

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 800 mg de darunavir (como etanolato), 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 10 mg de tenofovir alafenamida (como fumarato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido con forma de cápsula, entre amarillo y amarillo pardo, de 22 mm x 11 mm, con la inscripción «8121» en una cara y «JG» en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Symtuza está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores, con un peso corporal de al menos 40 kg).

El análisis genotípico debe guiar el uso de Symtuza (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH-1.

#### Posología

La pauta posológica recomendada en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores, que pesen al menos 40 kg, es de un comprimido tomado una vez al día con alimentos.

#### *Pacientes sin tratamiento antirretroviral (TAR) previo (naïve)*

La pauta posológica recomendada es de un comprimido recubierto con película de Symtuza una vez al día tomado con alimentos.

#### *Pacientes con TAR previo*

Se puede administrar un comprimido recubierto con película de Symtuza una vez al día tomado con alimentos en pacientes con exposición previa a medicamentos antirretrovirales pero sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)\* y que tengan un ARN del VIH-1 en plasma < 100 000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+  $\geq 100$  células x 10<sup>6</sup>/l (ver sección 5.1).

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

#### *Recomendación sobre dosis omitidas*

Si se omite una dosis de Symtuza y no han transcurrido 12 horas desde el momento en que suele tomarse, se indicará a los pacientes que tomen la dosis prescrita de Symtuza con alimentos lo antes posible. En el caso de que hayan transcurrido más de 12 horas desde la hora habitual, no se tomará la dosis omitida y el paciente reanudará el horario de administración habitual.

En el caso de que un paciente vomite en la hora siguiente a la toma del medicamento, deberá tomar otra dosis de Symtuza con alimentos lo antes posible. Si un paciente vomita pasada más de 1 hora

después de tomar el medicamento, no tendrá que tomar otra dosis de Symtuza hasta la siguiente hora programada.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los datos actualmente disponibles en esta población son limitados, por lo que se recomienda precaución cuando se administre Symtuza a pacientes mayores de 65 años (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### *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), pero Symtuza se debe utilizar con precaución en estos pacientes, ya que los componentes de Symtuza, darunavir y cobicistat son metabolizados por el sistema hepático.

Symtuza no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, Symtuza no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis de Symtuza en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) según la fórmula de Cockcroft-Gault ( $eGFR_{CG} \geq 30$  ml/min).

No se debe iniciar Symtuza en pacientes con  $eGFR_{CG} < 30$  ml/min, ya que no hay datos disponibles sobre el uso de Symtuza en esta población (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Se debe interrumpir la administración de Symtuza en los pacientes con  $eGFR_{CG}$  que descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento (ver las secciones 5.1 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Symtuza en niños de 3 a 11 años o con un peso < 40 kg. No se dispone de datos.

Symtuza no se debe utilizar en pacientes pediátricos menores de 3 años por motivos de seguridad (ver las secciones 4.4 y 5.3).

#### *Embarazo y posparto*

El tratamiento con darunavir/cobicistat (dos de los componentes de Symtuza) durante el embarazo da como resultado una baja exposición a darunavir (ver secciones 4.4 y 5.2). Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Symtuza durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Symtuza se deben cambiar a un tratamiento alternativo (ver secciones 4.4 y 4.6).

### Forma de administración

Symtuza se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos (ver sección 5.2). El comprimido no se debe triturar.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

La administración conjunta con inductores potentes del CYP3A como los medicamentos mencionados a continuación, debido a una posible pérdida del efecto terapéutico (ver sección 4.5):

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- rifampicina
- lopinavir/ritonavir
- Hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum*)

La administración conjunta con medicamentos tales como los mencionados a continuación debido a la posibilidad de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.5):

- alfuzosina
- amiodarona, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina
- colchicina cuando se utiliza en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática (ver sección 4.5)
- rifampicina
- derivados ergotamínicos (p. ej., dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- dapoxetina
- domperidona
- naloxegol
- pimozida, quetiapina, sertindol, lurasidona (ver sección 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam administrado por vía oral (ver precauciones sobre la administración parenteral de midazolam, ver sección 4.5)
- sildenafil - cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, avanafil
- simvastatina, lovastatina y lomitapida (ver sección 4.5)
- ticagrelor

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Pacientes con TAR previo

Symtuza no se debe utilizar en pacientes previamente tratados con una o más mutaciones asociadas a resistencia a DRV (DRV-RAMs) (ver sección 5.1) o que tengan un ARN del VIH-1 en plasma  $\geq 100\,000$  copias/ml o un recuento de linfocitos CD4+  $< 100$  células  $\times 10^6/l$ .

##### Embarazo

Se ha demostrado que el tratamiento con darunavir/cobicistat 800/150 mg durante el segundo y tercer trimestre de embarazo da como resultado una baja exposición a darunavir, con un descenso de aproximadamente el 90 % de los niveles de  $C_{min}$  (ver sección 5.2). Al reducirse los niveles de cobicistat, la potenciación puede no ser suficiente. La sustancial reducción de la exposición a darunavir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión maternofilial de la infección por el VIH. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Symtuza durante el embarazo y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Symtuza se deben cambiar a un tratamiento alternativo (ver secciones 4.2 y 4.6).

##### Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con tratamiento antirretroviral tienen un mayor riesgo de presentar reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Symtuza en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC). Tenofovir alafenamida es activo frente al virus de la hepatitis B (VHB).

En caso de utilizar de forma conjunta un tratamiento antiviral para la hepatitis C, por favor consulte también la información correspondiente en las Fichas Técnicas de estos medicamentos.

La suspensión del tratamiento con Symtuza en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB se puede asociar a exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes coinfectados por el VIH y el VHB que suspendan Symtuza con un seguimiento clínico y analítico durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. Si procede, puede estar justificado iniciar un tratamiento para la hepatitis B. En los pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda la interrupción del tratamiento dado que la exacerbación de la hepatitis postratamiento puede conducir a una descompensación hepática.

Symtuza no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil (p. ej., fumarato, fosfato o succinato), lamivudina o adefovir dipivoxil, que se utilizan para el tratamiento de la infección por el VHB.

### Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado que los análogos de los nucleósidos y los nucleótidos causan *in vitro* e *in vivo* un grado variable de daño mitocondrial. Se han comunicado casos de disfunción mitocondrial en lactantes no infectados por el VIH expuestos *en el útero* y/o tras el parto a análogos de nucleósidos. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos episodios son a menudo transitorios. Se han descrito algunos trastornos neurológicos de comienzo tardío (hipertonía, convulsiones, alteraciones del comportamiento). No se sabe por el momento si estos trastornos neurológicos son pasajeros o permanentes. Se debe hacer un seguimiento clínico y analítico a los niños expuestos *en el útero* a análogos de nucleósidos y nucleótidos, incluso si no están infectados por el VIH, y en caso de observarse signos o síntomas de interés, se debe hacer una evaluación completa para descartar una disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales sobre el uso de tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

### Pacientes de edad avanzada

Se dispone de información limitada sobre el uso de Symtuza en pacientes de 65 años en adelante, por lo que se debe administrar con precaución debido a la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos (ver secciones 4.2 y 5.2).

### Hepatotoxicidad

Se ha comunicado hepatitis (p. ej., hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con darunavir/ritonavir. Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir/ritonavir (N = 3 063), se notificó hepatitis en el 0,5 % de los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado con darunavir/ritonavir. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida hepatitis B o C crónica, tienen un mayor riesgo de presentar alteraciones de la función hepática, incluidas reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de recibir tratamiento antiviral concomitante contra la hepatitis B o C, consultar la información del producto relevante para estos medicamentos.

Se deben realizar análisis clínicos adecuados antes de iniciar el tratamiento con Symtuza y vigilar a los pacientes durante el tratamiento. Se debe considerar la necesidad de controles más frecuentes de AST/ALT en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis o en pacientes con elevación de las transaminasas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con Symtuza.

Si hay indicios de aparición o empeoramiento de una disfunción hepática (incluyendo elevación clínicamente significativa de las enzimas hepáticas y/o síntomas como cansancio, anorexia, náuseas, ictericia, coloración oscura de la orina, dolor a la palpación del hígado, hepatomegalia) en pacientes que estén tomando Symtuza, se debe considerar rápidamente la interrupción o la suspensión del tratamiento (ver sección 5.3).

### Nefrotoxicidad

Se han notificado casos de insuficiencia renal durante la poscomercialización, incluyendo fallo renal agudo y tubulopatía renal proximal, con productos que contienen tenofovir alafenamida. No se puede descartar un posible riesgo de nefrotoxicidad por la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debido a su administración con tenofovir alafenamida (ver sección 5.3). Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Symtuza, o al iniciarlo, y que también se controle durante el tratamiento en todos los pacientes según sea clínicamente apropiado. Se debe considerar suspender el tratamiento con Symtuza en pacientes que desarrollan disminuciones clínicamente significativas de la función renal o signos de tubulopatía renal proximal.

### Insuficiencia renal

Se ha demostrado que cobicistat reduce el aclaramiento estimado de creatinina debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina. Este efecto en la creatinina sérica, que produce un descenso del aclaramiento estimado de creatinina, se debe tener en cuenta cuando se administre Symtuza a pacientes en los que se utilice el aclaramiento estimado de creatinina para guiar algunos aspectos de su

tratamiento clínico, como el ajuste de las dosis de otros medicamentos administrados simultáneamente. Para más información, consulte la ficha técnica de cobicistat.

#### Pacientes con enfermedades concomitantes

##### *Insuficiencia hepática*

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de Symtuza o sus componentes en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes graves. Por consiguiente, Symtuza está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir libre, Symtuza se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver las secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

##### *Pacientes hemofílicos*

Se ha descrito un aumento de la frecuencia de hemorragias, incluidos hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa (IP) del VIH. Algunos de estos pacientes recibieron tratamiento adicional con factor VIII. En más de la mitad de los casos descritos, se mantuvo la administración de IP del VIH o se reanudó después de haberse interrumpido el tratamiento. Se ha sugerido una relación causal, aunque el mecanismo de acción no se ha aclarado. Así pues, se debe informar a los pacientes hemofílicos de la posibilidad de un aumento de las hemorragias.

#### Reacciones cutáneas graves

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir/ritonavir (N = 3 063), se han notificado en el 0,4 % de los pacientes, reacciones cutáneas graves, que pueden acompañarse de fiebre y/o elevaciones de las transaminasas. Se han comunicado en raras ocasiones (< 0,1 %) casos de DRESS (Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia) y síndrome de Stevens-Johnson, y durante la experiencia poscomercialización se han comunicado necrosis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda. La administración de Symtuza se debe suspender inmediatamente si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas graves. Estas reacciones pueden consistir, entre otras, en erupción grave o erupción acompañado de fiebre, malestar general, cansancio, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

#### Alergia a las sulfamidas

Darunavir contiene un grupo sulfamida. Symtuza se debe utilizar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

#### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento de peso y en los niveles de lípidos y glucosa en sangre. Estos cambios pueden estar relacionados, en parte, con el control de la enfermedad y el modo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (lo que comprende el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión intensa y un mayor índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada a un tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se aconsejará a los pacientes que soliciten atención médica si presentan molestias y dolor articular, rigidez articular o dificultades de movimiento.

#### Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)

Se ha notificado SIRI en pacientes infectados por el VIH tratados con TARC. En los pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y provocar trastornos clínicos graves o un empeoramiento de

los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o focales y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocida como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar tratamiento cuando sea necesario. Asimismo, se ha observado reactivación del herpes simple y el herpes zóster en ensayos clínicos con darunavir administrado junto con ritonavir en dosis bajas.

También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de SIRI; sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8).

#### Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban Symtuza o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden seguir sufriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH, por lo que deben continuar bajo una estrecha observación clínica por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

#### Interacciones con otros medicamentos

##### *Administración conjunta con otros medicamentos*

Symtuza está indicado como una pauta completa para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y no se debe administrar junto con otros antirretrovirales (ver sección 4.5). Symtuza no se debe administrar simultáneamente con medicamentos que requieran potenciación farmacocinética con ritonavir o cobicistat. Symtuza no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo (como fumarato, fostato o succinato), lamivudina o adefovir dipivoxil, que se utilizan para el tratamiento de la infección por el VHB.

#### Población pediátrica

Symtuza no se debe utilizar en pacientes pediátricos menores de 3 años (ver las secciones 4.2 y 5.3).

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con Symtuza. Las interacciones que se han identificado en estudios con los componentes individuales de Symtuza, es decir, con darunavir (en combinación con dosis bajas de ritonavir), cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamida, determinan las interacciones que pueden ocurrir con Symtuza.

#### Darunavir y cobicistat

Darunavir es un inhibidor de CYP3A, un inhibidor débil de CYP2D6 y un inhibidor de la glucoproteína-P (gp-P). Cobicistat tiene un mecanismo que se basa en la inhibición de CYP3A y es un inhibidor débil de CYP2D6. Cobicistat inhibe los transportadores glucoproteína-P (gp-P), BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3. No se espera que cobicistat sea un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19. No se espera que cobicistat sea un inductor de CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 o gp-P (MDR1).

La administración conjunta de Symtuza y medicamentos metabolizados fundamentalmente por CYP3A o transportados por gp-P, BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3 puede producir un incremento de la exposición sistémica a estos medicamentos, lo que podría incrementar o prolongar su efecto terapéutico y provocar reacciones adversas (ver sección 4.3 o tabla más abajo).

Symtuza no se debe combinar con medicamentos que para su aclaramiento dependan mucho de CYP3A y cuyo aumento de la exposición sistémica se asocie a acontecimientos graves y/o potencialmente mortales (margen terapéutico estrecho).

La administración conjunta de Symtuza y medicamentos que tienen metabolito(s) activo(s) formados por el CYP3A puede provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de estos metabolito(s) activo(s), lo que potencialmente puede provocar la pérdida de su efecto terapéutico. Estas interacciones se describen más adelante en la tabla de Interacciones.

Darunavir y cobicistat son metabolizados por CYP3A. Cabe esperar que los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A aumenten la eliminación de darunavir y cobicistat, con lo que disminuirían las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat (p. ej., efavirenz, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, rifapentina, rifabutina, Hierba de San Juan o Hipérico) (ver sección 4.3 y la siguiente tabla de interacciones).

La administración conjunta de Symtuza y otros medicamentos que inhiben CYP3A puede reducir la eliminación de darunavir y cobicistat y aumentar con ello las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat (p. ej., antifúngicos azólicos como clotrimazol). Estas interacciones se describen en las tablas de interacciones que aparecen a continuación.

Al contrario que ritonavir, cobicistat no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. Si es necesario sustituir ritonavir como potenciador farmacocinético por este tratamiento con cobicistat, se recomienda precaución durante las dos primeras semanas de tratamiento con Symtuza, especialmente si se han reducido o ajustado las dosis de algún medicamento administrado conjuntamente durante el uso de ritonavir.

#### Emtricitabina

Los estudios *in vitro* y clínicos de interacciones farmacocinéticas han demostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo.

Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato de UGT no específico *in vitro*. La administración conjunta de emtricitabina con medicamentos que son eliminados por secreción tubular activa puede incrementar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado conjuntamente. Los medicamentos que reducen la función renal pueden incrementar las concentraciones de emtricitabina.

#### Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la glucoproteína-P (gp-P) y por la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Los medicamentos con un fuerte efecto en la actividad de gp-P y BCRP pueden inducir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se espera que los medicamentos que inducen la actividad de gp-P (p. ej., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) disminuyan la absorción de tenofovir alafenamida, con la consiguiente reducción de la concentración plasmática de tenofovir alafenamida, lo que podría conducir a la pérdida del efecto terapéutico de tenofovir alafenamida y el desarrollo de resistencias. Es previsible que la administración conjunta de tenofovir alafenamida con otros medicamentos que inhiben gp-P (p. ej., cobicistat, ritonavir, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. No se sabe si la administración conjunta de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej., febuxostat) puede aumentar la exposición sistémica al tenofovir.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6 *in vitro*. No es un inhibidor de CYP3A4 *in vivo*. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro*. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede resultar afectada por la actividad de OATP1B1 y OATP1B3.

#### Tabla de interacciones

Las interacciones esperadas entre Symtuza con los posibles medicamentos que pueden administrarse de forma concomitante se presentan en la Tabla 1 de abajo y se basan en los estudios realizados con los componentes de Symtuza, de manera individual o en combinación, o son posibles interacciones que se podrían producir.

Los estudios de interacciones con los componentes de Symtuza se han realizado solo en adultos.

El perfil de interacciones de darunavir depende de si se utiliza ritonavir o cobicistat como potenciador farmacocinético; por tanto, las recomendaciones sobre el uso de darunavir con medicamentos concomitantes pueden ser diferentes. Consulte la ficha técnica de darunavir si desea más información.

La siguiente lista de ejemplos de interacciones no es completa y por lo tanto, se debe consultar en la ficha técnica de cada medicamento que se coadministre con Symtuza la información relativa a la vía de metabolismo, a los mecanismos de interacción, potenciales riesgos, y acciones específicas que se deben llevar a cabo con la administración conjunta.

**Tabla 1: Interacciones entre los componentes individuales de Symtuza y otros medicamentos**

<b>INTERACCIONES Y RECOMENDACIONES POSOLÓGICAS CON OTROS MEDICAMENTOS</b>		
<b>Ejemplos de medicamentos por áreas terapéuticas</b>	<b>Interacción</b>	<b>Recomendaciones sobre la administración conjunta</b>
<b>ANTAGONISTAS DE LOS ADRENORRECEPTORES ALFA</b>		
Alfuzosina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones de alfuzosina (inhibición de CYP3A4)	El uso concomitante de Symtuza con alfuzosina está contraindicado (ver sección 4.3).
<b>ANESTÉSICO</b>		
Alfentanilo	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de alfentanilo.	El uso concomitante con Symtuza puede hacer necesaria la reducción de la dosis de alfentanilo y requiere un seguimiento por el riesgo de provocar una depresión respiratoria prolongada o retardada.
<b>ANTIÁCIDOS</b>		
Hidróxido de aluminio/magnesio Carbonato cálcico	Basándose en consideraciones teóricas, no se espera una interacción mecanística.	Symtuza se puede utilizar junto con antiácidos sin ajuste de dosis.
<b>ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS</b>		
Disopiramida Flecainida Mexiletina Propafenona Lidocaína (sistémica)	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos. (inhibición de CYP3A)	Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda vigilar las concentraciones de estos antiarrítmicos cuando se administren simultáneamente con Symtuza.
Amiodarona Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina		La administración conjunta de amiodarona, dronedarona, ivabradina, quinidina o ranolazina y Symtuza está contraindicada (ver sección 4.3).
Digoxina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de digoxina. (inhibición de la glucoproteína-P)	Se recomienda administrar inicialmente la dosis más baja posible de digoxina a los pacientes que estén recibiendo Symtuza. La dosis de digoxina se ajustará con precaución para obtener el efecto clínico deseado mientras se evalúa el estado clínico general del sujeto.

<b>ANTIBIÓTICO</b>		
Claritromicina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que claritromicina aumente las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat. (inhibición de CYP3A) Las concentraciones de claritromicina pueden aumentar tras la administración conjunta de DRV/COBI. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda precaución cuando se combine claritromicina con Symtuza.  En pacientes con insuficiencia renal, se debe consultar la dosis recomendada en la ficha técnica de claritromicina.
<b>ANTICOAGULANTE/INHIBIDOR DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA</b>		
Apixabán Rivaroxabán	Basándose en consideraciones teóricas, la administración conjunta de Symtuza con estos anticoagulantes puede incrementar las concentraciones del anticoagulante. (inhibición de CYP3A y/o glucoproteína-P)	No se recomienda la administración conjunta de Symtuza con un anticoagulante oral directo (ACOD) que es metabolizado por CYP3A4 y transportado por gp-P, ya que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia.
Dabigatrán etexilato Edoxabán	dabigatrán etexilato (150 mg): <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg dosis única:</u> dabigatrán AUC ↑ 164% dabigatrán C <sub>max</sub> ↑ 164%  <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día:</u> dabigatrán AUC ↑ 88% dabigatrán C <sub>max</sub> ↑ 99%	Se requiere monitorización clínica y reducción de la dosis cuando se administra junto con Symtuza un ACOD transportado por la gp-P pero no metabolizado por el CYP3A4, incluido dabigatrán etexilato y edoxabán.
Ticagrelor	Basándose en consideraciones teóricas, la administración conjunta de DRV/COBI con ticagrelor puede incrementar las concentraciones de ticagrelor. (inhibición de CYP3A y/o glucoproteína-P).	La administración concomitante de Symtuza con ticagrelor está contraindicada (ver sección 4.3).
Clopidogrel	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que la administración conjunta de Symtuza con clopidogrel disminuya las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de clopidogrel, lo cual puede reducir la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.	No se recomienda la administración conjunta de Symtuza con clopidogrel. Se recomienda el uso de otros antiagregantes plaquetarios no afectados por la inhibición o inducción del CYP (p. ej., prasugrel) (ver sección 4.3).
Warfarina	Basándose en consideraciones teóricas, DRV/COBI puede alterar las concentraciones plasmáticas de warfarina.	Se recomienda vigilar el cociente internacional normalizado (INR) cuando se administre warfarina conjuntamente con Symtuza.

