República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2575-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 13 de Diciembre de 2018

Referencia: 1-0047-2001-000110-18-1

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2001-000110-18-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 15/07/2018 13:55:33 PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 06/11/2018 13:33:54 agregado por el recurrente, se encuentra aprobadc por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-5294-18-5.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SYMTUZA y nombre/s genérico/s EMTRICITABINA - DARUNAVIR COBICISTAT - TENOFOVIR ALAFENAMIDA , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S .

ARTICULO 2°: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 06/11/2018 13:33:54, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 06/11/2018 13:33:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 06/11/2018 13:33:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 06/11/2018 13:33:54 .

ARTICULO 3°: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4°: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5°: Establécese que la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6°: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7°: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000110-18-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.12.13 14:40:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.13 14:40:28 -03'00'

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SYMTUZA®
DARUNAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA
800 mg/150 mg/200 mg/10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es SYMTUZA® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SYMTUZA®
3. Cómo tomar SYMTUZA®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SYMTUZA®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es SYMTUZA® y para qué se utiliza

SYMTUZA® es un medicamento antirretroviral que se utiliza para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1). Se utiliza en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores, con un peso mínimo de 40 kilogramos. SYMTUZA® contiene cuatro principios activos:

- darunavir, un medicamento contra el VIH conocido como un inhibidor de la proteasa
- cobicistat, un potenciador (refuerzo) de darunavir
- emtricitabina, un medicamento contra el VIH conocido como un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa
- tenofovir alafenamida, un medicamento contra el VIH conocido como un inhibidor nucleotídico de la transcriptasa inversa

SYMTUZA® reduce el VIH-1 de su cuerpo y esto mejorará su sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) y reducirá el riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con la infección por el VIH, aunque SYMTUZA® no es una cura de la infección por el VIH.

Página 1 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SYMTUZA®

No tome SYMTUZA®

- si es **alérgico** (hipersensible) a darunavir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir alafenamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene **problemas hepáticos graves**. Pregunte a su médico si tiene dudas sobre la gravedad de su enfermedad hepática. Es posible que tengan que hacerle algunas pruebas adicionales.

No combine SYMTUZA® con ninguno de los medicamentos siguientes

Si está tomando alguno de ellos, consulte a su médico sobre la posibilidad de cambiar a otro medicamento.

Medicamento	Indicación del medicamento
Alfuzosina	para tratar la hiperplasia de próstata
Amiodarona, dronedarona, quinidina o ranolazina	para tratar determinados trastornos cardíacos (por ejemplo, alteraciones del ritmo cardíaco)
Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína	para prevenir las convulsiones
Colchicina (si tiene problemas de riñón o de hígado)	para tratar la gota
El producto combinado lopinavir/ritonavir	medicamento contra el VIH
Rifampicina	para tratar algunas infecciones como la tuberculosis
Pimozida, lurasidona, quetiapina o *sertindol*	para tratar trastornos psiquiátricos
Alcaloides ergotamínicos como *ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina* y *metilergonovina*	para tratar las migrañas
Hipérico o hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	medicamento a base de plantas utilizado para la depresión
Lovastatina, simvastatina y lomitapida	para reducir los niveles de colesterol
Triazolam o *midazolam* (tomado por la boca)	para ayudarle a dormir y/o para aliviar la ansiedad
Sildenafilo	para tratar un trastorno del corazón y los pulmones llamado hipertensión arterial pulmonar. Sildenafilo tiene otras indicaciones. Ver la sección "Otros medicamentos y SYMTUZA®".
Avanafilo	para tratar la disfunción eréctil
Ticagrelor	para ayudar a parar la agregación de las plaquetas en el tratamiento de los pacientes que han tenido un ataque al corazón

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a tomar SYMTUZA®.

Cuando esté tomando este medicamento, puede transmitir el VIH, aunque el riesgo se reduce con un tratamiento antirretroviral eficaz. Consulte a su médico sobre las precauciones necesarias que debe tomar para no infectar a otras personas.

Página 2 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Las personas que toman SYMTUZA® pueden contraer infecciones y otras enfermedades que se asocian a la infección por el VIH. Debe mantener un contacto regular con su médico.

Las personas que toman SYMTUZA® pueden desarrollar una erupción en la piel. En raras ocasiones una erupción puede llegar a ser grave o potencialmente mortal. Por favor, consulte con su médico si presenta una erupción.

Hable con su médico antes de tomar SYMTUZA®. Informe a su médico de inmediato si se encuentra en alguna de estas situaciones.

- Si ha tenido **problemas de hígado**, incluida la infección de la hepatitis B o C. Su médico evaluará la gravedad de su enfermedad hepática antes de decidir si puede tomar SYMTUZA®.
- Si tiene **hepatitis B**, sus problemas de hígado podrían empeorar cuando deje de tomar SYMTUZA®. Es importante que no deje de tomar SYMTUZA® sin hablar antes con su médico.
- Si ha tenido **problemas con sus riñones**. Su médico considerará si SYMTUZA® es adecuado para usted.
- Si tiene **diabetes**. SYMTUZA® puede aumentar los niveles de azúcar en sangre.
- Si observa algún **síntoma de infección** (por ejemplo, inflamación de los ganglios linfáticos y fiebre). Algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y que tuvieron infecciones poco habituales debidas a un sistema inmunitario debilitado (infección oportunista) pueden presentar signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, lo que le permite combatir las infecciones que pudiera haber aunque no hayan manifestado síntomas evidentes.
- Si observa síntomas como debilidad muscular, debilidad que comienza en las manos y los pies y avanza hacia el torso, palpitaciones, temblor o hiperactividad, dígaselo a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, podría presentar **trastornos autoinmunitarios** (cuando el sistema inmunitario ataca los tejidos corporales sanos) debido a la mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo después de empezar a tomar medicamentos para el tratamiento de la infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del comienzo del tratamiento.
- Si padece **hemofilia**. SYMTUZA® puede aumentar el riesgo de hemorragia.
- Si es **alérgico a las sulfonamidas** (utilizadas, por ejemplo, para tratar determinadas infecciones).
- Si observa algún **problema en músculo y hueso**. Algunos pacientes que estén recibiendo medicamentos contra el VIH pueden presentar una enfermedad ósea llamada osteonecrosis (daño en el tejido óseo causado por la pérdida de suministro de sangre a los huesos). Esto es más probable con el tratamiento del VIH a largo plazo, cuando hay daños más graves en el sistema inmunitario, existe sobrepeso o con el consumo de alcohol o medicamentos denominados corticosteroides. Los signos de osteonecrosis son rigidez de articulaciones, molestias y dolor (especialmente de la cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si presenta alguno de estos síntomas, hable con su médico.

Pacientes de edad avanzada

SYMTUZA® se ha utilizado solo en un número reducido de pacientes de 65 años o más. Si pertenece a ese grupo de edad, hable con su médico para saber si puede usar SYMTUZA®.

Página 3 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Niños y adolescentes

SYMTUZA® no se debe utilizar en niños menores de 12 años, o que pesen menos de 40 kg, ya que no se ha estudiado en niños menores de 12 años.

Otros medicamentos y SYMTUZA®

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos **no se deben combinar** con SYMTUZA®. Estos medicamentos se indican anteriormente en la sección titulada "No combine SYMTUZA® con ninguno de los medicamentos siguientes:"

SYMTUZA® no se debe utilizar con otros medicamentos antivirales que contengan un potenciador ni con otros antivirales que precisen potenciación. En algunos casos podría ser necesario modificar la dosis de los otros medicamentos. Por consiguiente, informe siempre a su médico si toma algún otro medicamento contra el VIH y siga estrictamente las instrucciones de su médico sobre los medicamentos que se pueden combinar.

