de CE₅₀ oscilaron entre 7 y 75 nM) y mostró actividad específica de la cepa contra el VIH-2 (los valores de CE₅₀ oscilaron entre 7 y 1,500 nM).

Tenofovir alafenamida: se evaluó la actividad antiviral de TAF contra aislados clínicos y de laboratorio de VIH-1 subtipo B en líneas de células linfoblastoides T, PBCM, células macrófagas/monocíticas primarias y linfocitos CD4+ T. Los valores de CE₅₀ para TAF variaron desde 2.0 hasta 14.7 nM. TAF mostró actividad antiviral en cultivo celular contra todos los grupos de VIH-1 (M, N, O), incluidos los subtipos A, B, C, D, E, F y G (los valores de CE₅₀ oscilaron entre 0.10 y 12.0 nM) y mostró actividad específica de la cepa contra el VIH-2 (los valores de CE₅₀ oscilaron entre 0.91 y 2.63 nM).

La combinación de darunavir, emtricitabina y tenofovir alafenamida no fue antagonista en los ensayos de actividad antiviral de combinación de cultivos celulares. Además, darunavir, emtricitabina y tenofovir alafenamida no fueron antagonistas de un panel de agentes representativos de las principales clases de antivirales contra el VIH aprobados (PI, NRTI, NNRTI e INSTI). La actividad antiviral de medicamentos antirretrovirales aprobados para VIH no se antagonizó con el cobicistat.

Resistencia

Cultivo celular

Darunavir: se han seleccionado aislados de VIH-1 con menor susceptibilidad al darunavir en el cultivo celular y se obtuvieron de sujetos tratados con darunavir administrado conjuntamente con ritonavir. El virus resistente al darunavir derivado del cultivo celular de VIH-1 no explorado tuvo una susceptibilidad de 21 a 88 veces menor al darunavir y desarrolló 2 a 4 de las siguientes sustituciones de aminoácidos S37D, R41E/T, K55Q, H69Q, K70E, T74S, V77I o I85V en la proteasa. La selección en cultivo celular de VIH-1 resistente a darunavir de nueve cepas de VIH-1 que albergan múltiples sustituciones asociadas a la resistencia al PI causó el surgimiento de 22 mutaciones en el gen de la proteasa, codificando las sustituciones de aminoácidos L10F, V11I, I13V, I15V, G16E, L23I, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, F53L, L63P, A71V, G73S, L76V, V82I, I84V, T91A/S y Q92R, de las cuales L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V e I84V fueron las más prevalentes. Estos virus resistentes al darunavir tuvieron al menos disminuciones de 50 a 641 veces en la susceptibilidad del darunavir con valores de CE₅₀ que oscilan entre 125 nM y 3461 nM.

Emtricitabina: se seleccionaron aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida a emtricitabina en cultivo celular y en sujetos tratados con emtricitabina. La susceptibilidad reducida a emtricitabina se asoció con sustituciones de M184V o I en la RT del VIH-1.

Tenofovir alafenamida: se seleccionaron aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida a TAF en cultivo celular. Los aislados de VIH-1 seleccionados por TAF expresaron una sustitución de K65R en la RT de VIH-1, a veces en presencia de sustituciones de S68N o L429I. Además, se observó una sustitución de K70E en la RT del VIH-1.

Ensayos clínicos

Las sustituciones asociadas a la resistencia a darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V y L89V) en la proteasa del VIH-1 se derivaron de los datos de ensayos clínicos de pacientes con experiencia en terapia antirretroviral, que eran todos pacientes con experiencia en inhibidores de la proteasa. Las sustituciones de resistencia a los PI definidas por la Sociedad Internacional de SIDA-EE. UU. (IAS-USA) en el período basal confieren una respuesta virológica reducida al darunavir.

En el ensayo clínico AMBER de sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral previo, hubo 7 sujetos con fracaso virológico definido por el protocolo y con ARN del VIH-1 de ≥ 400 copias/ml en el momento del fracaso o en momentos posteriores que tenían datos de resistencia posteriores al inicio en el brazo de SYMTUZA. Ninguno de los sujetos tenía sustituciones asociadas a la resistencia a darunavir emergentes detectables u otras sustituciones asociadas a la resistencia a los inhibidores primarios de la proteasa y solo un sujeto presentaba M184M/I/V, que confiere resistencia a emtricitabina y lamivudina. En el brazo comparativo de PREZCOBIX + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, hubo 2 fracasos virológicos definidos por el protocolo con datos de resistencia posteriores al inicio y ninguno tuvo un surgimiento detectable de la resistencia.