<b>ANTIÉPILÉPTICOS</b>		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína  Oxcarbazepina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que estos antiepilepticos reduzcan las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat y/o tenofovir alafenamida. (inducción de CYP3A y/o gp-P)	La administración conjunta de Symtuza y estos antiepilepticos está contraindicada (ver sección 4.3).  No se recomienda la administración conjunta de Symtuza y oxcarbazepina. Se deberán considerar otros antiepilepticos.
Clonazepam	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que Symtuza aumente las concentraciones de clonazepam (inhibición de CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre Symtuza junto con clonazepam.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Medicamentos a base de plantas Hierba de San Juan o Hipérico	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que la Hierba de San Juan o Hipérico disminuya las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat y/o tenofovir alafenamida. (inducción de CYP3A y/o gp-P)	La administración conjunta de Hierba de San Juan o Hipérico y Symtuza está contraindicada (ver sección 4.3).
Paroxetina Sertralina           Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A) No obstante, datos previos de darunavir potenciado con ritonavir mostraron una disminución de las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos (mecanismo desconocido); este último efecto puede ser específico de ritonavir.  Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)	Si se van a utilizar estos antidepresivos con Symtuza, se recomienda vigilancia clínica y puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidepresivo.
<b>ANTIDIABÉTICOS</b>		
Metformina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de metformina. (inhibición de MATE1)	Se recomienda una vigilancia clínica estrecha y el ajuste de la dosis de metformina en los pacientes que estén tomando Symtuza.
<b>ANTIEMÉTICOS</b>		
Domperidona	No estudiado.	La administración conjunta de domperidona con Symtuza está contraindicada.

<b>ANTIFÚNGICOS</b>		
<p>Clotrimazol Fluconazol Itraconazol</p> <p>Isavuconazol Posaconazol</p> <p>Voriconazol</p>	<p>Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos antifúngicos, y a su vez, las concentraciones plasmáticas de darunavir, cobicistat y/o tenofovir alafenamida pueden incrementarse con los antifúngicos. (inhibición de CYP3A y/o gp-P)</p> <p>Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir cuando se administra conjuntamente con DRV/COBI.</p>	<p>Se recomienda precaución y vigilancia clínica. En caso de que sea necesaria su administración conjunta, la dosis diaria de itraconazol no deberá superar 200 mg.</p> <p>Voriconazol no se debe combinar con Symtuza salvo que la evaluación de la relación entre beneficio y riesgo justifique el uso de voriconazol.</p>
<b>MEDICAMENTOS ANTIGOTOSOS</b>		
<p>Colchicina</p>	<p>Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de colchicina. (inhibición de CYP3A y/o glucoproteína-P)</p>	<p>Se recomienda reducir la dosis de colchicina o interrumpir el tratamiento con colchicina en los pacientes con una función renal o hepática normal si se precisa tratamiento con Symtuza. La combinación de colchicina y Symtuza está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.3).</p>
<b>ANTIPALÚDICOS</b>		
<p>Artemeter/Lumefantrina</p>	<p>Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de lumefantrina. (inhibición de CYP3A)</p>	<p>Symtuza y artemeter/lumefantrina se pueden usar sin ajustes de dosis; sin embargo, la combinación se debe utilizar con precaución, ya que aumenta la exposición a lumefantrina.</p>
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
<p>Rifampicina</p>	<p>Basándose en consideraciones teóricas, se espera que rifampicina reduzca las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat y/o tenofovir alafenamida. (inducción de CYP3A y/o gp-P)</p>	<p>La combinación de rifampicina y Symtuza está contraindicada (ver sección 4.3).</p>

<p>Rifabutina Rifapentina</p>	<p>Basándose en consideraciones teóricas, se espera que estos antimicobacterianos reduzcan las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat y/o tenofovir alafenamida. (inducción de CYP3A y/o gp-P)</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de Symtuza con rifabutina y rifapentina. Si la combinación es necesaria, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg 3 veces a la semana en días fijos (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). Es preciso aumentar la vigilancia por si aparecen reacciones adversas asociadas a rifabutina, como neutropenia y uveítis, debido al aumento esperado de la exposición a rifabutina. No se ha estudiado una reducción mayor de la dosis de rifabutina. Se debe tener en cuenta que la administración de dos dosis semanales de 150 mg puede no proporcionar una exposición óptima a rifabutina, con el consiguiente riesgo de resistencia a rifamicina y fracaso del tratamiento. Han de tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el tratamiento adecuado de la tuberculosis en los pacientes infectados por el VIH.</p> <p>Esta recomendación es diferente con darunavir potenciado con ritonavir. Consulte más detalles en la ficha técnica de darunavir.</p>
<p><b>ANTINEOPLÁSICOS</b></p>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everólimus Irinotecán</p>	<p>Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos antineoplásicos. (inhibición de CYP3A)</p>	<p>Las concentraciones de estos medicamentos pueden incrementarse cuando se administran conjuntamente con Symtuza, con lo que podrían aumentar los acontecimientos adversos generalmente asociados a estos medicamentos. Se recomienda precaución cuando se combine uno de estos antineoplásicos con Symtuza.</p> <p>No se recomienda el uso concomitante de everólimus o irinotecán y Symtuza.</p>

<b>ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS</b>		
Perfenazina Risperidona Tioridazina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos neurolépticos. (inhibición de CYP3A, CYP2D6 y/o gp-P)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre Symtuza conjuntamente con perfenazina, risperidona o tioridazina. Se considerará la reducción de la dosis de estos neurolépticos cuando se administren conjuntamente con Symtuza.  La combinación de lurasidona, pimozida, quetiapina o sertindol y Symtuza está contraindicada (ver sección 4.3).
Lurasidona Pimozida Quetiapina Sertindol		
<b>β-BLOQUEANTES</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos betabloqueantes. (inhibición de CYP2D6)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre Symtuza conjuntamente con betabloqueantes y se debe considerar una disminución de la dosis del betabloqueante.
<b>ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DEL CALCIO</b>		
Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos antagonistas del calcio. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administren estos medicamentos conjuntamente con Symtuza.
<b>CORTICOSTEROIDES</b>		
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluyendo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos corticosteroides. (inhibición de CYP3A)	El uso concomitante de Symtuza y corticosteroides (todas las vías de administración) que se metabolizan por CYP3A puede aumentar el riesgo de aparición de efectos sistémicos de los corticosteroides, como síndrome de Cushing e inhibición de la función suprarrenal.  No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides.  Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona de forma particular para un uso a largo plazo.

Dexametasona (sistémica)	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que la dexametasona (sistémica) reduzca las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat. (inducción de CYP3A)	La dexametasona sistémica se debe utilizar con precaución cuando se administre en combinación con Symtuza.
<b>ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA</b>		
Bosentán	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que bosentán reduzca las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat. (inducción de CYP3A) Se espera que Symtuza aumente las concentraciones plasmáticas del bosentán. (inhibición de CYP3A)	No se recomienda la administración conjunta de Symtuza y bosentán.
<b>DERIVADOS ERGOTAMÍNICOS</b>		
p. ej. Dihidroergotamina Ergometrina Ergotamina Metilergonovina	Basándose en consideraciones teóricas, DRV/COBI puede aumentar la exposición a los derivados ergotamínicos.	La administración conjunta de Symtuza y derivados ergotamínicos está contraindicada (ver sección 4.3).
<b>ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)</b>		
<b><i>Inhibidores de NS3-4A</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	Basándose en consideraciones teóricas, Symtuza puede aumentar la exposición a grazoprevir. (inhibición de OATP1B y CYP3A)	El uso concomitante de Symtuza y elbasvir/grazoprevir está contraindicado (ver sección 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Basándose en consideraciones teóricas DRV/COBI puede aumentar la exposición a glecaprevir y pibrentasvir. (inhibición de gp-P, BCRP y/o OATP1B1/3).	No se recomienda la administración conjunta de Symtuza con glecaprevir/pibrentasvir.
Daclatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Basándose en consideraciones teóricas, no se esperan interacciones de importancia clínica.	Se puede utilizar Symtuza junto con sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir o daclatasvir sin ajustes de dosis.
<b>Plantas medicinales</b>		
Hierba de San Juan o Hipérico ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Basándose en consideraciones teóricas, la Hierba de San Juan o Hipérico puede reducir de forma considerable la exposición a DRV/COBI (inducción de CYP3A4) y TAF. (inducción de gp-P)	El uso concomitante de Symtuza con estos medicamentos está contraindicado (ver sección 4.3).

<b>INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA</b>		
<p>Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina</p> <p>Lovastatina Simvastatina</p>	<p>Atorvastatina (10 mg una vez al día): AUC de atorvastatina ↑ 290% C<sub>max</sub> de atorvastatina ↑ 319% C<sub>min</sub> de atorvastatina ND</p> <p>Rosuvastatina (10 mg una vez al día): AUC de rosuvastatina ↑ 93% C<sub>max</sub> de rosuvastatina ↑ 277% C<sub>min</sub> de rosuvastatina ND</p> <p>Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, lovastatina y simvastatina. (inhibición y/o transporte de CYP3A)</p>	<p>El uso concomitante de un inhibidor de la HMG CoA reductasa y Symtuza puede aumentar las concentraciones plasmáticas del hipolipemiante, lo que puede causar reacciones adversas como miopatía. Cuando se desee administrar inhibidores de la HMG CoA reductasa simultáneamente con Symtuza, se recomienda empezar con la dosis más baja y aumentarla progresivamente hasta conseguir el efecto clínico deseado, sin dejar de vigilar la seguridad.</p> <p>El uso concomitante de Symtuza con lovastatina y simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3).</p>
<b>OTROS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LÍPIDOS</b>		
Lomitapida	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que Symtuza aumente la exposición de lomitapida cuando se administran conjuntamente. (inhibición de CYP3A)	La administración conjunta está contraindicada (ver sección 4.3)
<b>ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR-H<sub>2</sub></b>		
Cimetidina Famotidina Nizatidina Ranitidina	Basándose en consideraciones teóricas, no se espera una interacción mecanística.	Symtuza se puede administrar conjuntamente con antagonistas del receptor-H <sub>2</sub> sin ajustes de dosis.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos inmunosupresores. (inhibición de CYP3A) Se espera que la administración conjunta de ciclosporina incremente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. (inhibición de gp-P)	En caso de administración conjunta con Symtuza, se deberá realizar un control de la concentración del inmunosupresor.
Everólimus		No se recomienda el uso concomitante de everólimus y Symtuza.
<b>AGONISTAS BETA INHALADOS</b>		
Salmeterol	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de salmeterol. (inhibición de CYP3A)	No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y Symtuza. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados a salmeterol, como prolongación del intervalo QT, palpitations y taquicardia sinusal.