Además, no debe tomar SYMTUZA® con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil (como por ejemplo, fumarato, fosfato o succinato), lamivudina o adefovir dipivoxil ni con medicamentos que precisen potenciación con ritonavir o cobicistat.

Los efectos de SYMTUZA® se pueden reducir si toma alguno de los productos siguientes. Informe a su médico si está tomando:

- *Bosentan* (para tratar la presión de la sangre elevada en la circulación pulmonar)
- *Dexametasona* (inyección) (corticosteroide)
- *Boceprevir* (para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)
- *Rifapentina, rifabutina* (para tratar infecciones bacterianas)
- *Oxcarbazepina* (para prevenir las convulsiones).

SYMTUZA® también puede influir sobre los efectos de otros medicamentos. Informe a su médico si está tomando:

- *Amlodipino, diltiazem, disopiramida, felodipino, flecainida, mexiletina, nicardipino, nifedipino, propafenona, lidocaína, verapamilo* (para las enfermedades del corazón), ya que el efecto terapéutico o los efectos secundarios de estos medicamentos se pueden incrementar.
- *Bosentan* (para tratar la presión arterial elevada en la circulación pulmonar)
- *Apixabán, etexilato de dabigatrán, rivaroxabán* (para reducir la coagulación de la sangre), ya que se puede modificar el efecto terapéutico o los efectos adversos.
- *Clonazepam* (para prevenir las convulsiones).
- Anticonceptivos hormonales basados en *estrógenos* y tratamiento hormonal sustitutivo. SYMTUZA® puede reducir su eficacia. Cuando se utilicen como anticonceptivos, se recomienda el uso de métodos alternativos de anticoncepción no hormonal.
- *Etinilestradiol/drospirenona*. SYMTUZA® puede aumentar el riesgo de elevar los niveles de potasio por efecto de la drospirenona.
- *Budesonida, fluticasona* (para controlar el asma). Únicamente se debe utilizar después de realizar una evaluación médica y bajo la estrecha vigilancia del médico, por si presentara efectos adversos de los corticosteroides.

Página 4 de 10
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- *Buprenorfina/naloxona, metadona* (medicamentos para el tratamiento de la dependencia de opiáceos)
- *Salmeterol* (medicamento para tratar el asma)
- *Artemeter/lumefantrina* (una combinación de medicamentos para el tratamiento de la malaria)
- *Dasatinib, nilotinib, vinblastina, vincristina* (medicamentos para el tratamiento del cáncer)
- *Prednisona* (corticosteroide)
- *Sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo* (para tratar la disfunción eréctil o un trastorno del corazón y pulmones llamado hipertensión arterial pulmonar)
- *Simeprevir, boceprevir* (para tratar la infección por el virus de la hepatitis C).
- *Fentanilo, oxicodona, tramadol* (para tratar el dolor).

Puede que sea necesario modificar la posología de otros medicamentos dado que sus propios efectos terapéuticos o adversos o los de SYMTUZA® se pueden ver afectados al administrarse de forma conjunta.

Informe a su médico si está tomando:

- *Alfentanilo* (analgésico inyectable, potente y de acción corta, que se emplea en las intervenciones quirúrgicas)
- *Carvedilol, metoprolol, timolol* (para las enfermedades del corazón)
- *Warfarina* (para reducir la coagulación de la sangre), ya que puede modificarse el efecto terapéutico o los efectos adversos; es posible que su médico tenga que hacerle análisis de sangre.
- *Digoxina* (para tratar ciertos trastornos del corazón)
- *Claritromicina* (antibiótico)
- *Clotrimazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol, (para tratar las infecciones por hongos). Voriconazol se debe tomar únicamente después de la evaluación médica del paciente.*
- *Atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina* (para reducir los niveles de colesterol). Puede haber un mayor riesgo de lesiones musculares. Su médico evaluará qué pauta posológica para reducir el colesterol es mejor para su situación en particular.
- *Rifabutina* (para combatir las infecciones bacterianas)
- *Tadalafilo, sildenafilo, vardenafilo* (para la disfunción eréctil o la presión arterial elevada en la circulación pulmonar)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona* (para tratar la depresión y la ansiedad)
- *Perfenazina, risperidona, tioridazina* (medicamentos psiquiátricos)
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (para atenuar el sistema inmunitario), ya que puede aumentar el efecto terapéutico o los efectos adversos de estos medicamentos. Su médico podría querer hacerle algunos análisis adicionales.
- *Colchicina* (antigotoso). Si tiene problemas en el riñón o en el hígado, vea la sección "No combine SYMTUZA® con ninguno de los medicamentos siguientes".
- *Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam* cuando se utiliza en inyección (medicamentos utilizados para tratar los problemas para dormir o la ansiedad)
- *Metformina* (para tratar la diabetes de tipo 2)

Esta lista de medicamentos **no** es exhaustiva. Informe a su profesional sanitario de ***todos*** los medicamentos que esté tomando.

Página 5 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Embarazo y lactancia
Informe a su médico inmediatamente si está embarazada, está planeando quedarse embarazada o está dando el pecho a su bebé. Las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, no deben tomar SIMTUZA®.

Se recomienda que las mujeres con VIH no den el pecho a sus hijos, debido a la posibilidad de que el niño se infecte con el VIH a través de la leche materna y porque el medicamento puede afectar al niño.

Conducción y uso de máquinas

SYMTUZA® puede causar mareos. No maneje maquinaria ni conduzca si sufre mareos después de tomar SYMTUZA®.

3. Cómo tomar SYMTUZA®

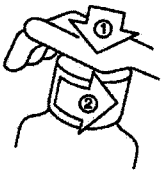
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

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

Debe tomar SYMTUZA® a diario y siempre **con alimentos**. Debe tomar una comida o una colación en los 30 minutos previos a la toma de SYMTUZA®. El tipo de alimento no es importante.

- El comprimido no se debe triturar; sino que se debe tragar entero. El comprimido se puede tomar con una bebida, que puede ser agua, leche o una bebida nutricional. Tome SYMTUZA® aproximadamente a la misma hora todos los días.

Cómo quitar el tapón a prueba de niños



El frasco de plástico lleva un tapón a prueba de niños que se abre de la forma siguiente:
- Presione hacia abajo el tapón de rosca de plástico, girándolo al mismo tiempo en sentido contrario al de las agujas del reloj.
- Retire el tapón de rosca.

Si toma más SYMTUZA® del que debe

Póngase en contacto de inmediato con su médico o con el servicio de urgencias más cercano y solicite ayuda. Lleve el frasco consigo para que pueda mostrar lo que ha tomado.

Si olvidó tomar SYMTUZA®

Es importante que no omita una dosis de SYMTUZA®.

Si se salta una dosis:

- **Si se da cuenta en menos de 12 horas** después de la hora a la que toma normalmente SYMTUZA®, tome el comprimido inmediatamente con algún alimento. Después tome la dosis siguiente a la hora habitual.

Página 6 de 10
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- **Si se da cuenta a las 12 horas o más** después de la hora a la que toma normalmente SYMTUZA®, no tome la dosis olvidada y tome después las dosis siguientes a la hora habitual, con algún alimento. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

No deje de tomar SYMTUZA® sin hablar antes con su médico.