En el ensayo clínico EMERALD de sujetos virológicamente suprimidos que cambiaron a SYMTUZA, 1 sujeto que se recuperó y 2 sujetos que suspendieron tempranamente el estudio tenían genotipos de resistencia posteriores al inicio. Ninguno de los sujetos tenía sustituciones asociadas a la resistencia de darunavir, del inhibidor de proteasa primario, de emtricitabina o tenofovir. En el brazo de control, hubo 3 sujetos que rebrotaron con genotipos posteriores al inicio y no se observaron sustituciones asociadas con la resistencia.

Resistencia cruzada

Darunavir: se ha observado resistencia cruzada entre los IP. El darunavir tiene una susceptibilidad menos de 10 veces menor en el cultivo celular en comparación con el 90 % de 3309 aislados clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o tipranavir, lo que demuestra que los

virus resistentes a estos PI siguen siendo susceptibles al darunavir. Se observó una susceptibilidad menos de 10 veces menor para los otros PI en 26 % al 96 % de estos aislados clínicos resistentes a los PI (nelfinavir (26 %), ritonavir (34 %), lopinavir (46 %), indinavir (57 %), atazanavir (59 %), saquinavir (64 %), amprenavir (70 %) y tipranavir (96 %)).

La resistencia cruzada entre el darunavir y los inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, los inhibidores de fusión de gp41, los antagonistas correceptores de CCR5 o los inhibidores de transferencia de cepas de integrasa es poco probable, ya que sus objetivos virales son diferentes.

Emtricitabina: los virus resistentes a emtricitabina con la sustitución de M184V o I presentaron resistencia cruzada a lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina.

Tenofovir alafenamida: las sustituciones de K65R y K70E asociadas con la resistencia a tenofovir dan como resultado una susceptibilidad reducida a abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina y tenofovir. El VIH-1 con múltiples sustituciones de análogos de timidina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K219Q/E/N/R) o VIH-1 resistente a multinucleósidos con una mutación de doble inserción T69S o con un complejo de sustitución Q151M que incluye K65R, mostró una susceptibilidad reducida a TAF en cultivo celular.

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

Darunavir: se evaluó darunavir para determinar el potencial carcinogénico mediante administración por sonda oral a ratones y ratas hasta 104 semanas. Se administraron dosis diarias de 150, 450 y 1000 mg/kg a ratones y dosis de 50, 150 y 500 mg/kg a ratas. Se observó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de los adenomas hepatocelulares y los carcinomas en machos y hembras de ambas especies y se observó un aumento en los adenomas celulares foliculares tiroideos en las ratas macho. Los resultados hepatocelulares observados en los roedores se consideran de relevancia limitada para los seres humanos. La administración repetida de darunavir a las ratas causó una inducción de enzimas microsomas hepáticas y un aumento de la eliminación de la hormona de la tiroides, lo que predispuso a las ratas, pero no a los seres humanos, a neoplasmas tiroideos. Con las dosis más altas probadas, las exposiciones sistémicas al darunavir (basadas en el AUC) fueron de un factor de 0.5 a 0.6 (ratones) y de 0.9 (ratas) con respecto a las observadas en seres humanos con las dosis terapéuticas recomendadas de darunavir en SYMTUZA. El darunavir no fue mutagénico o genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo* que incluyen mutación bacteriana reversa (Ames), aberración cromosómica en linfocitos humanos y la prueba de micronúcleo *in vivo* en ratones.

Cobicistat: en un estudio de carcinogenicidad a largo plazo en ratones, no se observaron aumentos relacionados con la dosis en la incidencia de los tumores en dosis de hasta 50 y 100 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente. Las exposiciones a cobicistat en estas dosis fueron aproximadamente 8.6 (machos) y 20 (hembras) veces, respectivamente, la exposición sistémica humana en la dosis terapéutica diaria. En un estudio de carcinogenicidad a largo plazo del cobicistat en ratas, se observó una mayor incidencia de los adenomas celulares foliculares o los carcinomas en la glándula tiroidea en dosis de 25 y 50 mg/kg/días en machos y 30 mg/kg/día en hembras. Los resultados de las células foliculares se consideran específicos de las ratas, secundarios a la inducción de la enzima microsomal hepática y el desequilibrio de la hormona tiroidea, y no son relevantes para los seres humanos. En la dosis máxima analizada en el estudio de carcinogenicidad en ratas, las exposiciones sistémicas fueron aproximadamente 2 veces la exposición sistémica humana en la dosis terapéutica diaria de cobicistat en SYMTUZA. El cobicistat no fue genotóxico en la prueba de mutación bacteriana inversa (prueba de Ames) ni en los ensayos de linfoma de ratón o micronúcleo en ratas.