<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS/TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS</b>		
Buprenorfina/naloxona	Basándose en consideraciones teóricas, DRV/COBI puede aumentar las concentraciones plasmáticas de buprenorfina y/o norbuprenorfina.	Puede no ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina cuando se administra simultáneamente con Symtuza, pero se recomienda una vigilancia clínica estrecha del paciente por si presentara signos de toxicidad a los opiáceos.
Metadona	Basándose en consideraciones teóricas, DRV/COBI puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona.  Con darunavir potenciado con ritonavir se ha observado una pequeña reducción de las concentraciones plasmáticas de metadona. Consulte más detalles en la ficha técnica de darunavir.	No se espera que haya que ajustar la dosis de metadona cuando se inicie su administración conjunta con Symtuza. Se recomienda vigilancia clínica, ya que es posible que tenga que ajustarse el tratamiento de mantenimiento en algunos pacientes.
Fentanilo Oxicodona Tramadol	Basándose en consideraciones teóricas, DRV/COBI puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos analgésicos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre Symtuza conjuntamente con estos analgésicos.
<b>ANTICONCEPTIVOS BASADOS EN ESTRÓGENOS</b>		
Drospirenona Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg una vez al día)	AUC de drospirenona ↑ 58% C <sub>max</sub> de drospirenona ↑ 15% C <sub>min</sub> de drospirenona ND	Se recomiendan medidas anticonceptivas alternativas o adicionales cuando se administren anticonceptivos basados en estrógenos al mismo tiempo que Symtuza. Las pacientes que utilicen estrógenos como terapia hormonal sustitutiva deberán ser objeto de vigilancia clínica por si presentan signos de deficiencia estrogénica. Cuando se administre Symtuza conjuntamente con un producto que contenga drospirenona, se recomienda vigilancia clínica por si aparece hiperpotasemia.
Etinilestradiol	AUC de etinilestradiol ↓ 30% C <sub>max</sub> de etinilestradiol ↓ 14% C <sub>min</sub> de etinilestradiol ND	
Noretindrona	Basándose en consideraciones teóricas, DRV/COBI puede alterar las concentraciones plasmáticas de noretindrona.	
<b>ANTAGONISTAS OPIOIDES</b>		
Naloxegol	No estudiado.	La administración conjunta de Symtuza y naloxegol está contraindicada.





embarazadas durante el tratamiento con Symtuza se deben cambiar a un tratamiento alternativo (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Lactancia

Emtricitabina se excreta en la leche materna. Se desconoce si darunavir, cobicistat o tenofovir alafenamida se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado que darunavir, cobicistat y tenofovir se excretan en la leche. Los estudios en ratas han demostrado que darunavir se excreta en la leche y que, a concentraciones elevadas (1 000 mg/kg/día), produce toxicidad en la cría.

Teniendo en cuenta las posibles reacciones adversas para el lactante, se debe aconsejar a las mujeres que no den el pecho si están tomando Symtuza.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

#### Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos acerca del efecto de darunavir, cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamida sobre la fertilidad. No se observó ningún efecto en el apareamiento ni la fertilidad de los animales (ver sección 5.3). Basándose en los estudios realizados en animales, no se esperan efectos sobre la reproducción o la fertilidad con Symtuza.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Symtuza sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe informar a los pacientes de que pueden presentar mareos durante el tratamiento con Symtuza (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Symtuza se basa en los datos obtenidos en un ensayo fase 2, comparativo, aleatorizado, doble ciego, GS-US-299-0102 (N = 103 pacientes tratados con darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [D/C/F/TAF]), los datos de 2 ensayos Fase 3, TMC114FD2HTX3001 (AMBER, N= 362 pacientes tratados con D/C/F/TAF) y TMC114IFD3013 (EMERALD, N = 763 pacientes tratados con D/C/F/TAF), y en todos los datos disponibles de ensayos clínicos y poscomercialización de sus componentes. Como Symtuza contiene darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida cabe esperar las reacciones adversas asociadas a cada uno de los componentes individuales.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (> 5%) en pacientes sin tratamiento previo en el estudio Fase 2 (GS-US-299-0102) y el estudio Fase 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001, análisis de la semana 96) fueron diarrea (22,6%), cefalea (13,1%), erupción (12,7%), náuseas (9,7%), cansancio (8,0%) y dolor abdominal (5,8%).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (> 5%) en pacientes con tratamiento previo y virológicamente suprimidos (estudio EMERALD, TMC114IFD3013, análisis de la semana 96) fueron diarrea (10,5%), cefalea (10,4%), artralgia (7,7%), dolor abdominal (7,5%), cansancio (5,9%) y erupción (5,1%).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia en la Tabla 2. Las categorías de frecuencia se definen de la manera siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b> <b>Categoría de frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
frecuente	anemia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
frecuente	hipersensibilidad (al medicamento)
poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
frecuente	diabetes mellitus, anorexia, hipercolesterolemia, aumento de lipoproteína de baja densidad, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia
poco frecuente	hiperglucemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
frecuente	sueños anormales
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
muy frecuente	cefalea
frecuente	mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
muy frecuente	diarrea
frecuente	vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia
poco frecuente	pancreatitis aguda, aumento de las enzimas pancreáticas
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
frecuente	aumento de las enzimas hepáticas
poco frecuente	hepatitis aguda <sup>a</sup> , hepatitis citolítica <sup>a</sup>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
muy frecuente	erupción (incluyendo erupción macular, maculopapular, papular, eritematosa, prurítica, erupción generalizada y dermatitis alérgica)
frecuente	prurito, urticaria
poco frecuente	angioedema
rara	reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos <sup>a</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>a</sup>
frecuencia no conocida	necrólisis epidérmica tóxica <sup>a</sup> , pustulosis exantemática generalizada aguda <sup>a</sup>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
frecuente	artralgia, mialgia
poco frecuente	osteonecrosis
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
rara	nefropatía por depósito de cristales <sup>a§</sup>

<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
poco frecuente	ginecomastia <sup>a</sup>
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
frecuente	astenia, cansancio
<i>Exploraciones complementarias</i>	
frecuente	aumento de la creatinina en sangre

<sup>a</sup> Otras reacciones adversas observadas únicamente en otros ensayos con darunavir/ritonavir o durante la experiencia poscomercialización

<sup>§</sup> Reacción adversa identificada durante la comercialización. Conforme a las directrices relativas al resumen de las características del producto (Revisión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de esta reacción adversa durante la comercialización se determinó utilizando la “Regla del 3”.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Erupción*

La erupción es una reacción adversa frecuente en los pacientes tratados con darunavir. La erupción fue mayoritariamente de intensidad leve o moderada, y con frecuencia ocurrió en las cuatro primeras semanas de tratamiento y remitió al continuar con el tratamiento (ver sección 4.4). En los ensayos Fase 2/3 en pacientes sin tratamiento previo, el 12,7% (59/465) de los pacientes tratados con Symtuza presentaron erupción (la mayoría de ellos de grado 1), el 1,5% (7/465) de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a erupción y, entre estos, un paciente suspendió el tratamiento debido a erupción e hipersensibilidad. En el ensayo Fase 3 en pacientes con tratamiento previo virológicamente suprimidos (estudio EMERALD, TMC114IFD3013), el 5,1% (39/763) de los pacientes tratados con Symtuza presentaron erupción (la mayoría de ellos de grado 1), y ninguno interrumpió el tratamiento debido a erupción.

#### *Parámetros metabólicos*

El peso y las concentraciones sanguíneas de lípidos y glucosa pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

En el ensayo fase 3 de Symtuza realizado en pacientes sin tratamiento previo, se observaron aumentos de los parámetros de lípidos en ayunas, en concreto, colesterol total, colesterol directo de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos, entre el momento basal y las semanas 48 y 96 (ver Tabla 3). Las medianas de los aumentos con respecto al valor basal fueron mayores en el grupo de D/C/F/TAF que en el grupo de DRV/cobicistat (COBI)+F/tenofovir disoproxilo fumarato (TDF) en la semana 48.

**Tabla 3**

Parámetros lipídicos	Mediana basal	Mediana del aumento con respecto al valor basal en la:		
		Semana 48 D/C/F/TAF	Semana 48 D/C + F/TDF	Semana 96* D/C/F/TAF
Colesterol total (mmol/l)	4,22	0,74	0,27	0,88
Colesterol LDL (mmol/l)	2,49	0,45	0,13	0,56
Colesterol HDL (mmol/l)	1,08	0,12	0,04	0,13
Triglicéridos (mmol/l)	1,09	0,28	0,16	0,33

p < 0,001 en los 4 parámetros lipídicos al comparar D/C/F/TAF frente a D/C + F/TDF en la semana 48.

\* No se dispone de datos del comparador después de la semana 48

#### *Alteraciones musculoesqueléticas*

Con el uso de inhibidores de la proteasa del VIH, sobre todo en combinación con ITIAN, se han descrito elevaciones de la creatina fosfoquinasa (CPK), mialgias, miositis y, en raras ocasiones, rabdomiólisis.

#### *Osteonecrosis*

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente conocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada a un TARC. Se desconoce su frecuencia (ver sección 4.4).

### *Síndrome inflamatorio de reactivación inmune*

En pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el TARC, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

### *Hemorragias en pacientes hemofílicos*

Se han notificado casos de aumento de las hemorragias espontáneas en pacientes hemofílicos tratados con los antirretrovirales inhibidores de la proteasa (ver sección 4.4).

### *Disminución del aclaramiento estimado de creatinina*

Cobicistat aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar a la función glomerular renal, lo que se determinó, por ejemplo, empleando la Cistatina C (Cyst C) como marcador de filtración.

En el ensayo Fase 3 de Symtuza en pacientes sin tratamiento previo, se produjeron aumentos de creatinina en suero y disminuciones de eGFR<sub>CG</sub> en la primera evaluación durante el tratamiento (semana 2) y se mantuvieron estables durante 96 semanas. En la semana 48, las variaciones con respecto al valor basal fueron menores con D/C/F/TAF que con D/C+F/TDF. La mediana de la variación de eGFR<sub>CG</sub> fue de -5,5 ml/min con D/C/F/TAF y de -12,0 ml/min con D/C+F/TDF ( $p < 0,001$ ). Cuando se utilizó la Cistatina C como marcador de la filtración, las medianas de las variaciones de la filtración glomerular estimada calculada con la fórmula CKD-EPI (FGe<sub>CKD-EPI CistC</sub>) fueron, respectivamente, de 4,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y 1,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). En la semana 96, la mediana de la variación de eGFR<sub>CG</sub> fue de -5,2 ml/min con D/C/F/TAF. Cuando se utilizó la Cistatina C como marcador de la filtración, la mediana de la variación de la tasa de filtración glomerular estimada calculada con la fórmula CKD-EPI (FGe<sub>CKD-EPI CistC</sub>) (N = 22) fue de +4,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con D/C/F/TAF.