Los medicamentos contra el VIH pueden hacerle sentir mejor. Aunque se sienta mejor, no deje de tomar SYMTUZA®. Consulte primero a su médico.

Cuando le quede poca cantidad de SYMTUZA®, pida más a su médico. Esto es muy importante porque la cantidad de virus puede empezar a aumentar si deja de tomar el medicamento, incluso por un corto periodo de tiempo. La enfermedad sería entonces más difícil de tratar.

Si tiene tanto infección por el VIH como hepatitis B, es muy importante que no deje de tomar SYMTUZA® sin hablar antes con su médico. Puede ser necesario hacerle análisis de sangre durante varios meses después de suspender el tratamiento con SYMTUZA®. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o con cirrosis, se puede producir un empeoramiento de la hepatitis tras suspender el tratamiento, lo que puede resultar potencialmente mortal.

Informe cuanto antes a su médico si presenta algún síntoma nuevo o extraño después de suspender el tratamiento, en especial, síntomas relacionados con la infección por la hepatitis B.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico si presenta alguno de los efectos adversos siguientes.

Se han descrito problemas hepáticos que en ocasiones pueden ser graves. Su médico debe hacerle análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con SYMTUZA®. Si tiene infección crónica por el virus de la hepatitis B o C, su médico deberá repetirle los análisis de sangre con más frecuencia, ya que puede tener una mayor probabilidad de padecer problemas hepáticos. Hable con su médico sobre los signos y síntomas de los problemas en el hígado. Pueden consistir en coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos, orina de color oscuro (como el té), heces (deposiciones) claras, náuseas, vómitos, pérdida del apetito, o dolor, molestias o dolor y sensibilidad en el costado derecho debajo de las costillas.

Puede aparecer una erupción cutánea en más de 1 de cada 10 pacientes tratados con SYMTUZA®. Aunque la mayoría de las erupciones son leves y desaparecen en un tiempo aunque el tratamiento continue, en ocasiones pueden ser graves o potencialmente mortales. Es importante que hable con su médico si presenta una erupción. Su médico le indicará cómo controlar sus síntomas y si debe dejar de tomar SYMTUZA®.

Otros efectos adversos graves, observados hasta en 1 de cada 10 pacientes, fueron diabetes, aumento del nivel de grasa en la sangre y síntomas de infección. Se ha comunicado inflamación del páncreas (pancreatitis) hasta en 1 de cada 100 pacientes.

Página 7 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- dolor de cabeza
- diarrea, sensación de malestar (náuseas)
- erupción cutánea

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- reacciones alérgicas, como urticaria, picor
- disminución del apetito (anorexia)
- sueños anormales
- vómitos, dolor o hinchazón de estómago, indigestión, flatulencia (gases)
- resultados de los análisis de sangre alterados, como algunas pruebas de páncreas o riñón. Su médico se lo explicará.
- mareo
- dolor articular
- dolor muscular, calambres o debilidad muscular
- debilidad
- cansancio (fatiga)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- inflamación intensa de la piel y otros tejidos (más frecuente en labios u ojos)
- síntomas de infección o de trastornos autoinmunes (síndrome inflamatorio de reconstitución inmune)
- aumento de tamaño de las mamas
- osteonecrosis (daño del tejido óseo causado por la pérdida de riego sanguíneo en los huesos)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- una reacción llamada DRESS [erupción grave, que puede ir acompañada de fiebre, cansancio, hinchazón de la cara o los ganglios linfáticos, aumento de los eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos), efectos en el hígado, riñón o pulmón].

Algunos efectos adversos son típicos de los medicamentos contra el VIH similares a SYMTUZA®. Estos son:
- elevación del azúcar en sangre y empeoramiento de la diabetes
- dolor, sensibilidad o debilidad muscular. En raras ocasiones, estos trastornos musculares han sido graves.
- síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. En algunos pacientes con infección por el VIH avanzada (SIDA) y antecedentes de infecciones oportunistas (infecciones poco frecuentes debido a una debilidad del sistema inmunitario), pueden aparecer signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después del comienzo del tratamiento contra el VIH, incluido SYMTUZA®. Además de las infecciones oportunistas, podría presentar un trastorno autoinmunitario (enfermedad que se produce cuando el sistema inmunitario ataca los tejidos del cuerpo sanos) después de empezar a tomar medicamentos para el tratamiento de la infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del comienzo del tratamiento.

Si presenta alguno de estos síntomas, informe a su médico.

Página 8 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Durante el tratamiento del VIH puede producirse un aumento de peso y del nivel de lípidos y glucosa en la sangre. Esto está relacionado en parte con la recuperación de la salud y de los hábitos de vida, y en el caso de los lípidos sanguíneos, en algunas ocasiones con los propios medicamentos para el VIH. Su médico le hará pruebas para detectar estos cambios.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de SYMTUZA®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en el frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en el envase original entre 15 y 30°C. **Mantener el frasco perfectamente cerrado** para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de SYMTUZA®

Los principios activos son darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Cada comprimido recubierto contiene 800 mg de darunavir (como etanolato), 150 mg de cobicistat (288,5 mg como cobicistat en dióxido de silicio coloidal), 200 mg de emtricitabina y 10 mg de tenofovir alafenamida (como fumarato).

Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido:
El núcleo del comprimido contiene croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal.

Recubrimiento del comprimido:
La cubierta pelicular contiene polietilenglicol (macrogol), alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Página 9 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

SYMTUZA® se presenta en frascos de 30 comprimidos (con gel de sílice como desecante que debe mantenerse en el frasco para ayudar a proteger los comprimidos). El desecante de gel de sílice se incluye en una bolsita o depósito aparte y no debe ingerirse.

Los comprimidos de SYMTUZA® están disponibles en envases conteniendo un frasco por caja.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes"

Elaborado por:
Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada.

Acondicionado por:
Janssen Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, Latina, Italia

Acondicionamiento secundario alternativo por:
JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Ruta 8, Km 63.5, Localidad de Fátima, Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Importado por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.,
Mendoza 1259, (C1428DJG) Buenos Aires
ARGENTINA
Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Centro de Atención al Cliente:
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

Fecha de última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

Specialist: CPB
MAF revision: MAG
QC: YK
AR_DAR-COB-EMT-TEN_FCT_PIL_EUPI Sep-18_V2.0+D_es

anmat
Janssen-Cilag Farmacéutica Sociedad Anónima
CUIT 30598129246
Asuntos Regulatorios

Página 10 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

PROYECTO DE PROSPECTO

SYMTUZA®
DARUNAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA
800 mg/150 mg/200 mg/10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 800 mg de darunavir (como etanolato), 150 mg de cobicistat (equivalente a 288,5 mg de cobicistat en dióxido de silicio coloidal), 200 mg de emtricitabina y 10 mg de tenofovir alafenamida (como fumarato).

Excipientes:

Núcleo del comprimido: Dióxido de silicio coloidal 138,5 mg (como componente del cobicistat en dióxido de silicio coloidal), Celulosa microcristalina 112,2 mg, Croscarmelosa sódica 49,6 mg, Estearato de magnesio 21,7 mg.
Recubrimiento del comprimido: Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 18,6 mg, Macrogol 4000 9,4 mg, Dióxido de titanio 9,3 mg, Talco 6,9 mg, Óxido de hierro amarillo 2,3 mg.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

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

INDICACIONES

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 "Posología y forma de administración" y "Propiedades farmacodinámicas").

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

Página 1 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 x 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 vida media 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'-deoxicitidina. 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 μM a 0> 100 μM.