Emtricitabina: en estudios de carcinogenicidad a largo plazo de emtricitabina, no se encontraron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en ratones a dosis de hasta 750 mg por kg por día (26 veces la exposición sistémica humana a la dosis recomendada de emtricitabina en SYMTUZA) o en ratas, en dosis de hasta 600 mg por kg por día (31 veces la exposición sistémica humana a la dosis recomendada). La emtricitabina no fue genotóxica en la prueba de mutación bacteriana inversa (prueba de Ames) ni en los ensayos de linfoma de ratón o micronúcleo en ratas. La emtricitabina no afectó la fertilidad en ratas macho con exposiciones (AUC) aproximadamente 107 veces más altas o en ratones machos y hembras 88 veces más altas que en humanos a los que se les administró la dosis diaria recomendada de 200 mg de SYMTUZA. La fertilidad fue normal en las crías de ratones expuestas diariamente desde antes del nacimiento (*in utero*) hasta la madurez sexual a exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 88 veces más altas que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de 200 mg.

Tenofovir alafenamida: dado que el TAF se convierte rápidamente en tenofovir y que se observó una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de TAF en comparación con la administración de TDF, se realizaron estudios de carcinogenicidad solo con TDF. Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo de TDF en ratones y ratas con exposiciones de hasta aproximadamente 10 veces (ratones) y 4 veces (ratas) que las observadas en humanos con la dosis terapéutica de 300 mg de TDF para la infección por VIH-1. La exposición a tenofovir en estos estudios fue aproximadamente 167 veces (ratones) y 55 veces (ratas) la observada en humanos después de la administración

SYMITUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

de la dosis diaria recomendada de TAF. Con la dosis alta en ratones hembra, los adenomas hepáticos aumentaron con exposiciones a tenofovir aproximadamente 10 veces (300 mg de TDF) y 167 veces (10 mg de TAF) la exposición observada en humanos. En ratas, el estudio fue negativo para los hallazgos carcinogénicos.

TAF no fue genotóxico en la prueba de mutación bacteriana inversa (prueba de Ames) ni en los ensayos de linfoma de ratón o microneúcleo en ratas. No hubo efectos sobre la fertilidad, el rendimiento de apareamiento o el desarrollo embrionario temprano cuando se administró TAF a ratas macho en una dosis equivalente a 155 veces la dosis humana según las comparaciones del área de superficie corporal durante 28 días antes del apareamiento y a ratas hembras durante 14 días antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación.

13.2 Toxicidad o farmacología animal

Se observó una infiltración mínima a leve de células mononucleares en la úvea posterior en perros con una gravedad similar después de la administración de tenofovir alafenamida después de 3 y 9 meses; se observó reversibilidad después de un período de recuperación de 3 meses. No se observó toxicidad ocular en el perro con exposiciones sistémicas de 3.5 (TAF) y 0.62 (tenofovir) veces la exposición observada en humanos con la dosis diaria recomendada de TAF en SYMTUZA.

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Resultados de ensayos clínicos en sujetos con infección por VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral previo

La eficacia de SYMTUZA en sujetos con VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral previo se evaluó en el ensayo de fase 3 TMC114FD2HTX3001 [NCT02431247, (AMBER)] en el que los sujetos fueron asignados al azar en una relación 1:1 para recibir SYMTUZA (N=362) o una combinación de PREZCOBIX y FTC/TDF (N=363) una vez al día. La mediana de edad fue 34.0 años (rango de 18 a 71), el 88.3 % eran hombres, el 83 % blancos, el 11 % negros y el 2 % asiáticos. La media del ARN plasmático basal del VIH-1 fue de 4.5 log₁₀ copias/ml (rango de 1.3- a 6.7), y el 18 % tenía una carga viral basal de ≥100,000 copias/ml. La mediana del recuento inicial de células CD4+ fue de 453 células/mm³ (rango de 38 a 1456 células/mm³).

Los resultados virológicos a las 48 semanas de tratamiento se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: Resultados virológicos en AMBER en la semana 48 en sujetos con VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral previo

	SYMITUZA N=362	PREZCOBIX + FTC/TDF N=363
Respuesta virológica		
ARN del VIH-1 <50 copias/ml	91 %	88 %
Diferencia del tratamiento ^a	2.7 (IC del 95 %: -1.6; 7.1)	
Falla virológica ^b	4 %	3 %
Sin datos virológicos en el período de la semana 48 ^c	4 %	8 %
Razones		
Suspendió el estudio debido a un evento adverso o fallecimiento	2 %	4 %
Suspendió el estudio por otras razones ^d	1 %	3 %
Faltan datos durante el período pero está en el estudio	1 %	1 %

^a En base a una prueba de HM ajustada por estrato donde los factores de estratificación son el nivel de ARN del VIH-1 (≤100,000 o >100,000 copias/ml) y recuento de células CD4+ (<200 o ≥200 células/μL).