### Población pediátrica

No se ha investigado la seguridad de Symtuza en pacientes pediátricos. No obstante, la seguridad de los componentes de Symtuza se evaluó durante el ensayo clínico TMC114-C230 (N = 12) realizado con darunavir y ritonavir y en el estudio GS-US-292-0106 (N = 50) con una combinación de dosis fijas de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Los datos de estos estudios mostraron que el perfil de seguridad global de los componentes de Symtuza en pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años y con un peso mínimo de 40 kg era similar al observado en la población adulta (ver sección 5.1).

### Otras poblaciones especiales

#### *Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C*

Se dispone de información limitada sobre el uso de los componentes de Symtuza en pacientes coinfectados por los virus de la hepatitis B y/o C.

De los 1 968 pacientes previamente tratados que recibieron darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir 600/100 mg dos veces al día, 236 estaban coinfectados por la hepatitis B o C. Los pacientes coinfectados tuvieron más probabilidades de presentar elevaciones de las transaminasas hepáticas en el momento basal o durante el tratamiento que aquellos sin hepatitis viral crónica. La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat en un comprimido de combinación de dosis fijas se evaluó aproximadamente en 70 pacientes coinfectados por el VIH/VHB que estaban recibiendo tratamiento para el VIH en un ensayo clínico abierto (GS-US-292-1249). Basándose en esta experiencia limitada, el perfil de seguridad de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por el VIH/VHB parece ser similar al observado en los pacientes con mono infección por el VIH-1 (ver sección 4.4).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9 Sobredosis**

La experiencia en relación con la sobredosis aguda de Symtuza en el ser humano es limitada. En caso de sobredosis, se deberá vigilar al paciente por si presenta signos de toxicidad (ver sección 4.8).

No hay ningún antídoto específico para la sobredosis de Symtuza. El tratamiento de la sobredosis de Symtuza consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la vigilancia de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente.

Tanto darunavir como cobicistat presentan una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que se eliminen en cantidades significativas mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Emtricitabina se puede eliminar mediante hemodiálisis, de forma que se elimina aproximadamente el 30 % de la dosis de emtricitabina durante un periodo de diálisis de 3 horas empezando 1,5 horas después de su administración. Tenofovir se elimina de forma eficaz mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción del 54 % aproximadamente. No se sabe si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar mediante diálisis peritoneal.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, antivirales para el tratamiento de la infección por el VIH, combinaciones, código ATC: J05AR22

##### Mecanismo de acción

Darunavir es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1 ( $K_D$  de  $4,5 \times 10^{-12}$  M). Inhibe de manera selectiva la escisión de las poliproteínas Gag-Pol codificadas por el VIH en células infectadas por el virus, con lo que impide la formación de partículas virales infecciosas maduras.

Cobicistat es un inhibidor basado en el mecanismo de la subfamilia CYP3A del citocromo P450. La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A por acción de cobicistat potencia la exposición sistémica de los sustratos de CYP3A, como darunavir, cuya biodisponibilidad es limitada y su semivida se acorta debido al metabolismo dependiente de CYP3A.

Emtricitabina es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa (ITIAN) y un análogo nucleosídico de la 2'-deoxicidina. Emtricitabina es fosforilada por las enzimas celulares, formando trifosfato de emtricitabina. El trifosfato de emtricitabina inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la transcriptasa inversa (TI) del VIH, lo que provoca la terminación de las cadenas de ADN.

Tenofovir alafenamida es un inhibidor nucleotídico de la transcriptasa inversa (ITIANt) y un profármaco fosfonoamidato de tenofovir (análogo de la 2'-desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida es permeable en las células y, debido al aumento de la estabilidad plasmática y de la activación intracelular mediante hidrólisis por la catepsina A, este fármaco es más eficiente que tenofovir disoproxil en cuanto a la concentración de tenofovir en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) (incluidos linfocitos y otras células diana del VIH) y macrófagos. Una vez dentro de la célula, tenofovir es fosforilado formando el metabolito con actividad farmacológica tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH al incorporarse en el ADN viral por la TI del VIH, lo que provoca la terminación de las cadenas de ADN.

### Actividad antiviral *in vitro*

Darunavir, emtricitabina y tenofovir alafenamida demostraron efectos antivirales aditivos o sinérgicos en estudios de combinación de dos fármacos en cultivos celulares.

Darunavir es activo frente a cepas de laboratorio y cepas clínicas aisladas del VIH-1 y frente a cepas de laboratorio del VIH-2 en líneas de linfocitos T con infección aguda, CMSP humanas y macrófagos/monocitos humanos, con una mediana de valores  $CE_{50}$  que varía entre 1,2 y 8,5 nM (de 0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir presenta actividad antiviral *in vitro* frente a una amplia gama de cepas primarias aisladas de los grupos M (A, B, C, D, E, F, G) y O del VIH-1, con valores  $CE_{50}$  que varían entre < 0,1 y 4,3 nM. Estos valores de  $CE_{50}$  son muy inferiores a los límites de concentración tóxica celular del 50 %, comprendidos en el rango de 87  $\mu$ M a > 100  $\mu$ M.

Cobicistat no posee actividad antiviral detectable frente al VIH-1 ni antagoniza el efecto antiviral de darunavir, emtricitabina o tenofovir.

La actividad antiviral de emtricitabina frente a cepas clínicas y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, la línea celular MAGI CCR5 y CMSP. Los valores de  $CE_{50}$  de emtricitabina estuvieron comprendidos entre 0,0013 y 0,64  $\mu$ M. Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los subtipos A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (valores de  $CE_{50}$  comprendidos entre 0,007 y 0,075  $\mu$ M) y demostró actividad específica de las cepas frente al VIH-2 (valores de  $CE_{50}$  comprendidos entre 0,007 y 1,5  $\mu$ M).

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida frente a cepas clínicas y de laboratorio del subtipo B del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, CMSP, monocitos/macrófagos primarios y linfocitos T CD4+. Los valores de  $CE_{50}$  de tenofovir alafenamida estuvieron comprendidos entre 2,0 y 14,7  $\mu$ M. Tenofovir alafenamida mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N y O), incluidos los subtipos A, B, C, D, E, F y G (valores de  $CE_{50}$  comprendidos entre 0,10 y 12,0 nM) y demostró actividad específica de las cepas frente al VIH-2 (valores de  $CE_{50}$  comprendidos entre 0,91 y 2,63 nM).

### Resistencia

La selección *in vitro* de virus resistentes a darunavir a partir del VIH-1 natural fue muy larga (> 3 años). Los virus seleccionados no crecieron en presencia de concentraciones de darunavir superiores a 400 nM. Los virus seleccionados en estas condiciones y que mostraban una menor sensibilidad a darunavir (intervalo: 23-50 veces) albergaban entre 2 y 4 sustituciones de aminoácidos en el gen de la proteasa. La menor sensibilidad a darunavir de los virus que aparecieron en el experimento de selección no pudo explicarse por la presencia de estas mutaciones en la proteasa.

Las mutaciones de resistencia a darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V y L89V) en la proteasa del VIH-1 se identificaron *in vivo* a partir de los datos de ensayos clínicos en pacientes que habían recibido TAR, de los cuales, todos habían recibido inhibidores de la proteasa.

La disminución de la sensibilidad a emtricitabina se asocia a mutaciones M184V/I en la IT del VIH-1.

Las cepas del VIH-1 con una menor sensibilidad a tenofovir alafenamida expresan una mutación K65R en la IT del VIH-1; asimismo, se ha observado una mutación K70E transitoria en la IT del VIH-1. Las cepas del VIH-1 con la mutación K65R tienen una sensibilidad ligeramente reducida a abacavir, emtricitabina, tenofovir y lamivudina.

### *Aparición de resistencia en pacientes infectados por el VIH-1, sin tratamiento previo y virológicamente suprimidos*

Durante 96 semanas de tratamiento en los estudios Fase 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) en pacientes sin tratamiento previo (*naïve*) y TMC114IFD3013 (EMERALD) en pacientes tratados previamente y virológicamente suprimidos, se realizaron análisis de resistencia en muestras de pacientes que presentaron fracaso virológico según lo definido en el protocolo (FVDP) y que tenían un ARN del VIH-1  $\geq 400$  copias/ml en el momento del fracaso o en momentos posteriores. En la Tabla 4

se muestra la aparición de resistencia en los grupos de Symtuza. No se observaron mutaciones asociadas a resistencia a DRV, primaria a IP o TDF/TAF.

**Tabla 4: Aparición de resistencia en los estudios AMBER y EMERALD (semana 96)**

Estudio	Grupo de tratamiento	Pacientes, n	Pacientes con FVDP, n (%)	Pacientes con FVDP en los que se evaluó la resistencia, n (%)	Pacientes con $\geq 1$ MAR emergente, n (%)		
					Proteasa Primaria a IP/DRV	Transcriptasa inversa TDF/TAF	FTC
TMC114FD2HTX3001	Symtuza	362	15 (4,1)	9 (2,5)	0	0	1 (M184I/V) <sup>a</sup>
TMC114IFD3013	Symtuza	763	24 (3,1)	4 (0,5)	0	0	0
<b>Total Fase 3</b>	<b>Symtuza</b>	<b>1 125</b>	<b>39 (3,5)</b>	<b>13 (1,2)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,1)</b>

<sup>a</sup> En la semana 36 se observó la mutación M184M/I/V, que confería resistencia a FTC. Este paciente tenía una mutación K103N en el momento de la selección, lo que indica resistencia transmitida a los ITINAN.

DRV = darunavir; FTC = emtricitabina; FVDP = fracaso virológico definido por el protocolo; IP = inhibidor de la proteasa; MAR = mutación asociada a resistencia; TDF = tenofovir disoproxilo fumarato; TAF = tenofovir alafenamida

#### *Resistencia cruzada en pacientes infectados por el VIH-1, sin tratamiento previo y con supresión virológica*

El virus resistente a emtricitabina con la mutación M184M/I/V tenía resistencia cruzada a lamivudina, pero conservaba la sensibilidad a abacavir, estavudina, tenofovir y zidovudina.

#### Datos clínicos

##### *Pacientes con VIH-1 sin tratamiento previo*

En el ensayo doble ciego fase 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER), los pacientes que no habían recibido tratamiento previamente se aleatorizaron para recibir Symtuza (N = 362) o una combinación a dosis fijas de darunavir y cobicistat y una combinación a dosis fijas de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (F/TDF) (N = 363) una vez al día. La respuesta virológica se definió como  $< 50$  copias/ml utilizando el método snapshot (ver Tabla 5).