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

Página 2 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de CE_{50} de emtricitabina estuvieron comprendidos entre 0,0013 y 0,64 μM. 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 μM) y demostró actividad específica de las cepas frente al VIH-2 (valores de CE_{50} comprendidos entre 0,007 y 1,5 μM).

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 μM. 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.

En pacientes sin tratamiento previo

En el ensayo doble ciego fase 3 TMC114FD2HTX3001 (AMBER) se realizó análisis de resistencia en muestras de pacientes que presentaron fracaso virológico según lo definido en el protocolo y que tenían un ARN del VIH-1 ≥ 400 copias/ml en el momento del fracaso o en momentos posteriores.

Tabla 1: Aparición de Resistencia en el Ensayo AMBER (Semana 48)				
Grupo de Tratamiento		**Pacientes con**	**Pacientes con FVDP y**	**Mutaciones asociadas a resistencia posbasal[a], n**

Página 3 de 48
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Pacientes N	FVDP, n (%)	datos de resistencia posbasales, n (%)	Primarias a IP o DRV	ITIAN(t)
SYMTUZA	362	8 (2,2)	7 (1,9)	0	1 (M184M/I/V[b])
DRV/COBI+F/TDF	363	6 (1,7)	2 (0,6)	0	0

FVDP= fracaso virológico definido por el protocolo
[a] Las mutaciones asociadas a resistencia se basan en la IAS-USA
[b] Confieren resistencia fenotípica a FTC y 3TC; el paciente tenía una mutación K103N de resistencia a ITINAN en la selección

En pacientes con supresión virológica

En el ensayo fase 3 TMC114IFD3013 (EMERALD), pocos sujetos con rebote según lo definido en el protocolo fueron elegibles para un análisis de resistencia posbasal. Un sujeto con rebote en el grupo de D/C/F/TAF y 3 en el grupo de control presentaron genotipos posbasales:
No se observaron mutaciones asociadas a resistencia a DRV, primarias a IP, TDF/TAF o FTC.

Resistencia cruzada en pacientes infectados por el VIH-1, sin tratamiento previo o 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 en la semana 48 utilizando el método snapshot.

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 $\log_{10}$ copias/ml (DE = 0,61) y de 453 x 10^6 células/l (intervalo de 38 – 1.456 x 10^6 células/l), respectivamente.

Página 4 de 48
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 2: Resultados virológicos en la semana 48 de AMBER (algoritmo snapshot de la FDA)		
	SYMTUZA® N=362	**DRV/COBI+F/TDF N=363**
Respuesta virológica, %		
HIV-1 RNA <50 copias/ml	91,4%	88,4%
Diferencia entre los tratamientos [a]	2,7 (CI 95%, -1,6; 7,1)	
Fracaso virológico [b]	4,4%	3,3%
HIV-1 RNA ≥50 copias/ml	2,5%	2,5%
Fracaso virológico que motivó la discontinuación	0,3% [d]	0
Suspendieron el fármaco del estudio por otros motivos y último valor disponible de ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml [e]	1,7%	0,8%
Sin datos virológicos [c]	4,1%	8,3%
Motivos		
Se retiraron del ensayo por acontecimientos adversos o muerte	2,2%	4,4%
Suspendieron el fármaco del estudio por otros motivos y último valor disponible de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	1,1%	2,5%
Datos omitidos durante el intervalo, pero "sujeto en el estudio" [f]	0,8%	1,4%
Respuesta virológica (RNA HIV-1 < 50 copias/ml; análisis snapshot) por subgrupos, n/N (%)		
Edad < 50 años ≥ 50 años	299/318 (91,8%) 32/36 (88,9%)	293/331 (88,5%) 28/32 (87,5%)
Sexo Hombre Mujer	292/318 (91,8%) 39/44 (88,6%)	289/322 (89,8%) 32/41 (78,0%)
Raza Negro No-negro	34/40 (85,0%) 281/305 (92,1%)	34/40 (85,0%) 275/309 (89,0%)
Carga viral basal ≤ 100.000 copias/ml ≥ 100.000 copias/ml	278/303 (91,7%) 53/59 (89,8%)	265/293 (90,4%) 56/70 (80,0%)
Recuento de células CD4+ basal ≤ 200 células/mm^3 ≥ 200 células/mm^3	16/22 (72,7%) 315/340 (92,6%)	25/29 (86,2%) 296/334 (88,6%)
Cambio medio del recuento de células CD4+ del valor basal	188,7	173,8

Página 5 de 48
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

[a] Basado en una prueba de MH ajustada por estratos, en la que los factores de estratificación son la concentración de ARN del VIH-1 (≤ 100.000 o > 100.000 copias/ml) y el recuento de linfocitos CD4+ (< 200 o ≥ 200 células/µl).
[b] Incluye sujetos con un ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml en el margen para la semana 48, 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 interrumpción tenían un ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml.
[c] Día 295 – Día 378
[d] El sujeto alcanzó un criterio de valoración virológico según la evaluación del investigador (último valor de ARN del VIH-1 durante el tratamiento de 31 copias/ml).
[e] Los motivos de la suspensión incluían la pérdida de seguimiento (4 frente a 2 sujetos), retirada por parte del sujeto (1 frente a 1 sujeto) y otros (1 frente a 0 sujetos).
[f] Los motivos de la interrupción incluían pérdida de seguimiento (0 frente a 3 sujetos), decisión por parte del médico (2 frente a 0 sujetos), retirada por parte del sujeto (1 frente a 5 sujetos) y otros (1 frente a 1 sujeto).

Cambios en las mediciones de la densidad mineral ósea

En un estudio 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. No se dispone aún de datos a largo plazo.

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

Página 6 de 48
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 x 10^6 células/mm^3 (intervalo 111-1921 x 10^6 células/mm^3).

Tabla 3: Resultados Virológicos en la Semana 48 en el Ensayo EMERALD		
	SYMTUZA® N = 763	**IPp+F/TDF** N = 378
Rebote Virológico Definido por el Protocolo[a] Acumulado hasta la Semana 48, %		
Tasa de rebote definida en el protocolo	2,5 %	2,1 %
(IC del 95%)[b]	(1,5; 3,9)	(0,9; 4,1)
Diferencia en las proporciones	0,4 (IC del 95%: -1,5; 2,2)	
Resultado según el Snapshot de la FDA en la Semana 48		
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	94,9%	93,7%
Fracaso virológico[c]	**0,8%**	**0,5%**
Diferencia entre los tratamientos[d]	0,3 (IC del 95%: -0,7; 1,2)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml en la Semana 48	0,5%	0,5%
Fracaso virológico que motivó la suspensión	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
Sin datos virológicos en el margen para la semana 48[e]	**4,3%**	**5,8%**
Motivos		
Se retiraron del ensayo por acontecimientos adversos o muerte	1,4%	1,1%
Se retiraron del ensayo por otros motivos	2,5%	4,2%
Datos omitidos durante el intervalo[b], pero "sujeto en el estudio"	0,4%	0,5%
Rebote Virológico Definido por el Protocolo Acumulado hasta la Semana 48 por subgrupos, %		
Edad < 50 años ≥ 50 años	13/507 (2,6%) 6/256 (2,3 %)	7/252 (2,8%) 1/126 (0,8%)
Sexo Varón Mujer	14/623 (2,2%) 5/140 (3,6%)	7/313 (2,2%) 1/65 (1,5%)

Página 7 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Raza		
Negra	6/155 (3,9%)	1/82 (1,2%)
No negra	13/597 (2,2%)	7/293 (2,4%)
Fracaso previo a ARV		
0	16/647 (2,5%)	8/325 (2,5%)
≥1	3/116 (2,6%)	0/53 (0%)

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

[b] IC del 95% exacto bilateral de Clopper-Pearson

[c] Incluye sujetos que tenían ≥ 50 copias/ml en el margen para la Semana 48; 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.