^b Incluyó a los sujetos que tenían ≥50 copias/ml en el período de la semana 48, a los sujetos que interrumpieron el tratamiento antes de tiempo por falta o pérdida de eficacia, a los sujetos que interrumpieron el tratamiento por motivos distintos a un evento adverso (AE), a la muerte o a la falta o pérdida de eficacia y que en el momento de la interrupción tenían un valor viral de ≥50 copias/ml.

^c Día 295 - Día 378

^d Otros incluye motivos como la retirada del consentimiento, la pérdida de seguimiento y el incumplimiento.

El aumento medio desde el valor inicial en el recuento de células CD4+ en la semana 48 fue de 189 y 174 células/mm³ en los grupos de SYMTUZA y PREZCOBIX + FTC/TDF, respectivamente.

14.2 Resultados de ensayos clínicos en sujetos con supresión virológica con infección por VIH-1 que cambiaron a SYMTUZA

El ensayo de fase 3 TMC114FD3013 [NCT02269917, (EMERALD)] evaluó la eficacia de SYMTUZA en sujetos suprimidos virológicamente (ARN del VIH-1 menor de 50 copias/ml) con infección por VIH-1. Los sujetos fueron suprimidos virológicamente durante al menos 2 meses y tuvieron una elevación de la carga viral por encima de 50 copias/ml de ARN del VIH-1 no más de una vez durante el año anterior a la inscripción. Los sujetos estaban en un régimen antirretroviral estable (durante al menos 6 meses), que consistía en un bPI [darunavir una vez al día o atazanavir (ambos potenciados con ritonavir o cobicistat), o lopinavir con

SYMITUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

ritonavir] combinado con emtricitabina y TDF. Los sujetos no tenían antecedentes de fracaso del tratamiento con darunavir y no se conocían o se sospechaban sustituciones asociadas a la resistencia a darunavir. El protocolo no excluyó específicamente las sustituciones asociadas a la resistencia a emtricitabina o tenofovir. O cambiaron a SYMTUZA (N=763) o continuó su régimen de tratamiento (N=378) (aleatorizado 2:1). Los sujetos tenían una mediana de edad de 46 años (rango de 19 a 78), el 82 % eran hombres, el 75 % blancos, el 21 % negros y 2 % asiáticos. La mediana del recuento inicial de células CD4+ fue de 628 células/mm³ (rango de 111 a 1921 células/mm³). En general, el 15 % (N=169) de los sujetos habían tenido un fracaso virológico previo. Cinco sujetos habían archivado sustituciones asociadas a resistencia a tenofovir y 53 sujetos habían archivado sustituciones asociadas a resistencia a emtricitabina, principalmente en la posición RT M184. Todos estos sujetos con sustituciones asociadas a la resistencia a la emtricitabina tenían ARN del VIH-1 de <50 copias/ml en la semana 48 (N=50) o en la última carga viral durante el tratamiento (N=3). Los resultados virológicos se presentan en la Tabla 11. El fracaso virológico previo no afectó los resultados del tratamiento.

Tabla 11: Resultados virológicos en EMERALD en la semana 48 en sujetos con supresión virológica del VIH-1 que cambiaron a SYMTUZA

	SYMITUZA N=763	bPI+FTC/TDF N=378
Falla virológica^a	1 %	1 %
Diferencia del tratamiento ^b	0.3 (IC del 95 %: -0.7; 1.2)	
ARN del VIH-1 <50 copias/ml	95 %	94 %
Sin datos virológicos en el período de la semana 48 ^c	4 %	6 %
Razones		
Suspendió el estudio debido a un evento adverso o fallecimiento	1 %	1 %
Suspendió el estudio por otras razones ^d	3 %	4 %
Faltan datos durante el período ^c pero está en el ensayo	<1 %	1 %

^a Incluyó a los sujetos que tenían ≥50 copias/ml en el período de la ventana de la semana 48, a los sujetos que interrumpieron el tratamiento antes de tiempo por falta o pérdida de eficacia, a los sujetos que interrumpieron el tratamiento por motivos distintos a un evento adverso (AE), a la muerte o a la falta o pérdida de eficacia y que en el momento de la interrupción tenían un valor viral de ≥50 copias/ml.

^b Sobre la base de la prueba de MH ajustada por bPI en la selección (ATV con rtv o COBI, DRV con rtv o COBI, LPV con rtv).