Los 725 pacientes tenían una mediana de edad de 34 años (intervalo 18-71), el 88,3 % eran varones, el 83,2 % blancos, el 11,1 % negros y el 1,5 % asiáticos. El valor basal medio de ARN del VIH-1 en plasma y la mediana del recuento basal de linfocitos CD4+ fueron de 4,48 log<sub>10</sub> copias/ml (DE = 0,61) y de 453 x 10<sup>6</sup> células/l (intervalo de 38 – 1 456 x 10<sup>6</sup> células/l), respectivamente.

**Tabla 5: Resultados virológicos en las semanas 48 y 96 de AMBER (algoritmo snapshot de la FDA)**

	Semana 48		Semana 96*
	Symtuza N = 362	DRV/COBI +F/TDF N = 363	Symtuza N = 362
<b>Respuesta virológica, %</b>			
<b>ARN del VIH-1 <math>&lt; 50</math> copias/ml</b>	91,4%	88,4%	85,1%
Diferencia entre los tratamientos <sup>a</sup>	2,7 (IC del 95%: -1,6; 7,1)		-
<b>Fracaso virológico<sup>b</sup></b>	4,4%	3,3%	5,5%
ARN del VIH-1 $\geq 50$ copias/ml	2,5%	2,5%	1,7%
Fracaso virológico que motivó la suspensión	0,3%	0	1,4% <sup>d</sup>
Suspendieron el fármaco del estudio por otros motivos y último valor disponible de ARN del VIH-1 $\geq 50$ copias/ml	1,7%	0,8%	2,5%
<b>Sin datos virológicos<sup>c</sup></b>	4,1%	8,3%	9,4%
Motivos			
Se retiraron del ensayo por acontecimientos adversos o muerte	2,2%	4,4%	2,2%
Suspendieron el fármaco del estudio por otros motivos y último valor disponible de ARN del VIH-1 $< 50$ copias/ml	1,1%	2,5%	5,8%

Datos omitidos durante el intervalo, pero "sujeto en el estudio"	0,8%	1,4%	1,4%
<b>Respuesta virológica (ARN del VIH-1 &lt;50 copias/ml; análisis snapshot) por subgrupos, n/N (%)</b>			
<b>Edad</b>			
< 50 años	299/326 (91,7%)	293/331 (88,5%)	276/326 (84,7%)
≥ 50 años	32/36 (88,9%)	28/32 (87,5%)	32/36 (88,9%)
<b>Sexo</b>			
Varón	292/318 (91,8%)	289/322 (89,8%)	270/318 (84,9%)
Mujer	39/44 (88,6%)	32/41 (78,0%)	38/44 (86,4%)
<b>Raza</b>			
Negra	34/40 (85,0%)	34/40 (85,0%)	28/40 (70,0%)
No negra	281/305 (92,1%)	275/309 (89,0%)	266/305 (87,2%)
<b>Carga viral basal</b>			
≤ 100 000 copias/ml	278/303 (91,7%)	265/293 (90,4%)	260/303 (85,8%)
> 100 000 copias/ml	53/59 (89,8%)	56/70 (80,0%)	48/59 (81,4%)
<b>Recuento basal de linfocitos CD4+</b>			
< 200 células/mm <sup>3</sup>	16/22 (72,7%)	25/29 (86,2%)	16/22 (72,7%)
≥ 200 células/mm <sup>3</sup>	315/340 (92,6%)	296/334 (88,6%)	292/340 (85,9%)
<b>Variación media del recuento de linfocitos CD4+ respecto al valor basal</b>	188,7	173,8	228,8

<sup>a</sup> Basado en una prueba de MH ajustada por estratos, en la que los factores de estratificación son la concentración de ARN del VIH-1 ( $\leq 100\ 000$  o  $> 100\ 000$  copias/ml) y el recuento de linfocitos CD4+ ( $< 200$  o  $\geq 200$  células/ $\mu$ l).

<sup>b</sup> Incluye sujetos con un ARN del VIH-1  $\geq 50$  copias/ml en el margen para la semana 48/96, sujetos que interrumpieron prematuramente el tratamiento por falta o pérdida de eficacia según la evaluación del investigador, y sujetos que interrumpieron el tratamiento por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o falta o pérdida de eficacia y que en el momento de la interrupción tenían un ARN del VIH-1  $\geq 50$  copias/ml.

<sup>c</sup> Margen para la semana 48: Día 295 – Día 378; margen para la semana 96: Día 631 – Día 714

<sup>d</sup> Cinco sujetos fueron retirados del estudio por motivos relacionados con la eficacia según la evaluación del investigador (decisión del médico), en tres de los cuales el último valor de ARN del VIH-1 durante el tratamiento fue  $< 50$  copias/ml.

\* No se dispone de datos del comparador después de la semana 48

### Cambios en las mediciones de la densidad mineral ósea

En el estudio Fase 3 TMC114FD2HTX3001 realizado en pacientes sin tratamiento previo, Symtuza se asoció con una pequeña o ninguna reducción de la densidad mineral ósea (DMO), en comparación con el grupo DRV/COBI+F/TDF, según lo determinado mediante análisis de absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA) de la cadera (variación porcentual de la media de MC: 0,17% frente al -2,69%,  $p < 0,001$ ) y la columna lumbar (variación porcentual de la media de MC: -0,68% frente al -2,38 %,  $p = 0,004$ ) después de 48 semanas de tratamiento. Después de 96 semanas de tratamiento con Symtuza, la variación porcentual (IC del 95%) de la DMO de la cadera y la columna con respecto al momento basal fue, respectivamente, del -0,26 (-0,96; 0,45) % y el -0,93 (-1,82; -0,05) %.

### Cambios en las mediciones de la función renal

En estudios llevados a cabo en pacientes sin tratamiento previo, Symtuza se asoció con un menor impacto en la tasa de filtración glomerular estimada según el método de Cockcroft-Gault, en comparación con el grupo control (DRV/COBI+F/TDF).

### Pacientes con VIH-1 tratados previamente

En el ensayo fase 3 TMC114IFD3013 (EMERALD) se evaluó la eficacia de Symtuza en pacientes infectados por el VIH-1 virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 menor de 50 copias/ml). Los pacientes presentaban supresión virológica durante al menos 2 meses y no habían presentado más de una vez una elevación de la carga viral por encima de 50 copias/ml de ARN del VIH-1 durante el año previo al reclutamiento. Se permitió participar en el estudio a pacientes con fracaso previo con cualquier régimen ARV distinto de darunavir. Los pacientes no tenían antecedentes de fracaso virológico con regímenes basados en darunavir y, si se disponía de genotipos históricos, debía haber ausencia de mutaciones asociadas a resistencia a darunavir. Los pacientes recibían un régimen ARV estable (durante al menos 6 meses), consistente en un inhibidor de la proteasa potenciado [darunavir una vez al día o atazanavir (ambos potenciados con ritonavir o cobicistat), o lopinavir con ritonavir] en

combinación con emtricitabina y TDF. Los pacientes cambiaron a Symtuza (N = 763) o continuaron con su régimen de tratamiento (N = 378) (aleatorización 2:1).

Los pacientes tenían una mediana de edad de 46 años (intervalo 19-78), el 82% eran varones, el 75,5% blancos, el 20,9% negros y el 2,3% asiáticos. La mediana del recuento basal de linfocitos CD4+ fue de  $628 \times 10^6$  células/mm<sup>3</sup> (intervalo 111-1 921  $\times 10^6$  células/mm<sup>3</sup>). En la Tabla 6 se presentan los resultados virológicos en las semanas 48 y 96 del ensayo EMERALD.

**Tabla 6: Resultados virológicos en las semanas 48 y 96 en el ensayo EMERALD**

	Semana 48		Semana 96*
	Symtuza N = 763	IPp+F/TDF N = 378	Symtuza N = 763
<b>Rebote virológico definido por el protocolo<sup>a</sup> acumulado, %</b>			
Tasa de rebote definida en el protocolo	2,5 %	2,1 %	3,1%
(IC del 95%) <sup>b</sup>	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)	(2,0; 4,6)
Diferencia en las proporciones	0,4 (IC del 95%: -1,5; 2,2)		-
<b>Resultado según el snapshot de la FDA</b>			
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	94,9%	93,7%	90,7%
<b>Fracaso virológico<sup>c</sup></b>	<b>0,8%</b>	<b>0,5%</b>	<b>1,2%</b>
Diferencia entre los tratamientos <sup>d</sup>	0,3 (IC del 95%: -0,7; 1,2)		-
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml	0,5%	0,5%	0,7% <sup>f</sup>
Fracaso virológico que motivó la suspensión	0	0	0
Fracaso virológico - interrumpieron el tratamiento por otro motivo y último valor disponible de ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml	0,3%	0	0,5%
<b>Sin datos virológicos<sup>e</sup></b>	<b>4,3%</b>	<b>5,8%</b>	<b>8,1%</b>
Motivos			
Se retiraron del ensayo por acontecimientos adversos o muerte	1,4%	1,1%	2,4%
Se retiraron del ensayo por otros motivos	2,5%	4,2%	5,0%
Datos omitidos durante el intervalo, pero "sujeto en el estudio"	0,4%	0,5%	0,8%
<b>Rebote virológico definido por el protocolo acumulado por subgrupos, %</b>			
<b>Edad</b>			
< 50 años	13/507 (2,6%)	7/252 (2,8%)	18/507 (3,6%)
≥ 50 años	6/256 (2,3 %)	1/126 (0,8%)	6/256 (2,3%)
<b>Sexo</b>			
Varón	14/623 (2,2%)	7/313 (2,2%)	20/623 (3,2%)
Mujer	5/140 (3,6%)	1/65 (1,5%)	4/140 (2,9%)
<b>Raza</b>			
Negra	6/155 (3,9%)	1/82 (1,2%)	7/155 (4,5%)
No negra	13/597 (2,2%)	7/293 (2,4%)	17/597 (2,8%)
<b>Fracaso previo a ARV</b>			
0	16/647 (2,5%)	8/325 (2,5%)	19/647 (2,9%)
≥1	3/116 (2,6%)	0/53 (0%)	5/116 (4,3%)

<sup>a</sup> 2 valores consecutivos de ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml, o en caso de interrupción o en la Semana 48/96 por cualquier motivo, (un único valor) de ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml a partir del momento basal (incluido)

<sup>b</sup> IC del 95% exacto bilateral de Clopper-Pearson

<sup>c</sup> Incluye sujetos que tenían ≥ 50 copias/ml en el margen para la Semana 48/96; sujetos que interrumpieron prematuramente el tratamiento por falta o pérdida de eficacia según la evaluación del investigador; y sujetos que interrumpieron el tratamiento por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o falta o pérdida de eficacia y que en el momento de la interrupción tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.

<sup>d</sup> Basado en una prueba de MH ajustada por IPp en la selección (ATV con rtv o COBI, DRV con rtv o COBI, LPV con rtv)

<sup>e</sup> Margen para la semana 48: Día 295 – Día 378; margen para la semana 96: Día 631 – Día 714

<sup>f</sup> Se observaron los siguientes valores de carga viral en estos sujetos en la semana 96: 54 copias/ml, 78 copias/ml, 111 copias/ml, 152 copias/ml y 210 copias/ml.

\* No se dispone de datos del comparador después de la semana 48

### Población pediátrica

El uso de Symtuza en pacientes adolescentes de 12 a menos de 18 años, que no habían recibido previamente TAR y con un peso de al menos 40 kg está respaldado por dos ensayos en pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 (TMC114-C230 y GS-US-292-0106). Se pueden consultar más detalles en la ficha técnica de darunavir y de emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Se realizó un ensayo Fase 2 abierto (TMC114-C230) para evaluar la farmacocinética, la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de darunavir con dosis bajas de ritonavir en 12 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a menos de 18 años de edad, que no habían recibido previamente TAR y con un peso de al menos 40 kg. Estos pacientes recibieron darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en combinación con otros antirretrovirales. La respuesta virológica se definió como una disminución de la carga viral de ARN del VIH-1 en plasma de al menos 1,0 log<sub>10</sub> frente al valor basal (ver Tabla 7).

**Tabla 7: Resultados virológicos en la semana 48 en adolescentes sin TAR previo (algoritmo TLOVR)**

TMC114-C230	
Resultados en la Semana 48	Darunavir/ritonavir (N = 12)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml <sup>a</sup>	83,3 % (10)
Mediana de variación del porcentaje de linfocitos CD4+ respecto al valor basal	14
Variación media del recuento de linfocitos CD4+ respecto al valor basal <sup>b</sup>	221
Disminución ≥ 1,0 log <sub>10</sub> de la carga viral plasmática con respecto al valor basal	100 %

<sup>a</sup> Imputaciones según el algoritmo TLOVR.

<sup>b</sup> Los pacientes que no completaron el estudio se imputaron como fracasos: en los pacientes que suspendieron prematuramente el tratamiento se imputa un cambio igual a 0.

En el estudio GS-US-292-0106, se evaluó la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida según un diseño abierto, en el que 50 adolescentes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) administrados junto con elvitegravir y cobicistat en un comprimido con combinación de dosis fijas. Los pacientes tenían una mediana de edad de 15 años (intervalo: 12-17), el 56 % eran mujeres, el 12 % eran asiáticos y el 88 % eran de raza negra. En el momento basal, la mediana del ARN del VIH-1 en plasma era de 4,7 log<sub>10</sub> copias/ml, la mediana del recuento de linfocitos CD4+ era de 456 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 95-1 110) y la mediana del porcentaje de CD4+ era del 23 % (intervalo: 7-45 %). En total, el 22 % tenía una concentración basal de ARN del VIH-1 en plasma > 100 000 copias/ml. A las 48 semanas, el 92 % (46/50) había alcanzado un valor de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml, semejante a las tasas de respuesta observadas en los estudios de adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo. El aumento medio del recuento de linfocitos CD4+ entre el momento basal y la semana 48 fue de 224 células/mm<sup>3</sup>. No se detectó la aparición de resistencia a E/C/F/TAF (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida) durante las 48 semanas.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Symtuza en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por el VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La biodisponibilidad de todos los componentes de Symtuza fue comparable a la observada cuando se administraron conjuntamente darunavir 800 mg, cobicistat 150 mg y emtricitabina/tenofovir alafenamida 200/10 mg como formulaciones separadas; la bioequivalencia se estableció tras la administración de dosis únicas con el estómago lleno a sujetos sanos (N = 96).

### Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de darunavir administrado de forma aislada fue del 37 % aproximadamente y aumentó a cerca del 82 % en presencia de 100 mg de ritonavir dos veces al día. La biodisponibilidad absoluta de la cápsula de 200 mg de emtricitabina fue del 93 %.

Todos los componentes se absorbieron rápidamente tras la administración oral de Symtuza a sujetos sanos. Las concentraciones plasmáticas máximas de darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida se alcanzaron 4,00; 4,00; 2,00 y 1,5 horas después de la administración, respectivamente. La biodisponibilidad de los componentes de Symtuza no se vio afectada cuando se administró por vía oral como un comprimido partido en comparación con la administración de un comprimido ingerido entero.

La exposición a darunavir y cobicistat administrados en forma de Symtuza fue un 30-45 % menor y un 16-29 % menor, respectivamente, en ayunas que con el estómago lleno. En el caso de emtricitabina, la  $C_{max}$  fue 1,26 veces mayor en ayunas, en tanto que el área bajo la curva (AUC) fue similar en ayunas y con el estómago lleno. En cuanto a tenofovir alafenamida, la  $C_{max}$  fue 1,82 veces mayor en ayunas, en tanto que el AUC fue un 20 % menor o semejante en ayunas en comparación con el estómago lleno. Los comprimidos de Symtuza deben tomarse con alimentos. El tipo de alimento no influye en la exposición a Symtuza.

### Distribución

#### *Darunavir*

Darunavir se une a las proteínas del plasma en una proporción aproximada del 95 %. Darunavir se une sobre todo a la glucoproteína ácida  $\alpha_1$  del plasma.

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución de sólo darunavir fue de  $88,1 \pm 59,0$  l (media  $\pm$  DE) y aumentó a  $131 \pm 49,9$  l (media  $\pm$  DE) en presencia de 100 mg de ritonavir dos veces al día.

#### *Cobicistat*

Cobicistat se une en una proporción de entre el 97 y el 98 % a las proteínas de plasma humano y el cociente entre las concentraciones medias en plasma y sangre fue aproximadamente de 2.

#### *Emtricitabina*

La unión *in vitro* de emtricitabina a las proteínas del plasma humano fue  $< 4$  % e independiente de la concentración por encima del intervalo de 0,02-200 mcg/ml. A la concentración plasmática máxima, el cociente entre las concentraciones medias en plasma y sangre fue aproximadamente de 1,0 y el cociente entre las concentraciones medias en semen y plasma, de 4,0.

#### *Tenofovir alafenamida*

La unión *in vitro* de tenofovir a las proteínas de plasma humano es  $< 0,7$  % y es independiente de la concentración por encima del intervalo de 0,01-25 mcg/ml. La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a las proteínas del plasma humano en las muestras obtenidas durante los ensayos clínicos fue del 80 % aproximadamente.

### Biotransformación

#### *Darunavir*

Los experimentos realizados *in vitro* con microsomas hepáticos humanos (MHH) indican que darunavir experimenta fundamentalmente un metabolismo oxidativo. Darunavir es metabolizado ampliamente en el sistema CYP hepático y, de forma casi exclusiva, por la isoenzima CYP3A4. Un ensayo hecho en voluntarios sanos con [ $^{14}$ C]-darunavir demostró que la mayor parte de la radiactividad del plasma medida después de una dosis única de 400/100 mg de darunavir con ritonavir correspondía al principio activo original. En el ser humano, se han identificado al menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir; todos ellos mostraron una actividad al menos 10 veces inferior a la actividad de darunavir contra el VIH de tipo salvaje.

### *Cobicistat*

Cobicistat es metabolizado mediante oxidación mediada por CYP3A (en la mayor parte) y CYP2D6 (en una menor parte) y no experimenta glucuronidación. Tras la administración oral de [<sup>14</sup>C]-cobicistat, el 99 % de la radiactividad circulante en plasma correspondió a cobicistat intacto. Se observan niveles bajos de metabolitos en orina y heces, y no contribuyen a la actividad inhibidora de CYP3A de cobicistat.

### *Emtricitabina*

Los estudios *in vitro* indican que emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas CYP humanas. Tras la administración de [<sup>14</sup>C]-emtricitabina, la dosis de emtricitabina se recuperó por completo en la orina (aproximadamente 86 %) y las heces (aproximadamente 14 %). El 13 % de la dosis se recuperó en la orina en forma de tres supuestos metabolitos. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico para formar los diastereómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9 % de la dosis) y la conjugación con ácido glucurónico para formar el 2'-O-glucurónido (aproximadamente el 4 % de la dosis). No se identificaron otros metabolitos.

### *Tenofovir alafenamida*

El metabolismo es la vía de eliminación principal de tenofovir alafenamida en el ser humano, representando > 80 % de una dosis oral. Los ensayos *in vitro* han mostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las CMSP (como linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos; y por medio de la carboxilesterasa-1, en los hepatocitos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo tenofovir difosfato.

*In vitro*, tenofovir alafenamida no es metabolizado por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6. Tenofovir alafenamida es metabolizado mínimamente por CYP3A4. Cuando se administra conjuntamente con el inductor moderado de CYP3A efavirenz, la exposición a tenofovir alafenamida no resulta afectada significativamente. Tras la administración de tenofovir alafenamida, la radiactividad [<sup>14</sup>C] en plasma mostró un perfil dependiente del tiempo, siendo tenofovir alafenamida la especie más abundante en las primeras horas y el ácido úrico en el periodo restante.

### Eliminación

#### *Darunavir*

Después de una dosis de 400/100 mg de [<sup>14</sup>C]-darunavir con ritonavir, aproximadamente el 79,5 % y el 13,9 % de la cantidad administrada de [<sup>14</sup>C]-darunavir se recuperó en las heces y la orina, respectivamente. Aproximadamente el 41,2 % y el 7,7 % de la dosis recuperada en las heces y en la orina correspondieron, respectivamente, a darunavir intacto.

El aclaramiento intravenoso de darunavir solo (150 mg) y en presencia de dosis bajas (100 mg) de ritonavir fue de 32,8 l/h y 5,9 l/h, respectivamente. La mediana de la semivida terminal plasmática de darunavir tras la administración de Symtuza es de 5,5 horas.

#### *Cobicistat*

Tras la administración oral de [<sup>14</sup>C]-cobicistat, el 86 % y el 8,2 % de la dosis se recuperó en las heces y la orina, respectivamente. La mediana de la semivida terminal plasmática de cobicistat tras la administración de Symtuza es de 3,6 horas.

#### *Emtricitabina*

Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en la orina (aproximadamente 86 %) y en las heces (aproximadamente 14 %). El 13 % de la dosis de emtricitabina se recuperó en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un promedio de 307 ml/min. Después de la administración oral de Symtuza, la mediana de la semivida de eliminación terminal de emtricitabina es de 17,2 horas.