[d] 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)

[e] Día 295 – Día 378

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 información de prescripción 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 $\log_{10}$ frente al valor basal.

Tabla 4: 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[a]	83,3 % (10)
Mediana de variación del porcentaje de linfocitos CD4+ respecto al valor basal	14

Página 8 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Variación media del recuento de linfocitos CD4+ respecto al valor basal[b]	221
Disminución ≥ 1,0 $\log_{10}$ de la carga viral plasmática con respecto al valor basal	100 %

[a] Imputaciones según el algoritmo TLOVR.
[b] 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 $\log_{10}$ copias/ml, la mediana del recuento de linfocitos CD4+ era de 456 células/mm^3 (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^3. 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 "Posología y forma de administración" para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

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

Página 9 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 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 α_1 del plasma.

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución de sólo darunavir fue de 88,1 ± 59,0 l (media ± DE) y aumentó a 131 ± 49,9 l (media ± 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 del fármaco 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 µg/ml. A la concentración plasmática máxima, el cociente entre las concentraciones medias del fármaco en plasma y sangre fue aproximadamente de 1,0 y el cociente entre las concentraciones medias del fármaco 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 µg/ml. La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a las proteínas del plasma humano en las muestras obtenidas durante los estudios 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.

Página 10 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 [^{14}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 [^{14}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 [^{14}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 [^{14}C]-darunavir con ritonavir, aproximadamente el 79,5 % y el 13,9 % de la cantidad administrada de [^{14}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 vida media terminal plasmática de darunavir tras la administración de SYMTUZA® es de 5,5 horas.

Página 11 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cobicistat
Tras la administración oral de [^{14}C]-cobicistat, el 86 % y el 8,2 % de la dosis se recuperó en las heces y la orina, respectivamente. La mediana de la vida media 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 vida media 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 vida media 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 vida media 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 vida media 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 ≥ 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 ≥ 65 años) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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

Página 12 de 48
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 [^{14}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 (FGe_{CG} de 30-60 ml/min, N = 20) (ver "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Cobicistat
Se realizó un ensayo de la farmacocinética de cobicistat en sujetos sin infección por el VIH-1 con insuficiencia renal grave (FGe_{CG} 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 (FGe_{CG} < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) que en los sujetos con una función renal normal (11.8 µg•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 (FGe_{CG} > 15 pero < 30 ml/min) en los estudios de tenofovir alafenamida. No se dispone de datos farmacocinéticos de tenofovir alafenamida en pacientes con una FGe_{CG} < 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 "Posología y forma de administración, "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Página 13 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas").

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. 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).

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

Farmacocinética de darunavir total (media ± DE)	**Segundo trimestre de embarazo (N = 7)**	**Tercer trimestre de embarazo (N = 6)**	**Posparto (6-12 semanas) (N = 6)**
C_{max}, ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	4.910 ± 970
AUC_{24h}, ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
C_{min}, ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

Página 14 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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_{24h}, 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_{24h} 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.

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 antirrretroviral (TAR) previo (naïve)
La pauta posológica recomendada es de un comprimido recubierto de SYMTUZA® una vez al día tomado con alimentos.

Pacientes con TAR previo
Se puede administrar un comprimido recubierto 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+ ≥ 100 células x 10^6/l (ver "Propiedades farmacodinámicas").
*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.

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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas").

Página 15 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas").

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis de SYMTUZA® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada 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 "Propiedades farmacodinámicas" y "Propiedades farmacocinéticas").

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 "Propiedades farmacodinámicas" y "Propiedades farmacocinéticas").

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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Datos preclínicos de seguridad").

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"Propiedades farmacocinéticas" y "Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo"). 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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Fertilidad, Embarazo y Lactancia").

<u>Forma de administración</u>

SYMTUZA® se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos (ver "Propiedades farmacocinéticas"). El comprimido no se debe triturar.

Página 16 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Composición cualitativa y cuantitativa".

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

La administración conjunta con los siguientes medicamentos debido a una posible pérdida del efecto terapéutico (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"):
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- rifampicina
- lopinavir/ritonavir
- Hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum*)

La administración conjunta con los siguientes medicamentos debido a la posibilidad de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"):
- alfuzosina
- amiodarona, dronedarona, quinidina, ranolazina
- colchicina cuando se utiliza en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción")
- rifampicina
- derivados ergotamínicos (por ejemplo, dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- pimozida, quetiapina, sertindol, lurasidona (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción")
- triazolam, midazolam administrado por vía oral (ver precauciones sobre la administración parenteral de midazolam, ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción")
- sildenafilo - cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, avanafilo
- simvastatina, Lovastatina y lomitapida (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción")
- ticagrelor

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Aunque se ha demostrado que una supresión viral eficaz con tratamiento antirretroviral (TAR) reduce considerablemente el riesgo de transmisión sexual, no se puede descartar un riesgo residual. Se deben adoptar precauciones para evitar la transmisión conforme a las directrices nacionales.

<u>Pacientes con TAR previo</u>
SYMTUZA® no se debe utilizar en pacientes previamente tratados con una o más mutaciones asociadas a resistencia a DRV (DRV-RAMs) (ver "Propiedades Farmacodinámicas") o que tengan un ARN del VIH-1 en plasma ≥ 100.000 copias/ml o un recuento de linfocitos CD4+ < 100 células x 10^6/l.

Página 17 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 "Propiedades farmacocinéticas"). 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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Fertilidad, Embarazo y Lactancia").

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 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 de prescripción 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 se considera apropiado, 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 disoproxilo (por ejemplo, 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 *in utero* 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 *in utero* a análogos de nucleósidos y

Página 18 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 "Posología y forma de administración" y "Propiedades farmacocinéticas).

Hepatotoxicidad

Se ha comunicado hepatitis inducida por medicamentos (por ejemplo, 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 "Datos preclínicos sobre seguridad").

Nefrotoxicidad

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 "Datos preclínicos sobre seguridad").

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

Página 19 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

medicamentos administrados simultáneamente. Para más información, consulte la información de prescripción 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 "Posología y forma de administración", "Contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

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 posterior a la comercialización se han comunicado necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantematosa 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 exantema grave o exantema acompañado de fiebre, malestar general, cansancio, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Alergia a las sulfonamidas

Darunavir contiene un grupo sulfonamida. SYMTUZA® se debe utilizar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfonamidas.

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.

Página 20 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 de Reactivación Inmune

Se ha notificado síndrome de reactivación inmune 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 una reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver "Reacciones adversas").

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 "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). 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.

Página 21 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Población pediátrica

SYMTUZA® no se debe utilizar en pacientes pediátricos menores de 3 años (ver "Posología y forma de administración" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con SYMTUZA®. Las interacciones que se han identificado en estudios con los componentes individuales de SYMTUZA®,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®.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. La administración conjunta de cobicistat con medicamentos que sean sustratos de estos transportadores puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados conjuntamente. 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 puede producir un incremento de la exposición sistémica a estos medicamentos, lo que podría incrementar o prolongar su efecto terapéutico y provocar reacciones adversas. Por tanto, 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) (ver "Contraindicaciones" o la tabla más abajo).