^c Día 295 - Día 378

^d Otros incluye motivos como la retirada del consentimiento, la pérdida de seguimiento y el incumplimiento.

El aumento medio desde el valor inicial en el recuento de células CD4+ en la semana 48 fue de 20 células/mm³ en sujetos que cambiaron a SYMTUZA y 8 células/mm³ en sujetos que permanecieron en su PI basal + FTC/TDF.

14.3 Resultados de ensayos clínicos en sujetos pediátricos con infección por VIH-1

El perfil farmacocinético, la seguridad y la actividad antiviral de los componentes de SYMTUZA se evaluaron en ensayos clínicos abiertos en sujetos pediátricos con infección por VIH-1 de 12 a 18 años: GS-US-216-0128 (N=7) y GS-US-292-0106 (N=50).

En el ensayo de fase 2/3 GS-US-216-0128, se evaluó darunavir a dosis de 800 mg y cobicistat a dosis de 150 mg una vez al día con 2 NRTI en 7 sujetos pediátricos con supresión virológica de 12 a 18 años y con un peso mínimo de 40 kg. Los sujetos tenían una mediana (rango) de edad de 14 (12 a 16) años y una mediana (rango) de peso de 57 (45 a 78) kg. Al inicio del estudio, el ARN del VIH-1 en plasma fue de <50 copias/ml en todos los sujetos, y la mediana (rango) del recuento de células CD4+ fue de 1,117 (658 a 2,416) células/mm³. En la semana 48, la proporción de sujetos que mantuvieron el ARN del VIH-1 en <50 copias/ml era del 86 %, y el cambio medio en el recuento de células CD4+ desde el inicio fue de -342 células/mm³ (rango de -1,389 a 210 células/mm³). Los 6 sujetos con datos disponibles tenían recuentos de células CD4+ superiores a 800 células/mm³ en la semana 48.

En el ensayo de fase 2/3 GS-US-292-0106, se evaluaron dosis de cobicistat de 150 mg, emtricitabina 200 mg y tenofovir alafenamida 10 mg, como parte de un régimen de combinación de dosis fija junto con elvitegravir 150 mg, en 50 sujetos pediátricos con VIH-1 que no habían recibido tratamiento previo de 12 a 18 años y con un peso mínimo de 35 kg. Los sujetos tenían una mediana (rango) de edad de 15 (12 a 17) años. Al inicio del estudio, la mediana (rango) del ARN del VIH-1 en plasma fue de 4.7 (3.3-6.5) log₁₀ copias/ml, la mediana (rango) del recuento de células CD4+ fue de 456 (95-1,110) células/mm³, y el 22 % tenía un ARN del VIH-1 en plasma basal de >100,000 copias/ml. En la semana 48, la proporción de sujetos que mantuvieron el ARN del VIH-1 en <50 copias/ml era del 86 %, y el aumento mediano en el recuento de células CD4+ desde el inicio fue de 220 células/mm³.

No se ha establecido el uso de SYMTUZA en pacientes pediátricos que pesan menos de 40 kg [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

SYMITUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

16. PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de SYMTUZA® (sarunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) son comprimidos amarillos a marrón amarillento, recubiertos, en forma de cápsula, marcados con "8121" en una cara y "JG" en la otra.

SYMITUZA se envasa en frascos de 30 comprimidos (NDC 59676-800-30), con un desecante de gel de sílice y cierre a prueba de niños.

Almacenamiento

- Almacene a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones a 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F).
- Suministre solo en el envase original. Mantenga el recipiente bien cerrado con el desecante en el interior para protegerlo de la humedad.
- Mantenga SYMTUZA fuera del alcance de los niños.

17. INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Instrucciones de uso

Indique a los pacientes tomar SYMTUZA con las comidas todos los días en un horario de toma regular, ya que las dosis omitidas pueden ocasionar el desarrollo de resistencia. Informe a los pacientes que no deben modificar la dosis de SYMTUZA o suspender el tratamiento con este sin consultar al médico. Si los pacientes no pueden tragar los comprimidos completos, SYMTUZA puede dividirse en dos partes con un cortador de comprimidos, y la dosis completa debe consumirse inmediatamente después de dividirla [*consulte Posología y formas de administración (2.2)*].

Exacerbación aguda posterior al tratamiento de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHB

Se han notificado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB y que han interrumpido la administración de productos que contienen emtricitabina y/o TDF y es posible que ocurran con la interrupción de SYMTUZA [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. Recomiende al paciente que no deje de tomar SYMTUZA sin antes informar a su proveedor de atención médica.