#### *Tenofovir alafenamida*

Tenofovir alafenamida es eliminado fundamentalmente tras ser metabolizado en tenofovir. La mediana de la semivida de eliminación terminal de tenofovir alafenamida fue de 0,3 horas cuando se administró

como Symtuza. Tenofovir se elimina del organismo a través de los riñones mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Tenofovir tiene una mediana de semivida plasmática de 32 horas aproximadamente. La excreción renal de tenofovir alafenamida intacto es una vía secundaria, ya que menos del 1 % de la dosis se elimina por la orina. El metabolito con actividad farmacológica, difosfato de tenofovir, tiene una semivida de 150-180 horas en CMSP.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

No se ha investigado la farmacocinética de Symtuza en pacientes pediátricos. No obstante, se dispone de datos farmacocinéticos para los diferentes componentes de Symtuza que indican que las dosis de 800 mg de darunavir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 10 mg de tenofovir alafenamida producen exposiciones similares en adultos y en adolescentes de 12 años en adelante, con un peso de al menos 40 kg.

#### *Pacientes de edad avanzada*

La información farmacocinética disponible de Symtuza así como de sus componentes individuales en pacientes de edad avanzada es limitada (edad  $\geq$  65 años de edad).

El análisis farmacocinético poblacional en pacientes infectados por el VIH demostró que la farmacocinética de darunavir no difiere considerablemente en el intervalo de edad (de 18 a 75 años) evaluado en pacientes infectados por el VIH (N = 12; edad  $\geq$  65 años) (ver sección 4.4).

No se han identificado diferencias farmacocinéticas de interés clínico debidas a la edad con cobicistat, emtricitabina ni tenofovir alafenamida en el rango de edad  $\leq$  65 años.

#### *Sexo*

El análisis farmacocinético poblacional demostró una exposición a darunavir ligeramente mayor (16,8 %) en las mujeres infectadas por el VIH-1 en comparación con los varones. Esta diferencia no tiene importancia clínica.

No se han identificado diferencias farmacocinéticas de interés clínico debidas al sexo con cobicistat, emtricitabina ni tenofovir alafenamida.

#### *Insuficiencia renal*

Symtuza no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal. Se dispone de datos farmacocinéticos de los componentes (individuales) de Symtuza.

#### Darunavir

Los resultados de un estudio de equilibrio de masas efectuado con [<sup>14</sup>C]-darunavir con ritonavir mostraron que aproximadamente el 7,7 % de la dosis administrada de darunavir se excreta en forma de fármaco intacto por la orina.

Aunque darunavir no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, el análisis farmacocinético poblacional demostró que la farmacocinética de darunavir no resulta afectada de manera significativa en los pacientes infectados por el VIH que presentan una insuficiencia renal moderada (FG<sub>CCG</sub> de 30-60 ml/min, N = 20) (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### Cobicistat

Se realizó un ensayo de la farmacocinética de cobicistat en sujetos sin infección por el VIH-1 con insuficiencia renal grave (FG<sub>CCG</sub> por debajo de 30 ml/min). No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de cobicistat entre los sujetos con insuficiencia renal grave y los sujetos sanos, lo que es congruente con el aclaramiento renal bajo de cobicistat.

#### Emtricitabina

La exposición sistémica media a emtricitabina fue mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave (FG<sub>CCG</sub> < 30 ml/min) (33,7  $\mu$ g•h/ml) que en los sujetos con una función renal normal (11,8  $\mu$ g•h/ml).

### Tenofovir alafenamida

No se observaron diferencias de interés clínico en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia renal grave ( $FG_{eCG} > 15$  pero  $< 30$  ml/min) en los estudios de tenofovir alafenamida. No se dispone de datos farmacocinéticos de tenofovir alafenamida en pacientes con una  $FG_{eCG} < 15$  ml/min.

### Insuficiencia hepática

Symtuza no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática. Se dispone de datos farmacocinéticos de los componentes (individuales) de Symtuza.

### Darunavir

Darunavir se metaboliza y elimina fundamentalmente por el hígado. En un ensayo de dosis múltiples con darunavir/ritonavir (600/100 mg) dos veces al día, se demostró que las concentraciones plasmáticas totales de darunavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh,  $N = 8$ ) y moderada (clase B de Child-Pugh,  $N = 8$ ) eran comparables a las de los sujetos sanos. No obstante, las concentraciones de darunavir libre eran aproximadamente un 55 % (clase A de Child-Pugh) y un 100 % (clase B de Child-Pugh) mayores, respectivamente. Se desconoce la importancia clínica de este aumento. El efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de darunavir no se ha estudiado (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

### Cobicistat

Cobicistat se metaboliza y elimina fundamentalmente por el hígado. Se realizó un ensayo de la farmacocinética de cobicistat en sujetos no infectados por el VIH-1 con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No se observaron diferencias de interés clínico en la farmacocinética de cobicistat entre los sujetos con insuficiencia moderada y los sujetos sanos. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en la farmacocinética de cobicistat.

### Emtricitabina

La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática; no obstante, emtricitabina no es metabolizada de forma significativa por las enzimas hepáticas, por lo que la influencia de la insuficiencia hepática debería ser limitada.

### Tenofovir alafenamida

No se observaron cambios de interés clínico en la farmacocinética de tenofovir en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en la farmacocinética de tenofovir alafenamida.

### Infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

No se han obtenido datos farmacocinéticos suficientes en los ensayos clínicos para determinar el efecto de la infección por el virus de la hepatitis B y/o C en la farmacocinética de darunavir, cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamida (ver las secciones 4.4 y 4.8).

### Embarazo y posparto

El tratamiento con darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día durante el embarazo da como resultado una baja exposición a darunavir (ver Tabla 8). En las mujeres tratadas con darunavir/cobicistat durante el segundo trimestre de embarazo, los valores medios intra-individuales de  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  y  $C_{min}$  de darunavir total fueron un 49%, 56% y 92% más bajos, respectivamente, en comparación con el posparto; durante el tercer trimestre de embarazo, los valores de  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  y  $C_{min}$  de darunavir total fueron un 37%, 50% y 89% más bajos, respectivamente, en comparación con el posparto. La fracción libre también fue sustancialmente menor, incluyendo una reducción de aproximadamente el 90% de los niveles de  $C_{min}$ . La principal causa de estas bajas exposiciones es la notable reducción de la exposición a cobicistat debida a la inducción enzimática asociada al embarazo (ver a continuación).

**Tabla 8**

<b>Resultados farmacocinéticos de darunavir total después de la administración de darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral, durante el segundo trimestre de embarazo, el tercer trimestre de embarazo y el posparto</b>			
<b>Farmacocinética de darunavir total (media ± DE)</b>	<b>Segundo trimestre de embarazo (N = 7)</b>	<b>Tercer trimestre de embarazo (N = 6)</b>	<b>Posparto (6-12 semanas) (N = 6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
$C_{min}$ , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

La exposición a cobicistat fue menor durante el embarazo, lo que podría producir una potenciación subóptima de darunavir. Durante el segundo trimestre de embarazo, la  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub>, y  $C_{min}$  de cobicistat fueron un 50%, 63% y 83% más bajos, respectivamente, en comparación con el posparto. Durante el tercer trimestre de embarazo, la  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> y  $C_{min}$  de cobicistat fueron un 27%, 49% y 83% más bajas, respectivamente, en comparación con el posparto.

No se disponen de datos farmacocinéticos de emtricitabina y tenofovir alafenamida durante el embarazo.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Darunavir

Los datos de los estudios no clínicos de darunavir no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Darunavir no tiene efectos sobre la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano y darunavir no muestra potencial teratogénico, a los niveles de exposición por debajo de la dosis clínica recomendada en humanos.

En ratas jóvenes que recibieron darunavir hasta los días 23-26 (lo que equivale a menos de 2 años de edad en el ser humano), se observó un aumento de la mortalidad con convulsiones en algunos animales. Estos resultados se atribuyeron a la inmadurez de las enzimas hepáticas y de la barrera hematoencefálica. Debido a las incertidumbres relacionadas con la velocidad de desarrollo de la barrera hematoencefálica humana y las enzimas hepáticas, Syntuza no se debe utilizar en pacientes pediátricos menores de 3 años.

#### Cobicistat

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se observaron efectos teratogénicos en estudios de toxicidad para el desarrollo realizados en ratas y conejos. En ratas, se produjeron cambios de osificación en la columna vertebral y las esterneras de los fetos con una dosis que causó toxicidad importante a las madres.

Los estudios *ex vivo* realizados en conejos y los estudios *in vivo* realizados en perros indican que cobicistat tiene un potencial bajo de prolongación del QT y puede prolongar ligeramente el intervalo PR y reducir la función ventricular izquierda con concentraciones medias al menos 10 veces mayores que la exposición humana a la dosis diaria recomendada de 150 mg.

Un estudio de carcinogenicidad de cobicistat a largo plazo realizado en ratas reveló potencial carcinogénico específico en esta especie, pero que no se considera relevante para el ser humano. Un estudio de carcinogenicidad a largo plazo en ratones no mostró ningún potencial carcinogénico.

#### Emtricitabina

Los datos de los estudios no clínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Emtricitabina ha demostrado un potencial carcinogénico bajo en ratones y ratas.

#### Tenofovir alafenamida

Los estudios no clínicos de tenofovir alafenamida en ratas y perros revelaron que el hueso y el riñón eran los principales órganos afectados por la toxicidad. La toxicidad ósea se observó en forma de reducción de la densidad mineral ósea en ratas y perros con unas exposiciones a tenofovir al menos cuatro veces superiores a las esperadas después de la administración de Symtuza. Se detectó una mínima infiltración de histiocitos en los ojos de perros con exposiciones a tenofovir alafenamida y tenofovir aproximadamente 15 y 40 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de Symtuza.

Tenofovir alafenamida no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad.

Dado que la exposición a tenofovir en ratas y ratones es menor después de la administración de tenofovir alafenamida en comparación con tenofovir disoproxil, se realizaron estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas solamente con tenofovir disoproxil. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo no mostraron riesgos especiales para el ser humano. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, tenofovir disoproxil redujo el índice de viabilidad y el peso de las crías en un estudio peri-postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio  
Celulosa microcristalina  
Sílica coloidal anhidra

#### Recubrimiento del comprimido

Macrogol 4 000  
Poli (vinil alcohol)– parcialmente hidrolizado  
Talco  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años  
Después de la primera apertura: 6 semanas

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el envase original con el desecante dentro del frasco para proteger los comprimidos de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. Los comprimidos pueden conservarse fuera del envase original hasta 7 días y deben desecharse después de ese tiempo si no se toman. Los comprimidos conservados fuera del envase original no deben volver a colocarse en el envase.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de color blanco, con gel de sílice como desecante (en una bolsita o depósito aparte), provisto de un cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños y un precinto sellado por inducción.

Cada frasco contiene 30 comprimidos.

Tamaño de envase de un frasco o tres frascos por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1225/001 - 30 comprimidos recubiertos con película

EU/1/17/1225/002 - 90 comprimidos recubiertos con película (3 x 30)

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 21 de septiembre de 2017

Fecha de la última renovación: 24 de mayo de 2022

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

03/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