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 (por ejemplo, efavirenz, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, rifapentina, rifabutina, Hierba de San Juan o Hipérico) (ver "Contraindicaciones" 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

Página 22 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 farmacológicas 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 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) disminuyan la absorción de tenofovir alafenamida, con la consiguiente reducción de la concentración plasmática 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 (por ejemplo, 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 (por ejemplo, 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 5 de abajo y se basan en los estudios realizados con los componentes de SYMTUZA®, de manera individual o en combinación, o son posibles interacciones farmacológicas 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 información de prescripción de darunavir si desea más información.

Página 23 de 48
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 5: Interacciones entre los componentes individuales de SYMTUZA® y otros medicamentos

INTERACCIONES Y RECOMENDACIONES POSOLÓGICAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por áreas terapéuticas	**Interacción**	**Recomendaciones sobre la administración conjunta**
ANTAGONISTAS DE LOS ADRENORRECEPTORES ALFA		
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 "Contraindicaciones").
ANESTÉSICO		
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.
ANTIÁCIDOS		
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.
ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Mexiletina Propafenona Lidocaína (sistémica) Amiodarona Dronedarona Quinidina Ranolazina	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 terapéuticas de estos antiarrítmicos cuando se administren simultáneamente con SYMTUZA®. La administración conjunta de amiodarona, dronedarona, quinidina o ranolazina y SYMTUZA® está contraindicada (ver "Contraindicaciones").

Página 24 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.
ANTIBIÓTICO		
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 información de prescripción de claritromicina.
ANTICOAGULANTE/INHIBIDOR DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA		
Apixabán Dabigatrán etexilato Rivaroxabán	Basándose en consideraciones teóricas, la administración conjunta de DRV/COBI con estos anticoagulantes puede incrementar las concentraciones del anticoagulante. (inhibición de CYP3A y/o glucoproteína-P)	No se recomienda la administración conjunta de SYMTUZA® y estos anticoagulantes.
Ticagrelor	Basándose en consideraciones teóricas, la administración conjunta de DRV/COBI con ticagrelor puede incrementar las concentraciones del anticoagulante. (inhibición de CYP3A y/o glucoproteína-P)	La administración concomitante de SYMTUZA® y ticagrelor está contraindicada (ver "Contraindicaciones"). Se recomienda el uso de otros antiagregantes plaquetarios no afectados por la inhibición o inducción del CYP (por ejemplo, prasugrel).

Página 25 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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®.
ANTIEPILÉPTICOS		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Oxcarbazepina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que estos antiepilépticos 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 antiepilépticos está contraindicada (ver "Contraindicaciones"). No se recomienda la administración conjunta de SYMTUZA® y oxcarbazepina. Se deberán considerar otros antiepilépticos.
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.
ANTIDEPRESIVOS		
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 "Contraindicaciones").

Página 26 de 48
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de metformina. (inhibición de MATE1)	Se recomienda una vigilancia estrecha del paciente y el ajuste de la dosis de metformina en los pacientes que estén tomando SYMTUZA®.

Página 27 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ANTIFÚNGICOS		
Clotrimazol Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol	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)	Se recomienda precaución y vigilancia clínica. Se recomienda vigilar las concentraciones terapéuticas de voriconazol, posaconazol o itraconazol. En caso de que sea necesaria su administración conjunta, la dosis diaria de itraconazol no deberá superar 200 mg.
Voriconazol	Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir cuando se administra conjuntamente con DRV/COBI.	Voriconazol no se debe combinar con SYMTUZA® salvo que la evaluación de la relación entre beneficio y riesgo justifique el uso de voriconazol.
MEDICAMENTOS ANTIGOTOSOS		
Colchicina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de colchicina. (inhibición de CYP3A y/o glucoproteína-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 "Contraindicaciones").
ANTIPALÚDICOS		
Artemeter/Lumefantrina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de lumefantrina. (inhibición de CYP3A)	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.

Página 28 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina	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)	La combinación de rifampicina y SYMTUZA® está contraindicada (ver "Contraindicaciones").

Página 29 de 48
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Rifabutina Rifapentina	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)	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. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el tratamiento adecuado de la tuberculosis en los pacientes infectados por el VIH. Esta recomendación es diferente con darunavir potenciado con ritonavir. Consulte más detalles en la información de prescripción de darunavir.

Página 30 de 48
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ANTINEOPLÁSICOS		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina Everólimus	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos antineoplásicos. (inhibición de CYP3A)	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®. No se recomienda el uso concomitante de everólimus y SYMTUZA®.
ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		
Perfenazina Risperidona Tioridazina Lurasidona Pimozida Quetiapina Sertindol	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, pimozina, quetiapina o sertindol y SYMTUZA® está contraindicada (ver "Contraindicaciones").
β-BLOQUEANTES		
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.

Página 31 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DEL CALCIO		
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 de los efectos terapéuticos y adversos cuando se administren estos medicamentos conjuntamente con SYMTUZA®.
CORTICOSTEROIDES		
Budesonida Fluticasona Prednisona	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos corticosteroides. (inhibición de CYP3A)	No se recomienda la administración conjunta de SYMTUZA® y budesonida o fluticasona, a menos que el posible efecto beneficioso del tratamiento sea mayor que el riesgo de efectos adversos sistémicos de los corticosteroides. El uso concomitante de SYMTUZA® puede aumentar el riesgo de aparición de efectos sistémicos de los corticosteroides, como síndrome de Cushing e inhibición de la función suprarrenal. Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre SYMTUZA® conjuntamente con corticosteroides.
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®.

Página 32 de 48
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
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.
DERIVADOS ERGOTAMÍNICOS		
por ejemplo 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 "Contraindicaciones").
ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)		
Inhibidores de NS3-4A		
Boceprevir	Basándose en consideraciones teóricas, boceprevir puede reducir las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat y afectar negativamente en la activación intracelular y eficacia antiviral clínica de tenofovir alafenamida. SYMTUZA® puede reducir las concentraciones plasmáticas de boceprevir.	No se recomienda la administración conjunta de SYMTUZA® y boceprevir.
Simeprevir	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de simeprevir. Simeprevir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o cobicistat.	No se recomienda la administración conjunta de SYMTUZA® y simeprevir.
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.

Página 33 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Plantas medicinales		
Hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum*)	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 "Contraindicaciones").
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		
Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina Lovastatina Simvastatina	Atorvastatina (10 mg una vez al día): AUC de atorvastatina ↑ 290% C_{max} de atorvastatina ↑ 319% C_{min} de atorvastatina ND Rosuvastatina (10 mg una vez al día): AUC de rosuvastatina ↑ 93% C_{max} de rosuvastatina ↑ 277% C_{min} de rosuvastatina ND 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)	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. El uso concomitante de SYMTUZA® con lovastatina y simvastatina está contraindicado (ver "Contraindicaciones").
OTROS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LÍPIDOS		
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 "Contraindicaciones").

Página 34 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR-H_2		
Cimetidina Famotidina Nizatidina Ranitidina	Basándose en consideraciones teóricas, no se espera una interacción mecanística.	SYMTUZA® se puede administrar conjuntamente con antagonistas del receptor-H_2 sin ajustes de dosis.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos inmunosupresores. (inhibición de CYP3A)	En caso de administración conjunta con SYMTUZA®, se deberá realizar un control terapéutico del medicamento inmunosupresor.
Everolimus	Se espera que la administración conjunta de ciclosporina incremente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. (inhibición de gp-P)	No se recomienda el uso concomitante de everólimus y SYMTUZA®.
AGONISTAS BETA INHALADOS		
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, palpitaciones y taquicardia sinusal.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS/TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS		
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.