Hepatotoxicidad

Informe a los pacientes que con SYMTUZA puede producirse hepatitis inducida por el medicamento (por ej., hepatitis aguda, hepatitis citolítica) y lesión hepática, incluidos algunos casos fatales. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de tener signos y síntomas de problemas hepáticos [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Reacciones cutáneas graves

Informe a los pacientes que con SYMTUZA pueden ocurrir reacciones cutáneas que van de leves a graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, erupción por el medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos y necrólisis epidérmica tóxica. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato si presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar en general, fatiga, dolores musculares o de las articulaciones, ampollas, lesiones orales y/o conjuntivitis [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Embarazo

Informe a las pacientes que no se recomienda el uso SYMTUZA durante el embarazo y que deben avisar a su proveedor de atención médica si quedan embarazadas mientras toman SYMTUZA. Informe a las pacientes que existe un registro de embarazo antirretroviral para controlar los resultados en la madre y el feto de mujeres embarazadas expuestas a SYMTUZA [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Lactancia

Indique a las mujeres con infección por VIH-1 que no deben amamantar porque pueden transmitirle el VIH-1 al bebé en la leche materna [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Interacciones farmacológicas

SYMITUZA puede interactuar con muchos medicamentos, por lo tanto, informe a los pacientes sobre las posibles interacciones farmacológicas graves con SYMTUZA y que algunos medicamentos están contraindicados con SYMTUZA y que es posible que se deba ajustar la dosis de otros medicamentos. Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre el uso de cualquier otro medicamento de venta con o sin receta o de productos a base de hierbas, incluida la hierba de San Juan [*consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.4) e Interacciones con otros medicamentos (7)*].

Síndrome de reconstitución inmunológica

Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica de inmediato si tienen síntomas de infección, ya que en algunos pacientes con infección por VIH avanzada (SIDA) pueden presentarse signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciarse el tratamiento anti-VIH [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Insuficiencia renal

Aconseje a los pacientes que eviten tomar SYMTUZA con el uso concomitante o reciente de agentes nefrotóxicos. Se ha notificado insuficiencia renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda, en asociación con el uso de profármacos de tenofovir [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

SYMITUZA® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) comprimidos

Acidosis láctica y hepatomegalia grave

Se han notificado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales, con el uso de fármacos similares a SYMTUZA. Informe a los pacientes que deben interrumpir el uso de SYMTUZA si desarrollan síntomas clínicos que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*].

Redistribución de la grasa

Informe a los pacientes que puede ocurrir la redistribución o acumulación de grasa corporal en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, incluso con SYMTUZA, y que la causa y los efectos médicos a largo plazo de estas afecciones todavía se desconocen [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].

Fabricado por:

Patheon Inc
2100 Syntex Ct
Mississauga ON L5N 7K9, Canadá

O

Janssen Cilag SpA
Latina, IT

Fabricado para:

Janssen Therapeutics, División de Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560

© 2020 Janssen Pharmaceutical Companies

INFORMACIÓN DEL PACIENTE
SYMTUZA® (sim toó zah)
(darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida)
comprimidos

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre SYMTUZA?

SYMTUZA puede ocasionar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- **Empeoramiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB).** Su proveedor de atención médica le hará una prueba de VHB antes de comenzar el tratamiento con SYMTUZA. Si tiene una infección por VHB y toma SYMTUZA, su VHB puede empeorar (exacerbarse) si deja de tomar SYMTUZA. Un “brote” es cuando su infección por VHB regresa repentinamente de una manera peor que antes.
 - No deje de tomar SYMTUZA o cualquier otro medicamento sin antes consultar con su proveedor de atención médica.
 - No se quede sin SYMTUZA. Vuelva a surtir su receta o hable con su proveedor de atención médica antes de quedarse sin SYMTUZA.
 - Si deja de tomar SYMTUZA, su proveedor de atención médica deberá controlar su salud con frecuencia y realizarle análisis de sangre con regularidad durante varios meses para controlar su infección por el VHB, o darle un medicamento para tratar su infección por el VHB. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier síntoma nuevo o inusual que pueda tener después de dejar de tomar SYMTUZA.
- **Cambio en las enzimas hepáticas.** Las personas con antecedentes de infección por el virus de la hepatitis B o C o que tienen ciertos cambios en las pruebas de la función hepática pueden tener un mayor riesgo de desarrollar trastornos hepáticos nuevos o que empeoren durante el tratamiento con SYMTUZA. Los trastornos hepáticos también pueden ocurrir durante el tratamiento con SYMTUZA en personas sin antecedentes de enfermedad hepática. Es posible que su proveedor de atención médica deba realizarle pruebas para comprobar las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento con SYMTUZA.
- **Trastornos hepáticos graves.** En algunos casos aislados, pueden ocurrir problemas hepáticos graves que pueden provocar la muerte. **Comuníquese a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de estos síntomas:** la piel o la parte blanca de los ojos se pone amarilla, orina oscura de color “té”, heces de color claro, pérdida del apetito durante varios días o más, náuseas, vómitos o dolor en el área del estómago.

SYMTUZA puede causar reacciones cutáneas o erupción, que pueden ser graves o potencialmente mortales. Algunas veces, estas reacciones cutáneas o erupciones cutáneas pueden volverse graves y requerir tratamiento en un hospital. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta una erupción. **Deje de tomar SYMTUZA** y llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta algún cambio en la piel con los siguientes síntomas:

- fiebre
- cansancio
- dolor muscular o de articulaciones
- ampollas o lesiones en la piel
- lesiones o úlceras bucales
- ojos rojos o inflamados, como conjuntivitis

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SYMTUZA?” para obtener más información acerca de los efectos secundarios.

¿Qué es SYMTUZA?

SYMTUZA es un medicamento recetado que se usa sin otros medicamentos antirretrovirales para tratar la infección por el virus-1 de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos y niños con un peso mínimo de 88 libras (40 kg) que:

- no han recibido medicamentos anti-VIH-1 en el pasado, o
- cuando su proveedor de atención médica determina que cumplen con ciertos requisitos.

El VIH-1 es el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

SYMTUZA contiene los medicamentos de venta bajo receta darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida.

No se sabe si SYMTUZA es seguro y eficaz en niños que pesan menos de 88 libras (40 kg).

¿Quiénes no deben tomar SYMTUZA?

No tome SYMTUZA con ninguno de los siguientes medicamentos:

- alfuzosina
- carbamazepina
- cisaprida
- colchicina, si tiene problemas renales o hepáticos
- dronedarona
- elbasvir y grazoprevier
- medicamentos que contengan cornezuelo, como:
 - dihidroergotamina
 - tartrato de ergotamina
 - metilergonovina

¿Quiénes no deben tomar SYMTUZA? (continuación)

No tome SYMTUZA con ninguno de los siguientes medicamentos:

- ivabradina
- lomitapida
- lovastatina o un producto que contenga lovastatina
- lurasidona
- midazolam, cuando se administra por vía oral
- naloxegol
- fenobarbital
- fenitoína
- pimozida
- ranolazina
- rifampina
- sildenafilo, cuando se utiliza para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (PAH)
- simvastatina o un producto que contenga simvastatina
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), o un producto que contenga hierba de San Juan
- triazolam

Se pueden producir problemas graves si toma cualquiera de estos medicamentos con SYMTUZA.

Antes de tomar SYMTUZA, informe a su proveedor de atención médica de todas sus afecciones médicas, incluido si:

- tiene problemas hepáticos, incluso hepatitis B o C
- tiene problemas renales
- es alérgico a las sulfonamidas
- tiene diabetes
- tiene hemofilia
- está embarazada o planea quedar embarazada.
 - Se desconoce si SYMTUZA podría dañar al feto.
 - SYMTUZA no debe usarse durante el embarazo porque es posible que no tenga suficiente SYMTUZA en su cuerpo durante el embarazo.
 - Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada mientras está tomando SYMTUZA. Su proveedor de atención médica le recetará medicamentos diferentes si queda embarazada mientras está tomando SYMTUZA.
- **Registro de embarazos:** existe un registro de embarazo para las mujeres que toman medicamentos antirretrovirales durante el embarazo. El objetivo del registro es recolectar información sobre la salud de la mamá y el bebé. Consulte con su proveedor de atención médica acerca de cómo puede participar en este registro.
- está amamantando o planea amamantar. No amamante si está tomando SYMTUZA.
 - No debe amamantar si tiene VIH-1 debido a la posibilidad de transmitirle el VIH a su bebé.
 - Uno de los medicamentos de SYMTUZA llamado emtricitabina puede pasar a la leche materna. No se sabe si los otros medicamentos de SYMTUZA pueden pasar a la leche materna.
 - Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé.

Informe al proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos interactúan con SYMTUZA. Realice una lista de sus medicamentos para mostrarles al proveedor de atención médica y al farmacéutico.

- Puede pedirle al proveedor de atención médica o al farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con SYMTUZA.
- **No comience a tomar un nuevo medicamento sin informarle a su proveedor de atención médica.** Su proveedor de atención médica puede decirle si es seguro tomar SYMTUZA con otros medicamentos.

¿Cómo debo tomar SYMTUZA?

- Tome SYMTUZA exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- No modifique la dosis ni deje de tomar SYMTUZA sin hablar antes con su proveedor de atención médica.
- Tome SYMTUZA 1 vez al día con alimentos.
- Si tiene dificultad para tragar, el comprimido se puede partir con un cortador de comprimidos. Después de dividir el comprimido, debe tomar la dosis completa (ambas mitades) de inmediato.
- No se saltee ninguna dosis de SYMTUZA.
- Cuando su suministro de SYMTUZA empiece a agotarse, obtenga más de su proveedor de atención médica o de su farmacia. Esto es muy importante porque la cantidad de virus en la sangre puede aumentar si el medicamento se interrumpe incluso por un tiempo corto. El virus puede desarrollar resistencia a SYMTUZA y volverse más difícil de tratar.
- Si toma demasiado SYMTUZA, llame a su proveedor de atención médica o acuda inmediatamente a la sala de emergencias del hospital más cercano.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SYMTUZA?

SYMITUZA puede ocasionar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre SYMTUZA?”
- **Pueden ocurrir cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunológica)** cuando comienza a tomar medicamentos para el VIH-1. Es posible que su sistema inmunitario esté más fuerte y comience a combatir infecciones que habían estado ocultas en el cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si comienza a tener nuevos síntomas después de empezar a tomar los medicamentos para el VIH-1.
- **Problemas renales nuevos o peores, incluida insuficiencia renal.** Su proveedor de atención médica debería realizarse análisis de sangre y orina para comprobar el funcionamiento de los riñones antes de comenzar a tomar y mientras esté tomando SYMTUZA. Es posible que su proveedor de atención médica le indique que deje de tomar SYMTUZA si presenta problemas renales nuevos o peores.
- **Demasiado ácido láctico en sangre (acidosis láctica).** Tener demasiado ácido láctico es una emergencia médica grave pero poco común que puede provocar la muerte. **Comuníquelo a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de estos síntomas:** debilidad o más cansancio de lo habitual, dolor muscular inusual, dificultad para respirar o respiración rápida, dolor de estómago con náuseas y vómitos, manos y pies fríos o azules, sensación de mareo o aturdimiento, o latidos cardíacos rápidos o anormales.
- **Diabetes y azúcar alta en la sangre (hiperglucemia).** Algunas personas que toman inhibidores de la proteasa, como SYMTUZA, pueden tener altos niveles de glucemia, desarrollar diabetes o empeorar su diabetes. Informe a su proveedor de atención médica si nota un aumento en la sed o si orina con mayor frecuencia cuando toma SYMTUZA.
- En las personas que toman medicamentos para el VIH-1 pueden producirse **cambios en la grasa corporal.** Los cambios pueden incluir un aumento en la cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello (“joroba de búfalo”), las mamas y alrededor de la parte media del cuerpo (el tronco). También puede ocurrir pérdida de grasa en las piernas, los brazos y el rostro. Se desconoce la causa y los efectos médicos a largo plazo de estas afecciones.
- **Aumento del sangrado en las personas con hemofilia.** Algunas personas con hemofilia experimentan un aumento del sangrado cuando toman inhibidores de la proteasa.

Entre los efectos secundarios más frecuentes de SYMTUZA se incluyen los siguientes:

- diarrea
- erupción
- náuseas
- fatiga
- dolor de cabeza
- problemas de estómago
- gases

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SYMTUZA.

Llame al médico para pedir asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar la aparición de efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar a SYMTUZA?

- Almacene los comprimidos de SYMTUZA a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).
- El frasco de SYMTUZA contiene un desecante y tiene una tapa a prueba de niños.
- Mantenga el recipiente bien cerrado con el desecante en el interior para proteger a SYMTUZA de la humedad.

Mantenga a SYMTUZA fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de SYMTUZA.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para propósitos diferentes de los que figuran en la lista del folleto de Información para el paciente. No utilice SYMTUZA para una afección para la que no fue recetado. No ofrezca SYMTUZA a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño.

Puede solicitar información destinada a profesionales de la salud acerca de SYMTUZA a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico.

¿Cuáles son los ingredientes de SYMTUZA?

Ingrediente activo: darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida

Componentes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, estereato de magnesio y celulosa microcristalina. Los comprimidos están recubiertos con un material que contiene glicol de polietileno (macrogol), alcohol polivinilo (parcialmente hidrolizado), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

Fabricado por: Patheon Inc, Mississauga ON L5N 7K9, Canadá o Janssen Cilag SpA, Latina, IT

Fabricado para: Janssen Therapeutics, División de Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560

© 2020 Janssen Pharmaceutical Companies

Para obtener más información, llame al 1-800-526-7736.

La información para el paciente fue aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: 03/2021