Página 35 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 información de prescripción 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.
ANTICONCEPTIVOS BASADOS EN ESTRÓGENOS		
Drospirenona Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg una vez al día) Etinilestradiol Noretindrona	AUC de drospirenona ↑ 58% C_{max} de drospirenona ↑ 15% C_{min} de drospirenona ND AUC de etinilestradiol ↓ 30% C_{max} de etinilestradiol ↓ 14% C_{min} de etinilestradiol ND Basándose en consideraciones teóricas, DRV/COBI puede alterar las concentraciones plasmáticas de noretindrona.	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.

Página 36 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5)		
Para el tratamiento de la disfunción eréctil Sildenafilo Tadalafilo Vardenafilo Avanafilo	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos inhibidores de la PDE-5. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda precaución cuando se administren inhibidores de la PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil junto con SYMTUZA®. Cuando esté indicado el uso concomitante de SYMTUZA® y sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo, se recomienda la administración de dosis únicas de sildenafilo no superiores a 25 mg en 48 horas, dosis únicas de vardenafilo no superiores a 2,5 mg en 72 horas o dosis únicas de tadalafilo no superiores a 10 mg en 72 horas. La combinación de avanafilo y SYMTUZA® está contraindicada (ver "Contraindicaciones").

Página 37 de 48
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar Sildenafilo Tadalafilo	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos inhibidores de la PDE-5. (inhibición de CYP3A)	No se ha establecido una dosis segura y eficaz de sildenafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar cuando se administra conjuntamente con SYMTUZA®. Existe un mayor riesgo de que se produzcan acontecimientos adversos asociados a sildenafilo (como trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por consiguiente, la administración conjunta de SYMTUZA® y sildenafilo cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada (ver "Contraindicaciones"). No se recomienda la administración conjunta de tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y SYMTUZA®.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Basándose en consideraciones teóricas, no se espera una interacción mecanística.	SYMTUZA® se puede administrar conjuntamente con inhibidores de la bomba de protones sin ajustes de dosis.

Página 38 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que DRV/COBI aumente las concentraciones plasmáticas de estos sedantes/hipnóticos. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre SYMTUZA® conjuntamente con estos sedantes/hipnóticos y se debe considerar una disminución de la dosis del sedante/hipnótico. Se recomienda precaución cuando se administren conjuntamente SYMTUZA® y midazolam parenteral. Si SYMTUZA® se administra junto con midazolam parenteral, se debe administrar en una unidad de cuidados intensivos o en un entorno similar que garantice una vigilancia clínica estrecha del paciente y un tratamiento adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, sobre todo si se administra más de una dosis de este medicamento.
Midazolam (oral) Triazolam		La administración conjunta de midazolam o triazolam por vía oral y SYMTUZA® está contraindicada (ver "Contraindicaciones").

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de darunavir, cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamida, solos o en combinación, en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales directos en relación con el

Página 39 de 48
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

El tratamiento con darunavir/cobicistat (dos de los componentes de SYMTUZA®) durante el embarazo da como resultado una baja exposición a darunavir (ver "Propiedades farmacocinéticas" n), lo cual se puede asociar con un mayor riesgo de fracaso al tratamiento y un aumento del riesgo de transmisión del VIH al neonato. 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 "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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.

Teniendo en cuenta tanto la posibilidad de transmisión del VIH como las posibles reacciones adversas para el lactante, se debe aconsejar a las madres que no den el pecho si están tomando SYMTUZA®.

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 "Datos preclínicos sobre seguridad"). Basándose en los estudios realizados en animales, no se esperan efectos sobre la reproducción o la fertilidad con SYMTUZA®.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Se debe informar a los pacientes de que pueden presentar mareos durante el tratamiento con SYMTUZA® (ver "Reacciones adversas").

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

Página 40 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

la barrera hematoencefálica. Debido a las incertidumbres relacionadas con la velocidad de desarrollo de la barrera hematoencefálica humana y las enzimas hepáticas, SYMTUZA® 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 esternebras 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

Página 41 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

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 D/C/F/TAF), 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 posteriores a la comercialización 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-299-0102) y el estudio fase 3 (AMBER, TMC114FD2HTX3001) fueron diarrea (20,0%), exantema (12,0%), cefalea (11,6%), náuseas (8,8%) y cansancio (7,1%).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (> 5%) en pacientes con tratamiento previo y virológicamente suprimidos (estudio EMERALD, TMC114IFD3013) fueron diarrea (7,9%), cefalea (7,6%) y dolor abdominal (5,4%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la manera siguiente: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA **Categoría de frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
frecuente	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	
poco frecuente	hipersensibilidad (al medicamento), síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria

Página 42 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
frecuente	anorexia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, aumento de lipoproteínas de baja densidad, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia
poco frecuente	dislipidemia, hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	
frecuente	sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	
muy frecuente	cefalea
frecuente	Mareo
Trastornos gastrointestinales	
muy frecuente	diarrea, náuseas
frecuente	vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, aumento de las enzimas pancreáticas
poco frecuente	pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares	
frecuente	aumento de las enzimas hepáticas
poco frecuente	hepatitis aguda [a], hepatitis citolítica [a]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
muy frecuente	exantema (incluyendo exantema macular, maculopapular, papular, eritematoso, prurítico, exantema generalizado y dermatitis alérgica)
frecuente	prurito, urticaria
poco frecuente	angioedema
rara	reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos [a], síndrome de Stevens-Johnson [a]
frecuencia no conocida	necrólisis epidérmica tóxica [a], pustulosis exantemática generalizada aguda [a]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
frecuente	artralgia, mialgia
poco frecuente	Osteonecrosis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
poco frecuente	ginecomastia [a]

Página 43 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
frecuente	astenia, cansancio
Exploraciones complementarias	
frecuente	aumento de la creatinina en sangre

[a] Otras reacciones adversas observadas únicamente en otros ensayos con darunavir/ritonavir o durante la experiencia posterior a la comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Exantema
El exantema es una reacción adversa frecuente en los pacientes tratados con darunavir. El exantema fue mayoritariamente de intensidad leve o moderado, y con frecuencia ocurrió en las cuatro primeras semanas de tratamiento y remitió al continuar con el tratamiento (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En los ensayos Fase 2/3 en pacientes sin tratamiento previo, el 12,0% (56/465) de los pacientes tratados con SYMTUZA presentaron exantema (la mayoría de ellos de grado 1), el 1,5% (7/465) de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a exantema y, entre estos, un paciente suspendió el tratamiento debido a exantema e hipersensibilidad. En el ensayo Fase 3 en pacientes con tratamiento previo virológicamente suprimidos (estudio EMERALD, TMC114IFD3013), el 3,7% (28/763) de los pacientes tratados con SYMTUZA® presentaron exantema (la mayoría de ellos de grado 1), y ninguno interrumpió el tratamiento debido a exantema.

Parámetros metabólicos
El peso y las concentraciones sanguíneas de lípidos y glucosa pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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 HDL y LDL directo y triglicéridos, entre el momento basal y la semana 48. 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/COBI+F/TDF en la semana 48.

La mediana de la variación del colesterol total fue de 0,74 mmol/l con D/C/F/TAF y de 0,27 mmol/l con DRV/COBI +F/TDF ($p < 0,001$). Se observaron variaciones entre el momento basal y la semana 48 en el colesterol LDL directo (0,45 mmol/l con D/C/F/TAF frente a 0,13 mmol/l con DRV/COBI+F/TDF, $p < 0,001$), el colesterol HDL (0,11 mmol/l con D/C/F/TAF frente a 0,04 mmol/l con DRV/COBI+F/TDF, $p = 0,001$) y los triglicéridos (0,27 mmol/l con D/C/F/TAF frente a -0,16 mmol/l con DRV/COBI+F/TDF, $p < 0,001$).

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 fosfocinasa (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).

Página 44 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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 $eGFR_{CG}$ en la primera evaluación durante el tratamiento (semana 2) y se mantuvieron estables durante 48 semanas. En la semana 48, las variaciones con respecto al valor basal fueron menores con darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (D/C/F/TAF) que con darunavir+cobicistat+emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (D+C+F/TDF). La mediana de la variación de $eGFR_{CG}$ 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 ($FGe_{CKD\text{-}EPI\ CistC}$) fueron, respectivamente, de 4,0 ml/min/1,73 m² y 1,6 ml/min/1,73 m² (p = 0,001).

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 estudio 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 "Propiedades farmacodinámicas").

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

Página 45 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 estudio 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 monoinfección por el VIH-1 (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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 nacional de notificación.

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 "Reacciones adversas").

No hay ningún antídoto específico para la sobredosis de SYMTUZA®. El tratamiento de la sobredosis de SYMTUZA® consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo el monitoreo de los signos 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Página 46 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en el envase original entre 15 y 30°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Periodo de validez
Ver fecha de vencimiento que aparece en la caja y en el frasco.
Después de la primera apertura: 6 semanas.

PRESENTACIONES

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. Envases de un frasco por caja.

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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes"

Elaborado por:
Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada.

Acondicionado por:
Janssen Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, Latina, Italia.

Acondicionamiento secundario alternativo por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Ruta 8, Km 63.5, Localidad de Fátima, Buenos Aires.

Importado por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
Mendoza 1259, (C1428DJG) Buenos Aires - Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Venta bajo receta archivada.
Certificado N°
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Specialist: CPB	MAF revision: MAG
	QC: YK
HA approval date:	AR_DAR-COB-EMT-TEN_FCT_PI_EUPI Sep-18_V2.0+D_es

Página 47 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

Specialist: CPB
Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad Anónima
CUIT 30598129246
Asuntos Regulatorios

MAF revision: MAG
DCI: VI
HA approval date:
AR_DAR-COB-EMT-TEN_FCT_PI_EUPI Sep-18_V2.0+D_es

Página 48 de 48

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

SYMTUZA®
DARUNAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA
800 mg/150 mg/200 mg/10 mg

30 comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta bajo receta archivada

Cada comprimido recubierto contiene 800 mg de darunavir (como etanolato), 150 mg de cobicistat (equivalente a 288,5 mg de cobicistat en dióxido de silicio coloidal), 200 mg de emtricitabina y 10 mg de tenofovir alafenamida (como fumarato). Excipientes: c.s.

Información sobre el producto: Ver prospecto adjunto.

Conservar en el envase original entre 15 y 30°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Importado por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., Mendoza 1259, (C1428DJG) Buenos Aires, ARGENTINA.
Dir.Téc.: Georgina Rodriguez, Farm.-Bioq.

Lote N°:
Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad Anónima
CUIT 30598129246
Asuntos Regulatorios

Página 1 de 1

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

SYMTUZA®
DARUNAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA
800 mg/150 mg/200 mg/10 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta bajo receta archivada — 30 comprimidos recubiertos

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene 800 mg de darunavir (como etanolato), 150 mg de cobicistat (equivalente a 288,5 mg de cobicistat en dióxido de silicio coloidal), 200 mg de emtricitabina y 10 mg de tenofovir alafenamida (como fumarato).
Excipientes:
Núcleo: Dióxido de silicio coloidal 138,5 mg (como componente del cobicistat en dióxido de silicio coloidal), Celulosa microcristalina 112,2 mg, Croscarmelosa sódica 49,6 mg, Estearato de magnesio 21,7 mg. *Recubrimiento:* Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 18,6 mg, Macrogol 4000 9,4 mg, Dióxido de titanio 9,3 mg, Talco 6,9 mg, Óxido de hierro amarillo 2,3 mg.

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional:
Ver prospecto adjunto.

Conservar en el envase original entre 15 y 30°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (C1428DJG) Buenos Aires
ARGENTINA
Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Elaborado por:
Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada.

Acondicionado por:
Janssen Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, Latina, Italia

Acondicionamiento secundario alternativo por:
JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Ruta 8, Km 63.5, Localidad de Fátima, Buenos Aires.

Página 1 de 2

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Producto: SYMTUZA®
Nro de registro:

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Lote N°:
Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad Anónima
CUIT 30598129246
Asuntos Regulatorios

Página 2 de 2

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

18 de diciembre de 2018

DISPOSICIÓN N° 2575

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58874

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2001-000110-18-1

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
EMTRICITABINA 200 mg - DARUNAVIR 800 mg COMO DARUNAVIR ETANOLATO 867 mg - COBICISTAT 150 mg COMO COBICISTAT (EN DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL) 288,5 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 10 mg COMO TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO 11,2 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	654713

anmat

SORRENTINO LLADO Yamila Ayelen
CUIL 27319639956

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 13 DE DICIEMBRE DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 2575

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58874

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA

Representante en el país: No corresponde.

Nº de Legajo de la empresa: 7034

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SYMTUZA

Nombre Genérico (IFA/s): EMTRICITABINA - DARUNAVIR - COBICISTAT - TENOFOVIR ALAFENAMIDA

Concentración: 200 mg - 800 mg - 150 mg - 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
EMTRICITABINA 200 mg - DARUNAVIR 800 mg COMO DARUNAVIR ETANOLATO 867 mg - COBICISTAT 150 mg COMO COBICISTAT (EN DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL) 288,5 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 10 mg COMO TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO 11,2 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 112,2 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 49,6 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 21,7 mg NÚCLEO 1 ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 18,6 mg CUBIERTA 1 MACROGOL 4000 9,4 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 9,3 mg CUBIERTA 1 TALCO 6,9 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 2,3 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA PP Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS + DESECANTE

Contenido por envase primario: FRASCO POR 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO POR 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15º C hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: CONDICIONES DE CONSERVACIÓN EN RÓTULO Y PROSPECTO: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL ENTRE 15 Y 30°C. MANTENER EL FRASCO PERFECTAMENTE CERRADO PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

PERIODO DE VIDA UTIL: 24 MESES

PERIODO DE VALIDEZ DESPUÉS DE LA PRIMERA APERTURA: 6 SEMANAS

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AR22

Acción terapéutica: ANTIVIRAL PARA USO SISTEMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: 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®.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON INC.	2100 SYNTEX COURT	MISSISSAUGA, ONTARIO	CANADÁ (CANADÁ)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG SPA	VIA C. JANSSEN, BORGO SAN MICHELE	LATINA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

c)Acondicionamiento secundario:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA	RUTA 8 KM 63.5; FATIMA PILAR	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
JANSSEN CILAG SPA	VIA C. JANSSEN, BORGO SAN MICHELE	LATINA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5, FATIMA	-	ARGENTINA

País de elaboración: CANADÁ (CANADÁ)

País de origen: CANADÁ (CANADÁ)

País de procedencia del producto: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA) - BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000110-18-1

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -