ESTA CARA A LA VISTA

15 mm

32220

10 mm

Sertralina	Dosis única de 50 mg	150 una vez al día[c]	Cobicistat 150 una vez al día[c]	19	0,88 (0,82 - 0,93)	0,94 (0,89 - 0,98)	0,99 (0,93 - 1,05)
Sofosbuvir/ Velpatasvir	400/100 mg una vez al día	150 una vez al día[e]	Cobicistat 150 una vez al día[e,f]	24	0,93 (0,86 - 1,00)	0,93 (0,87 - 0,99)	0,97 (0,91 - 1,04)
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	400/100/100 + 100 Voxilaprevir una vez al día[g]	150 una vez al día[c]	Cobicistat 150 una vez al día[c]	29	0,79 (0,75 - 0,85)	0,94 (0,88 - 1,00)	1,32 (1,17 - 1,49)

a. Todos los estudios de interacción fueron realizados con voluntarios sanos.
b. El antiácido de máxima concentración contenía 80 mg de hidróxido de aluminio, 80 mg de hidróxido de magnesio, y 8 mg de simeticona, por mL
c. Estudio realizado con GENVOYA® (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida).
d. El cambio porcentual en los parámetros FC del cobicistat (IC de 90%) fue de 1,25 (1,18 a 1,32) para la $C_{máx}$, de 1,59 (1,49 a 1,70) para el ABC y de 4,25 (3,47 a 5,22) para la $C_{mín}$.
e. Estudio realizado con STRIBILD®.
f. El cambio porcentual de los parámetros farmacocinéticos de cobicistat (90% CI) fue1,11 (1,06, 1,17) para la $C_{máx}$, 1,23 (1,17, 1,29) para el ABC, y 1,71 (1,54, 1,90) para la $C_{mín}$.
g. Estudio realizado con voxilaprevir 100 mg adicional para alcanzar exposiciones de voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por VHC.

Tabla 10 Interacciones de fármacos: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de emtricitabina[a]

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de emtricitabina (mg)	N	Cociente medio de los parámetros farmacocinéticos de emtricitabina (90% CI); sin efecto = 1,00		
				$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
Famciclovir	500 dosis única	200 dosis única	124	0,90 (0,80 - 1,01)	0,93 (0,87 - 0,99)	NC

NC=No calculado
a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.

Tabla 11 Interacciones de fármacos: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de Tenofovir DF[a]

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Tenofovir DF (mg)	N	Cociente medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado (IC del 90%); sin efecto = 1,00		
				$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
Sofosbuvir/ Velpatasvir	400/100 una vez pr día	300 una vez pr día[b]	24	1,36 (1,25 - 1,47)	1,35 (1,29 - 1,42)	1,45 (1,39 - 1,51)

a. Todos los estudios de interacción fueron realizados con voluntarios sanos.
b. Estudio realizado con STRIBILD®.

Tabla 12 Interacciones de fármacos: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de elvitegravir más cobicistat, cobicistat, emtricitabina o STRIBILD®[a]

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de elvitegravir[b] (mg)	Dosis de refuerzo de cobicistat (mg)	Dosis de FTC (mg)	N	Cociente medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado[c] (IC del 90%); sin efecto = 1,00		
						$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
Atorvastatina	Dosis única de 10	150 una vez por día[d]	150 una vez por día[d]	200 una vez por día	16	2,32 (1,91 - 2,82)	2,60 (2,31 - 2,93)	NC
Buprenorfina	16-24 una vez por día	150 una vez por día	150 una vez por día	NA	17	1,12 (0,98 - 1,27)	1,35 (1,18 - 1,55)	1,66 (1,43 - 1,93)
Norbuprenorfina						1,24 (1,03 - 1,49)	1,42 (1,22 - 1,67)	1,57 (1,31 - 1,88)
Carbamazepina	200 dos veces por día	150 una vez por día	150 una vez por día	NA	12	1,40 (1,32 - 1,49)	1,43 (1,36 - 1,52)	1,51 (1,41 - 1,62)
Carbamazepina-10,11-epóxido						0,73 (0,70 - 0,78)	0,65 (0,63 - 0,66)	0,59 (0,57 - 0,61)
Desipramina	Dosis única de 50	N/A	150 una vez por día	NA	8	1,24 (1,08 - 1,44)	1,65 (1,36 - 2,02)	NC
Digoxina	Dosis única de 0,5	N/A	150 una vez por día	NA	22	1,41 (1,29 - 1,55)	1,08 (1,00 - 1,17)	NC
Famciclovir	Dosis única de 500	NA	NA	Dosis única de 200	12	0,93 (0,78 - 1,11)	0,91 (0,84 - 0,99)	NC
Ledipasvir	90/400 una vez por día	150 una vez por día	150 una vez por día	NA	29	1,93 (1,51 - 1,75)	1,78 (1,64 - 1,94)	1,91 (1,76 - 2,08)
Sofosbuvir						1,33 (1,14 - 1,56)	1,36 (1,21 - 1,52)	NA
GS-331007[f]						1,33 (1,22 - 1,44)	1,44 (1,41 - 1,48)	1,53 (1,47 - 1,59)
Naloxona	4-6 una vez por día	150 una vez por día	150 una vez por día	NA	17	0,72 (0,61 - 0,85)	0,72 (0,59 - 0,87)	NA
Norgestimato/ etinilestradiol	0,180/0,215/0,250 de norgestimato una vez por día	150 una vez por día[d]	150 una vez por día[d]	200 una vez por día	13	2,08 (2,00 - 2,17)	2,26 (2,15 - 2,37)	2,67 (2,43 - 2,92)
	0,025 de etinilestradiol una vez por día					0,94 (0,86 - 1,04)	0,75 (0,69 - 0,81)	0,56 (0,52 - 0,61)
R-metadona	80-120 por día	150 una vez por día	150 una vez por día	NA	11	1,01 (0,91 - 1,13)	1,07 (0,96 - 1,19	1,10 (0,95 - 1,28)
S-metadona						0,96 (0,87 - 1,06)	1,00 (0,89 - 1,12)	1,02 (0,89 - 1,17)
Sofosbuvir	400/100 una vez por día	150 una vez por día[f]	150 una vez por día[f]	200 una vez por día[f]	24	1,01 (0,85 - 1,19)	1,24 (1,13 - 1,37)	NA
GS-331007[e]						1,13 (1,07 - 1,18)	1,35 (1,30 - 1,40)	1,45 (1,38 - 1,52)
Velpatasvir						1,05 (0,93 - 1,19)	1,19 (1,07 - 1,34)	1,37 (1,22 - 1,54)
Sofosbuvir	400/100/100 + 100 Voxilaprevir[g] una vez por día	150 una vez por día[d]	150 una vez por día[d]	200 una vez por día[f]	29	1,27 (1,09 - 1,48)	1,22 (1,12 - 1,32)	NC
GS-331007[e]						1,28 (1,25 - 1,32)	1,43 (1,39 - 1,47)	NC
Velpatasvir						0,96 (0,89 - 1,04)	1,16 (1,06 - 1,27)	1,46 (1,30 - 1,64)
Voxilaprevir						1,92 (1,63 - 2,26)	2,71 (2,30 - 3,19)	4,50 (3,68 - 5,50)
Rifabutina	150 una vez día por medio	150 una vez por día	150 una vez por día	NA	12	1,09 (0,98 - 1,20)[h]	0,92 (0,83 - 1,03)[h]	0,94 (0,85 - 1,04)[e]
25-O-desacetil-rifabutina					12	4,84 (4,09 - 5,74)[h]	6,25 (5,08 - 7,69)[h]	4,94 (4,04 - 6,04)[e]
Rosuvastatina	Dosis única de 10	150 una vez por día	Dosis única de 150	NA	10	1,89 (1,48 - 2,42)	1,38 (1,14 - 1,67)	NC
Sertralina	Dosis única de 50	50 una vez por día[d]	150 una vez por día[d]	200 una vez por día[d]	19	1,14 (0,94 - 1,38)	0,93 (0,77 - 1,13)	NA

FTC = Emtricitabina
a. Todos los estudios de interacción fueron realizados en voluntarios sanos.
b. NA = No aplicable
c. NC = No calculado.
d. Estudio realizado con GENVOYA®.
e. El metabolito nucleosídico circulante predominante de sofosbuvir.
f. Estudio realizado con STRIBILD®.
g. Estudio realizado con voxilaprevir adicional de 100 mg para lograr las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.
h. Comparación basada en rifabutina 300 mg una vez al día.

11.4 Microbiología
Mecanismo de acción
Elvitegravir: El elvitegravir inhibe la actividad de transferencia de cadenas de la integrasa del VIH-1 (inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa [ITCI]), una enzima codificada por el VIH-1 que es necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa evita la integración del ADN del VIH-1 en el ADN genómico del huésped, lo que bloquea la formación del provirus del VIH-1 y la propagación de la infección viral. El elvitegravir no inhibe las topoisomerasas humanas I o II.
Cobicistat: El cobicistat es un inhibidor selectivo basado en el mecanismo de los citocromos P450 de la subfamilia de la CYP3A. La inhibición que ejerce el cobicistat en el metabolismo mediado por la CYP3A potencia la exposición sistémica de los sustratos de la CYP3A, como el elvitegravir, cuando la biodisponibilidad es limitada y la semivida reduce su duración por el metabolismo dependiente de la CYP3A.
Emtricitabina: La emtricitabina, un análogo de nucleósido sintético de la citidina, se fosforila por acción de las enzimas celulares para formar el 5'-trifosfato de emtricitabina. El 5'-trifosfato de emtricitabina inhibe la actividad de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1 al competir con el sustrato natural 5'-trifosfato de desoxicitidina y al ser incorporado al ADN viral incipiente, lo que genera la terminación de la cadena. El 5'-trifosfato de emtricitabina es un inhibidor débil de las ADN polimerasas α, β y ε, y de la ADN polimerasa γ mitocondrial de mamíferos.
Tenofovir DF: El tenofovir DF es un diéster de fosfonato nucleósido acíclico análogo del monofosfato de adenosina. El tenofovir DF requiere la hidrólisis inicial del diéster para su conversión a tenofovir y fosforilaciones subsiguientes por medio de enzimas celulares para formar el difosfato de tenofovir. El difosfato de tenofovir inhibe la actividad de la TI del VIH-1 al competir con el sustrato natural 5'-trifosfato de desoxiadenosina y, una vez incorporado al ADN, por la terminación de la cadena de ADN. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las ADN polimerasas α y β, y de la ADN polimerasa γ mitocondrial de mamíferos.
Actividad antiviral en cultivo celular
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: La combinación triple de elvitegravir, emtricitabina y tenofovir no mostró actividad antagonista en ensayos de actividad antiviral combinada en cultivo celular, y tampoco se vio afectada por la adición de cobicistat.
Elvitegravir: Se evaluó la actividad antiviral del elvitegravir contra aislamientos clínicos y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides T, monocitos/macrófagos y linfocitos primarios de sangre periférica. Los valores del 50% de la concentración eficaz (CE_{50}) variaron entre 0,02 y 1,7 nM. El elvitegravir mostró actividad antiviral en cultivo celular contra los clados A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de CE_{50} variaron entre 0,1 y 1,3 nM), además de actividad contra el VIH-2 (valor de CE_{50} de 0,53 nM). El elvitegravir no mostró inhibición de la replicación del VHB ni del VHC en cultivo celular.
Cobicistat: El cobicistat no presenta actividad antiviral detectable en cultivo celular contra el VIH-1, VHB o VHC, y tampoco antagoniza la actividad antiviral del elvitegravir, la emtricitabina o el tenofovir.
Emtricitabina: Se evaluó la actividad antiviral de la emtricitabina contra aislamientos clínicos y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides T, la línea celular MAGI-CCR5 y células mononucleares primarias de sangre periférica. Los valores de CE_{50} correspondientes a la emtricitabina estuvieron dentro del intervalo de 0,0013-0,64 micromolar. La emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivo celular contra los clados A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (los valores de CE_{50} variaron entre 0,007 y 0,075 micromolar), y también actividad específica contra la cepa del VIH-2 (los valores de CE_{50} variaron entre 0,007 y 1,5 micromolar).
Tenofovir DF: Se evaluó la actividad antiviral del tenofovir contra aislamientos clínicos y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides T, monocitos/macrófagos primarios y linfocitos de sangre periférica. Los valores de CE_{50} correspondientes al tenofovir estuvieron dentro del intervalo de 0,04-8,5 micromolar. El tenofovir mostró actividad antiviral en cultivo celular contra los clados A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de CE_{50} variaron entre 0,5 y 2,2 micromolar), y también actividad específica contra la cepa del VIH-2 (los valores de CE_{50} variaron entre 1,6 y 5,5 micromolar).
Resistencia
En cultivo celular
Elvitegravir: Se han seleccionado aislamientos del VIH-1 con susceptibilidad reducida al elvitegravir en cultivo celular. La susceptibilidad reducida al elvitegravir estuvo asociada con las sustituciones primarias T66A/I, E92G/Q, S147G y Q148R en la integrasa. Las sustituciones adicionales en la integrasa observadas en la selección en cultivo celular incluyeron D10E, S17N, H51Y, F121Y, S153F/Y, E157Q, D232N, R263K y V281M.
Emtricitabina y tenofovir DF: Se han seleccionado aislamientos del VIH-1 con susceptibilidad reducida a la emtricitabina o al tenofovir en cultivo celular. La susceptibilidad reducida a la emtricitabina estuvo asociada con sustituciones M184V/I en la TI del VIH-1. Los aislamientos del VIH-1 seleccionados por el tenofovir expresaron una sustitución K65R en la TI del VIH-1 y redujeron 2-4 veces la susceptibilidad al tenofovir.
En estudios clínicos
Elvitegravir: El desarrollo de sustituciones T66A/I/K, E92G/Q, T97A, S147G, Q148H/K/R y N155H en la proteína de la integrasa del VIH-1 estuvo asociado principalmente con la resistencia al elvitegravir. Además de estas sustituciones primarias asociadas con la resistencia al elvitegravir, también se observaron ocasionalmente sustituciones E92A, F121C/Y, P145S, Q146I/L/R y N155S, y se demostró que reducen la susceptibilidad al elvitegravir. En los aislamientos virales que albergaban las sustituciones primarias observadas en asociación con la resistencia al elvitegravir, se detectaron sustituciones adicionales en la integrasa, que incluyeron H51Y, L68I/V, G70R, V72A/N, I73V, Q95K/R, S119R, E138A/K, G140A/C/S, E157Q, K160N, E170A, S230R y D232N.
Emtricitabina y tenofovir Disoproxil Fumarato: Se han seleccionado aislamientos de VIH-1 con susceptibilidad reducida a la emtricitabina o al tenofovir obtenidos de sujetos que presentaron fracaso virológico en los ensayos clínicos. El análisis genotípico de estos aislamientos identificó sustituciones de los aminoácidos M184V/I y K65R en la TI viral, respectivamente.
Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF: En los ensayos clínicos efectuados en sujetos infectados por el VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral [en los estudios 102 y 103, *ver Estudios clínicos (13)]*, al cabo de 144 semanas, se observó el desarrollo de una o más sustituciones primarias asociadas con la resistencia al elvitegravir, a la emtricitabina y/o al tenofovir en los virus obtenidos del 51% (18/35) de los sujetos que tuvieron un fracaso terapéutico con STRIBILD®, que contaban con datos de resistencia genotípica evaluables, que habían recibido al menos 8 semanas de STRIBILD® y que tenían un valor de ARN del VIH-1 superior o igual a 400 copias por ml en la confirmación del fracaso virológico, al final de cada año del estudio o en el momento de la suspensión prematura del fármaco del estudio. Las sustituciones que surgieron más comúnmente fueron M184V/I (N=17) en la TI del VIH-1 y las sustituciones primarias asociadas con la resistencia al elvitegravir E92Q (N=9), N155H (N=5), Q148R (N=3), T66I (N=2) y T97A (N=1) en la integrasa; también se detectó la sustitución K65R en la TI (N=5). En los aislamientos virales que albergaban las sustituciones primarias observadas en asociación con la resistencia al elvitegravir, se detectaron sustituciones adicionales en la integrasa, que incluyeron H51Y, L68I/V, G70R, I73V, G140C, S153A, E157Q y G163R. El virus presente en todos los sujetos con datos evaluables para la TI y la integrasa, y cuyo virus desarrolló sustituciones en la integrasa asociadas con la resistencia al elvitegravir (N=14) también desarrolló las sustituciones M184I/V en la TI, y se redujo la susceptibilidad tanto al elvitegravir como a la emtricitabina. En los análisis fenotípicos, los aislamientos del VIH-1 que expresaban las sustituciones M184V/I en la TI mostraron una susceptibilidad reducida a la emtricitabina (entre 42 y más de 152 veces); los que expresaban las sustituciones primarias en la integrasa asociadas con la resistencia al elvitegravir mostraron una susceptibilidad reducida al elvitegravir (entre 4 y más de 198 veces); y aquellos que expresaban la sustitución K65R en la TI mostraron una susceptibilidad reducida al tenofovir (de 0,8 a 1,6 veces), en comparación con el VIH-1 silvestre de referencia.
La cantidad de fracasos virológicos con datos evaluables (N=1) en los ensayos clínicos realizados con sujetos infectados por el VIH-1, con supresión virológica y sin antecedentes de fracaso virológico [estudios 115 y 121, *ver Estudios clínicos (13)]* fue insuficiente para establecer conclusiones acerca del desarrollo de resistencia.
Resistencia cruzada
Los aislamientos de los sujetos que fracasaron con el tratamiento con STRIBILD® exhibían diversos grados de resistencia cruzada dentro de las clases terapéuticas de los ITCI y NRTI según las sustituciones específicas observadas. Estos aislamientos se mantuvieron susceptibles a todos los INNTI y los inhibidores de la proteasa.
Elvitegravir: Se ha observado resistencia cruzada entre los ITCI. Los virus resistentes al elvitegravir mostraron diversos grados de resistencia cruzada al raltegravir en cultivo celular según el tipo y la cantidad de sustituciones en la integrasa del VIH-1. De las sustituciones primarias asociadas con la resistencia al elvitegravir que se evaluaron (T66A/I/K, E92G/Q, T97A, S147G, Q148H/K/R y N155H), todas salvo tres (T66I, E92G y S147G) redujeron más de 1,5 veces la susceptibilidad al raltegravir (por encima del corte biológico para el raltegravir) cuando se introdujeron individualmente en el virus silvestre mediante mutagénesis dirigida al sitio. De las sustituciones primarias asociadas con la resistencia al raltegravir (Y143C/H/R, Q148H/K/R y N155H), todas salvo Y143C/H redujeron más de 2,5 veces la susceptibilidad al elvitegravir (por encima del corte biológico para el elvitegravir).
Emtricitabina: Se ha observado resistencia cruzada entre los NRTI. Los aislamientos resistentes a la emtricitabina que albergan una sustitución M184V/I en la TI del VIH-1 presentaron resistencia cruzada a la lamivudina. Los aislamientos del VIH-1 que contienen la sustitución K65R en la TI, seleccionados *in vivo* por el abacavir, la didanosina y el tenofovir, demostraron una susceptibilidad reducida a la inhibición ejercida por la emtricitabina.
Tenofovir DF: Se ha observado resistencia cruzada entre los NRTI. La sustitución K65R en la TI del VIH-1 seleccionada por el tenofovir también es seleccionada en algunos pacientes infectados por el VIH-1 tratados con abacavir o didanosina. Los aislamientos del VIH-1 con la sustitución K65R también mostraron una susceptibilidad reducida a la emtricitabina y la lamivudina. Por lo tanto, puede generarse resistencia cruzada entre estos NRTI en los pacientes cuyo virus alberga la sustitución K65R. La sustitución K70E seleccionada clínicamente por el tenofovir DF reduce la susceptibilidad al abacavir, la didanosina, la emtricitabina, la lamivudina y el tenofovir. Los aislamientos del VIH-1 obtenidos de pacientes (N=20) cuyo VIH-1 expresó una media de 3 sustituciones de aminoácidos de la TI asociadas con la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) disminuyeron 3,1 veces la susceptibilidad al tenofovir. Los sujetos cuyo virus expresó una sustitución L74V en la TI sin sustituciones asociadas con la resistencia a la zidovudina (N=8) tuvieron una respuesta reducida al tenofovir DF. Se dispone de datos limitados sobre los pacientes cuyo virus expresó una sustitución Y115F (N=3), una sustitución Q151M (N=2) o una inserción T69 (N=4) en la TI del VIH-1; todos ellos tuvieron una respuesta reducida en los ensayos clínicos.

12 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
12.1 Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad
Elvitegravir: Se llevaron a cabo estudios a largo plazo sobre la carcinogenicidad del elvitegravir en ratones (104 semanas) y en ratas durante un máximo de 88 semanas (machos) y 90 semanas (hembras). No se observaron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en ratones tratados con dosis de hasta 2000 mg por kg por día como monoterapia o en combinación con RTV en dosis de 25 mg por kg por día con exposiciones 3 y 14 veces mayores, respectivamente, que la exposición sistémica humana con la dosis diaria recomendada de 150 mg. No se observaron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en ratas tratadas con dosis de hasta 2000 mg por kg por día, con exposiciones en machos y hembras 12 y 27 veces mayores, respectivamente, que la exposición sistémica humana.
El elvitegravir no fue genotóxico en la prueba bacteriana de retromutación (prueba de Ames) ni en la determinación de micronúcleos de rata. En un análisis de anomalías cromosómicas *in vitro*, el elvitegravir fue negativo al evaluarse con activación metabólica; sin embargo, se observó una respuesta ambigua al evaluarse sin activación.
El elvitegravir no afectó la fertilidad en ratas machos y hembras con exposiciones (ABC) aproximadamente 16 y 30 veces más altas, respectivamente, que en seres humanos con la dosis terapéutica diaria de 150 mg.
La fertilidad fue normal en las crías de las ratas expuestas a diario desde antes del nacimiento (exposición intrauterina) hasta la madurez sexual, con exposiciones diarias (ABC) aproximadamente 18 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada de 150 mg.
Cobicistat: En un estudio a largo plazo sobre la carcinogenicidad en ratones, no se observaron incrementos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores al administrar dosis de hasta 50 y 100 mg/kg/día (machos y hembras, respectivamente). Las exposiciones al cobicistat con estas dosis fueron aproximadamente 7 (machos) y 16 (hembras) veces mayores, respectivamente, que la exposición sistémica en seres humanos con la dosis terapéutica diaria. En un estudio a largo plazo sobre la carcinogenicidad del cobicistat en ratas, se observó un aumento en la incidencia de adenomas y/o carcinomas foliculares de la glándula tiroides al administrar dosis de 25 y 50 mg/kg/día en machos y dosis de 30 mg/kg/día en hembras. Se considera que los hallazgos sobre las células foliculares son específicos de las ratas, son secundarios a la inducción de enzimas microsomales hepáticas y al desequilibrio hormonal tiroideo, y no son relevantes para los seres humanos. Con las dosis más altas evaluadas en el estudio sobre la carcinogenicidad en ratas, las exposiciones sistémicas fueron aproximadamente 2 veces mayores que la exposición sistémica en los seres humanos con la dosis terapéutica diaria.
El cobicistat no fue genotóxico en la prueba bacteriana de retromutación (prueba de Ames) ni en los ensayos de linfoma de ratón o micronúcleos de rata.
El cobicistat no afectó la fertilidad en ratas machos o hembras con exposiciones diarias (ABC) aproximadamente 4 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada de 150 mg.
La fertilidad fue normal en las crías de las ratas expuestas a diario desde antes del nacimiento (exposición intrauterina) hasta la madurez sexual, con exposiciones diarias (ABC) aproximadamente 1,2 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada de 150 mg.
Emtricitabina: En estudios a largo plazo sobre la carcinogenicidad de la emtricitabina, no se observaron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en ratones tratados con dosis de hasta 750 mg por kg por día (23 veces la exposición sistémica humana con la dosis terapéutica de 200 mg por día) ni en ratas tratadas con dosis de hasta 600 mg por kg por día (28 veces la exposición sistémica humana con la dosis terapéutica).
La emtricitabina no fue genotóxica en la prueba bacteriana de retromutación (prueba de Ames) ni en las determinaciones de linfoma de ratón o micronúcleos de ratón.
La emtricitabina no afectó la fertilidad en ratas machos con exposiciones aproximadamente 140 veces mayores ni en ratones machos y hembras con exposiciones (ABC) aproximadamente 60 veces más altas que en seres humanos tratados con la dosis diaria recomendada de 200 mg. La fertilidad fue normal en las crías de los ratones expuestos a diario desde antes del nacimiento (exposición intrauterina) hasta la madurez sexual, con exposiciones diarias (ABC) aproximadamente 60 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada de 200 mg.
Tenofovir DF: Se llevaron a cabo estudios a largo plazo sobre la carcinogenicidad oral del tenofovir DF en ratones y ratas con exposiciones aproximadamente hasta 10 veces (ratones) y 4 veces (ratas) mayores que las observadas en seres humanos con la dosis terapéutica para la infección por el VIH-1. Con la dosis alta administrada a ratones hembras, se incrementaron los adenomas hepáticos con exposiciones 10 veces mayores que las de los seres humanos. En ratas, el estudio arrojó resultados negativos en cuanto a hallazgos de carcinogénesis con exposiciones hasta 4 veces mayores que las observadas en seres humanos con la dosis terapéutica.
El tenofovir DF fue mutagénico en la determinación de linfoma de ratón *in vitro* y negativo en una prueba de mutagenicidad bacteriana (prueba de Ames) *in vitro*. En una determinación de micronúcleos de ratón *in vivo*, el tenofovir DF tuvo resultados negativos cuando se administró a ratones machos.
No se observaron efectos en la fertilidad, la capacidad de apareamiento ni el desarrollo embrionario inicial cuando se administró tenofovir DF con una dosis equivalente a 10 veces la dosis para seres humanos, sobre la base de comparaciones de la superficie corporal, a ratas machos durante 28 días antes del apareamiento y a ratas hembras durante 15 días antes del apareamiento hasta el séptimo día de gestación. Sin embargo, se observó una alteración del ciclo estral en las ratas hembras.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS
13.1 Descripción de estudios clínicos
La eficacia y la seguridad de STRIBILD® se evaluaron en los estudios que se resumen en la tabla 13.

Tabla 13 Estudios realizados con STRIBILD® en sujetos infectados por el VIH-1

Estudio	Población	Grupos del estudio (N)[a]	Momento de evaluación (semana)
Estudio 102[b,c]	Adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral	STRIBILD® (348) ATRIPLA® (352)	144
Estudio 103[b,c]		STRIBILD® (353) TRUVADA®+atazanavir+ritonavir (355)	
Estudio 115[c,d]	Adultos con supresión virológica y sin antecedentes de fracaso virológico[f]	STRIBILD® (293) TRUVADA®+IP+ritonavir (140)	48
Estudio 121[c,d]		STRIBILD® (291) TRUVADA®+NNRTI (143)	
Estudio 112[e]	Adolescentes sin tratamiento previo, de edad entre 12 y menos de 18 años	STRIBILD® (50)	48

a. Aleatorizados y tratados.
b. Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo.
c. Los pacientes tenían un valor de aclaramiento de creatinina estimado superior o igual a 70 ml/min en la selección.
d. Estudio aleatorizado, abierto, controlado con principio activo.
e. Estudio abierto.
f. ARN del VIH-1 inferior a 50 copias por ml

Nomb. Producto:	STRIBILD®	Presentación:	PROSPECTO
Cód. Interno:	32220-002	Pharmacode:	32220
Cód. EAN:			
Sustrato:	Afiche 45 g		
Tintas CMYK:			
Tintas Pantone:	1 Reflex blue C		
Barniz:	NO		
Troquel:	NO	Fto. Ab. 420 x 600 mm	Fto. Cerrado: 140 x 37,5 mm
Aprobación:	14/05/2022		

Classic Diseño & Fotografía
O.T. 3546

13.2 Resultados de los estudios clínicos en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral
En el estudio 102, los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1, ya sea para recibir STRIBILD® (N=348) una vez por día o para recibir ATRIPLA® (N=352) una vez por día. La media de la edad era de 38 años (intervalo: 18-67), el 89% era de sexo masculino, el 63% era de raza blanca, el 28% era de raza negra, y el 2% era de raza asiática. El 24% de los sujetos fue identificado como hispano/latino. La media basal de ARN del VIH-1 plasmático era de 4,8 log_{10} copias por ml (intervalo: 2,6-6,5). La media basal del recuento de linfocitos CD4+ era de 386 células por mm³ (intervalo: 3-1348), y el 13% tenía recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 200 células por mm³. El 33% de los sujetos tenía cargas virales basales superiores a 100.000 copias por ml.
En el estudio 103, los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1, ya sea para recibir STRIBILD® (N=353) una vez por día o para recibir 300 mg de ATV + 100 mg de RTV + TRUVADA® (N=355) una vez por día. La media de la edad era de 38 años (intervalo: 19-72), el 90% era de sexo masculino, el 74% era de raza blanca, el 17% era de raza negra, y el 5% era de raza asiática. El 16% de los sujetos fue identificado como hispano/latino. La media basal de ARN del VIH-1 plasmático era de 4,8 log_{10} copias por ml (intervalo: 1,7-6,6). La media basal del recuento de linfocitos CD4+ era de 370 células por mm³ (intervalo: 5-1132), y el 13% tenía recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 200 células por mm³. El 41% de los sujetos tenía cargas virales basales superiores a 100.000 copias por ml.
En ambos estudios, los sujetos se estratificaron según el valor basal de ARN del VIH-1 (inferior o igual a 100.000 copias por ml, o superior a 100.000 copias por ml).
En la tabla 14, se presentan los resultados de los tratamientos administrados en el estudio 102 y el estudio 103 durante 144 semanas.

Tabla 14 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado obtenidos del estudio 102 y del estudio 103 en la semana 144[a]

	Estudio 102		Estudio 103	
	STRIBILD® N=348	**ATRIPLA® N=352**	**STRIBILD® N=353**	**ATV+RTV+ TRUVADA® N=355**
Éxito virológico ARN del VIH-1 <50 copias/ml	80%	75%	78%	75%
Diferencia entre tratamientos	4,9% (IC del 95% = -1,3% - 11,1%)		3,1% (IC del 95% = -3,2% - 9,4%)	
Fracaso virológico[b]	7%	10%	8%	7%
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 144				
Suspensión del fármaco del estudio debido a EA o muerte[c]	6%	8%	6%	8%
Suspensión del fármaco del estudio debido a otros motivos y último valor disponible de ARN del VIH-1 <50 copias/ml[d]	5%	7%	8%	9%
Datos faltantes durante la ventana, pero con administración del fármaco del estudio	1%	0%	1%	1%

a. La ventana de la semana 144 abarca del día 967 al día 1050 (inclusive).
b. Incluye a los sujetos que tenían ≥50 copias/ml en la ventana temporal de la semana 144; los sujetos que suspendieron prematuramente el tratamiento debido a la falta o pérdida de eficacia; los sujetos que suspendieron el tratamiento por motivos distintos de un evento adverso, la muerte, o la falta o pérdida de eficacia; y los sujetos que en el momento de la suspensión del tratamiento tenían un valor viral ≥50 copias/ml.
c. Incluye a los pacientes que suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso o la muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana de tiempo si en consecuencia no se obtuvieron datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.
d. Incluye a los sujetos que suspendieron el tratamiento por motivos distintos de un evento adverso, la muerte, o la falta o pérdida de la eficacia, p. ej., retiro del consentimiento, pérdida durante el seguimiento, etc.

En el estudio 102, el incremento medio respecto del valor basal en el recuento de linfocitos CD4+ de la semana 144 fue de 298 células por mm³ en los sujetos tratados con STRIBILD® y de 272 células por mm³ en los sujetos tratados con ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF). En el estudio 103, el incremento medio respecto del valor basal en el recuento de linfocitos CD4+ de la semana 144 fue de 261 células por mm³ en los sujetos tratados con STRIBILD® y de 269 células por mm³ en los sujetos tratados con ATV+RTV+TRUVADA®.
13.3 Resultados de los estudios clínicos en sujetos adultos infectados por el VIH-1 con supresión virológica y sin antecedentes de fracaso virológico
En el estudio 115, los sujetos debían estar recibiendo su primer o segundo régimen antirretroviral, no debían tener antecedentes de fracaso virológico ni antecedentes de resistencia a los componentes antirretrovirales de STRIBILD® en la actualidad o en el pasado, y debían haber mantenido una supresión virológica (ARN del VIH-1 inferior a 50 copias/ml) mientras recibían tratamiento con un IP reforzado con ritonavir en combinación con TRUVADA® (emtricitabina y tenofovir DF) durante al menos 6 meses antes de la selección. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para cambiar su tratamiento por STRIBILD® (grupo de STRIBILD®, N=293; aleatorizados y tratados) o para continuar con su régimen antirretroviral basal durante 48 semanas (grupo de IP+RTV+TRUVADA®, N=140; aleatorizados y tratados). La media de la edad de los sujetos era de 41 años (intervalo: 21-76), el 86% era de sexo masculino, el 80% era de raza blanca, y el 15% era de raza negra. La media basal del recuento de linfocitos CD4+ era de 610 células por mm³ (intervalo: 74-1919). En la selección, los sujetos estaban recibiendo atazanavir (40%), darunavir (40%), lopinavir (17%), fosamprenavir (3%) o saquinavir (<1%) como IP en su régimen.
En el estudio 121, los sujetos debían estar recibiendo su primer o segundo régimen antirretroviral, no debían tener antecedentes de fracaso virológico ni antecedentes de resistencia a los componentes antirretrovirales de STRIBILD® en la actualidad o en el pasado, y debían haber mantenido una supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) mientras recibían tratamiento con un INNTI en combinación con TRUVADA® (emtricitabina y tenofovir DF) durante al menos 6 meses antes de la selección. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para cambiar su tratamiento por STRIBILD® (grupo de STRIBILD®, N=291; aleatorizados y tratados) o para continuar con su régimen antirretroviral basal durante 48 semanas (grupo de INNTI+TRUVADA®, N=143; aleatorizados y tratados). La media de la edad de los sujetos era de 41 años (intervalo: 20-72), el 93% era de sexo masculino, el 78% era de raza blanca, y el 17% era de raza negra. La media basal del recuento de linfocitos CD4+ era de 588 células por mm³ (intervalo: 100-1614). La aleatorización se estratificó según el uso de efavirenz en el régimen basal. En la selección, los sujetos estaban recibiendo efavirenz (78%) (predominantemente en forma de ATRIPLA (efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF) [74%]), nevirapina (17%), rilpivirina (4%) (en forma de COMPLERA® (rilpivirina, emtricitabina y tenofovir DF) [4%]) o etravirina (1%) como INNTI en su régimen.
En la tabla 14 se presentan los resultados virológicos del estudio 115 y del estudio 121. Cinco sujetos tratados se excluyeron del análisis de eficacia: en el estudio 115, tres sujetos tratados con STRIBILD® desarrollaron resistencia documentada prohibida por el protocolo, y un sujeto tratado con IP+RTV+TRUVADA® no había estado bajo un régimen con un inhibidor de la proteasa en la selección; en el estudio 121, un sujeto tratado con STRIBILD® desarrolló resistencia documentada prohibida por el protocolo.

Tabla 15 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado del estudio 115 y del estudio 121 en la semana 48

	Estudio GS-US-236-0115[a]		Estudio GS-US-236-0121[a]	
	STRIBILD® N=290	**IP+RTV+TRUVADA® N=139**	**STRIBILD® N=290**	**INNTI+TRUVADA® N=143**
Éxito virológico ARN del VIH-1 <50 copias/ml	94%	87%	93%	88%
Fracaso virológico[b]	1%	1%	1%	1%
Sin datos virológicos en la ventana temporal de la semana 48	6%	12%	6%	11%
Suspensión del fármaco del estudio debido a EA o muerte[c]	2%	1%	2%	1%
Suspensión del fármaco del estudio debido a otros motivos y último valor disponible de ARN del VIH-1 <50 copias/ml[d]	4%	10%	4%	9%
Datos faltantes durante la ventana, pero con administración del fármaco del estudio	0%	0%	0%	1%

a. La ventana temporal de la semana 48 abarca del día 295 al día 378 (inclusive).
b. Incluye a los sujetos que tenían ≥50 copias/ml en la ventana temporal de la semana 48; los sujetos que suspendieron prematuramente el tratamiento debido a la falta o pérdida de eficacia; los sujetos que suspendieron el tratamiento por motivos distintos de un evento adverso, la muerte, o la falta o pérdida de eficacia; y los sujetos que en el momento de la suspensión del tratamiento tenían un valor viral ≥50 copias/ml.
c. Incluye a los sujetos que suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso o la muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta finalizar la ventana temporal si, en consecuencia, no se obtuvieron datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.
d. Incluye a los sujetos que suspendieron el tratamiento por motivos distintos de un evento adverso, la muerte, o la falta o pérdida de eficacia, p. ej., retiro del consentimiento, pérdida durante el seguimiento, etc.

13.4 Resultados de los estudios clínicos en sujetos adolescentes sin tratamiento previo contra el VIH-1, de edad entre 12 y menos de 18 años
En el estudio 112, se evaluaron la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de STRIBILD® mediante un estudio abierto de grupo único realizado en adolescentes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo, de entre 12 y menos de 18 años que pesaban al menos 35 kg (77 lb) (N=50). La media de la edad era de 15 años (intervalo: 12-17); el 70% era de sexo masculino, el 68% era de raza negra, y el 28% era de raza asiática. En la situación basal, la media de ARN del VIH-1 plasmático era de 4,60 log_{10} copias por ml (intervalo: 3,18-5,73), la media del recuento de linfocitos CD4+ era de 399 células por mm³ (intervalo: 133-734), y el porcentaje medio de linfocitos CD4+ era del 20,9% (intervalo: 4,5-41,1). El 20% tenía unos valores basales de ARN del VIH-1 plasmático >100.000 copias por ml.
En la semana 48, 44 de 50 (88%) pacientes adolescentes tratados con STRIBILD® alcanzaron valores de ARN del VIH-1 <50 copias por ml, y 4 pacientes presentaron valores de ARN del VIH-1 ≥50 copias por ml; 1 paciente suspendió el tratamiento con el fármaco del estudio; 1 paciente no contaba con datos virológicos en la semana 48. La reducción media respecto de la situación basal en el valor de ARN del VIH-1 fue de −3,16 log_{10} copias por ml; el aumento medio respecto de la situación basal en el recuento de linfocitos CD4+ fue de 229 células por mm³. Hasta la semana 48, no se detectó surgimiento de resistencia a STRIBILD®.

14 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANEJO
Los comprimidos de STRIBILD® son de color verde, tienen forma de cápsula, están recubiertos con película, y presentan grabado en bajorrelieve la inscripción "GSI" en un lado y los caracteres [1] en el otro lado. Cada frasco contiene 30 comprimidos, incluye un desecante con gel de sílice y está cerrado con una tapa a prueba de niños.
Conservar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).
• Mantener el envase bien cerrado.
• Suministrar únicamente en el envase original.

© 2020 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

STRIBILD®, ATRIPLA®, COMPLERA®, EMTRIVA®, EPCLUSA®, GENVOYA®, HARVONI®, TRUVADA®, VIREAD® y VOSEVI® son marcas comerciales de Gilead Sciences, Inc. o de sus compañías relacionadas. Todas las demás marcas aquí referenciadas son propiedad de sus respectivos dueños.

UY-SEP20-US-AUG20

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

STRIBILD®
ELVITEGRAVIR 150 mg, COBICISTAT 150 mg,
EMTRICITABINA 200 mg, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos

Importante: Pregunte a su médico o farmacéutico sobre los medicamentos que no debe tomar con STRIBILD®. Para obtener más información, consulte la sección "¿Qué debo decir a mi médico antes de tomar STRIBILD®?"
Lea esta Información para el Paciente antes de comenzar a tomar STRIBILD® y cada vez que se lo vuelvan a recetar. Puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a hablar con su médico sobre su estado de salud o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre STRIBILD®?
STRIBILD® puede causar serios efectos colaterales, incluyendo:
Empeoramiento de la infección de hepatitis B. Si tiene infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y toma STRIBILD®, su VHB puede empeorar (brotar) si deja de tomar STRIBILD®. Un "brote" es cuando la infección por el VHB vuelve repentinamente peor que antes.
• No se quede sin STRIBILD®. Repita la receta o hable con su médico antes de quedarse sin STRIBILD®.
• No deje de tomar STRIBILD® sin primero hablar con su médico.
• Si deja de tomar STRIBILD®, su médico necesitará verificar su salud con frecuencia y realizar pruebas de sangre regularmente durante varios meses para controlar su infección por el VHB. Comente a su médico cualquier síntoma nuevo o inusual que pueda tener al dejar de tomar STRIBILD®.
Ver "¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de STRIBILD®?", para obtener más información sobre efectos colaterales.

¿Qué es STRIBILD®?
STRIBILD® es un medicamento de venta con receta que se utiliza sin otros medicamentos antirretrovirales para tratar el virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en personas a partir de los 12 años de edad:
• que no han recibido anteriormente medicamentos contra el VIH-1, **o**
• para reemplazar sus actuales medicamentos contra el VIH-1:
  • en personas que han estado bajo el mismo régimen de medicamentos contra el VIH-1 durante al menos 6 meses, **y**
  • en personas cuya cantidad de VIH-1 en la sangre (lo que se denomina "carga viral") es inferior a 50 copias/ml, **y**
  • en personas que nunca han tenido un fracaso terapéutico previo contra el VIH-1.
El VIH-1 es el virus que causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).
STRIBILD® contiene los medicamentos de venta con receta elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.
No se sabe si STRIBILD® es seguro y eficaz en niños menores de 12 años o cuyo peso es inferior a 35 kg (77 lb).

No tome STRIBILD® si toma otra medicina que contiene:
• clorhidrato de alfuzosina
• cisaprida
• carbamazepina
• medicinas que contienen ergot, incluyendo:
  • dihidroergotamina mesilato
  • ergotamina tartrato
  • metilergonovina maleato
• lomitapida
• lovastatina
• lurasidona
• midazolam cuando se administra por vía oral
• fenobarbital
• fenitoína
• pimozida
• rifampina
• sildenafil, cuando se usa para tratar problemas de pulmones, hipertensión arterial pulmonar (HAP)
• simvastatina
• triazolam
• Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)* o un producto que la contenga

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar STRIBILD®?
Antes de tomar STRIBILD®, informe a su médico con respecto a todos sus problemas de salud, incluso si usted:
• Tiene problemas de hígado incluyendo infección por el virus de la hepatitis B
• Tiene problemas de riñón
• Tiene problemas de hueso
• Está embarazada o planea embarazarse.
  • No se sabe si STRIBILD® puede dañar a su bebé que aún no nació.
  • STRIBILD® no debería ser usado durante el embarazo porque Ud. puede no tener suficiente STRIBILD® en su cuerpo durante el embarazo.
• Diga a su médico si se embarazó tomando STRIBILD®. Su médico puede prescribirle diferentes medicamentos si Ud. queda embarazada mientras toma STRIBILD®.
• **Registro de embarazo.** Existe un registro de embarazo para mujeres que toman medicinas antivirales durante el embarazo. El objetivo de este registro es recabar información sobre su salud y la del bebé. Hable con su médico sobre cómo puede participar en este registro.
• Está amamantando o planea amamantar. No amamante si toma STRIBILD®.
  • No debe amamantar si tiene VIH-1 debido al riesgo de pasar el VIH-1 a su bebé.
  • Al menos dos de las medicinas en STRIBILD® pueden pasar a su bebé por medio de su leche. No se conoce si las otras medicinas en STRIBILD® pueden pasar dentro de su leche.
Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé.
Informe a su médico sobre todas las medicinas que toma, incluyendo medicinas de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas. Algunos medicamentos pueden interactuar con STRIBILD®. **Lleve una lista de sus medicamentos y muéstresela a su médico y al farmacéutico cuando le receten un nuevo medicamento.**
• Puede solicitar a su médico o farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con STRIBILD®.
• **No comience a utilizar un nuevo medicamento sin antes informar a su médico**, quien podrá indicarle si es seguro tomar STRIBILD® con otros medicamentos.

¿Cómo debo tomar STRIBILD®?
• Tome STRIBILD® exactamente como le dice su médico que debe tomarlo. **STRIBILD® se administra solo (no con otros medicamentos contra el VIH) para tratar la infección por el VIH-1.**
• STRIBILD® generalmente se toma una vez al día con alimentos.
• No cambie su dosis o deje de tomar STRIBILD® sin primero hablar con su médico. Permanezca bajo el seguimiento de un médico cuando toma STRIBILD®.
• Si necesita tomar un medicamento que contiene hidróxido de aluminio y magnesio, o carbonato de calcio, para tratar la indigestión (antiácido) durante el tratamiento con STRIBILD®, tome el antiácido al menos 2 horas antes o 2 horas después de tomar STRIBILD®.
• No omita tomar una dosis de STRIBILD®. Cuando su suministro de STRIBILD® se está agotando, pida más a su médico o farmacia. Esto es muy importante porque la cantidad de virus en su sangre puede aumentar si deja de tomar la medicina incluso por poco tiempo. El virus puede desarrollar resistencia al STRIBILD® y ser más difícil de tratar.
• Si toma demasiado STRIBILD®, llame a su médico o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano enseguida.
• Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología C.I.A.T. (Tel. 1722).

¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de STRIBILD®?
STRIBILD® puede causar los siguientes efectos colaterales, incluyendo:
• **Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre STRIBILD®?"**
• **Nuevos o peores problemas de riñón, incluyendo falla renal.** Su médico debe realizar pruebas de sangre y orina para controlar sus riñones antes de iniciar y mientras está tomando STRIBILD®. Su médico puede decirle que deje de tomar STRIBILD® si desarrolla nuevos o peores problemas de riñón.
• **Demasiado ácido láctico en su sangre (acidosis láctica). Demasiado ácido láctico es una rara pero grave emergencia médica que puede llevar a la muerte. Coméntele a su médico lo antes posible en caso de presentar los siguientes síntomas:** Debilidad o cansancio mayor al habitual, dolores musculares inusuales, falta de aire y respiración agitada, dolor abdominal con náuseas y vómitos, manos y pies fríos y azulados, mareos, latidos cardíacos rápidos o anormales
• **Problemas hepáticos serios.** En raros casos, pueden suceder problemas hepáticos severos que lleven a la muerte. Coméntele a su médico lo antes posible si presenta los siguientes síntomas: Tinte amarillento en la piel o en la parte blanca de los ojos, orina oscura (como el té cargado), materia fecal de color claro, pérdida de apetito por muchos días, náuseas o dolor abdominal
• **Problemas óseos** pueden aparecer en personas que toman STRIBILD®. Los problemas óseos incluyen dolor, debilitamiento o ablandamiento de huesos (que pueden conducir a fracturas). Su médico puede necesitar hacer estudios para controlar sus huesos.
• **Cambios en su sistema inmune (Síndrome de reconstitución inmune)** pueden aparecer cuando comienza a tomar medicinas para el VIH-1. Su sistema inmune puede fortalecerse y comenzar a luchar contra infecciones que estaban escondidas en su cuerpo por mucho tiempo. Diga a su médico si comienza a tener cualquier nuevo síntoma luego de comenzar a tomar su medicina para el VIH-1.
Los efectos colaterales más comunes de STRIBILD® incluyen:
• náuseas
• diarrea
Diga a su médico si tiene algún efecto colateral que le molesta o no se va.
Éstos no son todos los posibles efectos colaterales de STRIBILD®. Llame a su médico para que lo asesore sobre los efectos colaterales.

Comunicación de efectos no deseados
Si usted experimenta un efecto no deseado, consulte a su médico, aún si ese efecto no se encuentra listado en este prospecto. También puede contactarse con el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, teléfono +54 (11) 4858-9000.
"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"
Mediante la comunicación de efectos no deseados, usted puede contribuir a conocer más acerca de la seguridad de este medicamento.

¿Cómo debo conservar STRIBILD®?
Conserve STRIBILD® a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Mantenga el envase bien cerrado, en un lugar seco.
El envase de STRIBILD® contiene un desecante y tiene una tapa de seguridad a prueba de niños.
Mantenga STRIBILD® en su envase original.
Mantenga el envase bien cerrado.
Mantenga STRIBILD® y todas las medicinas lejos del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de STRIBILD®.
Las medicinas se prescriben a veces para otros propósitos que no son los listados en un folleto sobre Información para el paciente. No use STRIBILD® para una enfermedad que no sea para la que fue recetado. No dé STRIBILD® a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Este folleto es un resumen de la información más importante sobre STRIBILD®. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitarle a él o su farmacéutico más información sobre STRIBILD®, escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de STRIBILD®?
Ingredientes activos: elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.
Ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio. Los comprimidos están recubiertos con una película de material de revestimiento que contiene laca de aluminio carmín índigo (FD&C Azul N° 2), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GILEAD

Gador
Al cuidado de la vida

32220-002

Elaborado en Phateon Inc., Mississauga, Ontario, Canadá para Gilead Sciences, Inc., EE.UU.
En Uruguay representa y distribuye: Laboratorio Gador S.A. N° 259
La Paz 2257 - Montevideo - Tel.: 2401 6444 - Email: uy-info@gador.com
D.T. Quím. Farm. Christian Díaz. Reg. M.S.P. N° 43862 - Ley 15443
STRIBILD® es una marca comercial de Gilead Sciences , Inc.
Para más información, llamar al 1-800-445-3235 o ir a www.STRIBILD.com
© 2020 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.
UY-SEP20-US-AUG20

STRIBILD®
ELVITEGRAVIR 150 mg
COBICISTAT 150 mg
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Emtricitabina 200 mg

Gador

Venta bajo receta profesional
Industria Canadiense

Comprimidos recubiertos

ADVERTENCIA: EXACERBACIÓN AGUDA LUEGO DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B.
Se han notificado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VHB y el VIH-1 que han suspendido el tratamiento con emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF), que son componentes de STRIBILD®. Debe realizarse un monitoreo riguroso de la función hepática, con un seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos varios meses, en los pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB que suspendan el uso de STRIBILD®. Si corresponde, puede estar justificado el inicio de un tratamiento contra la hepatitis B *[ver Advertencias y precauciones (5.1)]*.

1 INDICACIONES Y USO
STRIBILD® está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes adultos y en pacientes pediátricos de 12 años o más que pesan al menos 35 kg y que no tienen antecedentes de haber recibido tratamiento antirretroviral, o para reemplazar el régimen antirretroviral actual en aquellos pacientes con supresión virológica (ARN del VIH-1 inferior a 50 copias/ml) que hayan estado bajo un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses sin antecedentes de fracaso terapéutico ni sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a los componentes individuales de STRIBILD® *[ver Estudios clínicos (13)]*.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Pruebas antes de iniciar el tratamiento con STRIBILD® y durante su administración
Antes de iniciar el tratamiento con STRIBILD®, los pacientes deben realizarse análisis para determinar la presencia de infección por el virus de la hepatitis B *[ver Advertencias y precauciones (5.1)]*.
Antes de iniciar el tratamiento y durante la administración de STRIBILD®, con un esquema clínicamente apropiado evaluar la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina estimado, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica evaluar también el fósforo sérico *[ver Advertencias y precauciones (5.2)]*.
2.2 Posología recomendada
STRIBILD® es un producto que combina cuatro fármacos en dosis fijas: 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir DF.
La posología recomendada de STRIBILD® consiste en un comprimido administrado por vía oral una vez al día con la comida en adultos y en pacientes pediátricos de 12 años o más con un peso corporal de al menos 35 kg (al menos 77 lb) y cuyo aclaramiento de creatinina es superior o igual a 70 ml por minuto *[ver Farmacología clínica (11.3)]*.
2.3 Ajuste posológico en pacientes con disfunción renal
No se recomienda iniciar el tratamiento con STRIBILD® en pacientes con aclaramiento de creatinina estimado inferior a 70 ml por minuto. Dado que STRIBILD® es un comprimido de dosis fijas combinadas, debe suspenderse su administración si el aclaramiento de creatinina estimado disminuye por debajo de 50 ml por minuto durante el tratamiento con STRIBILD®, ya que no puede lograrse el ajuste del intervalo de dosis necesario para la emtricitabina y el tenofovir DF *[ver Advertencias y precauciones (5.2), Reacciones adversas (6.1), Uso en poblaciones específicas (8.5), Farmacología clínica (11.3) y Estudios clínicos (13)]*.
No hay datos disponibles que determinen recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos con disfunción renal
2.4 No recomendado para pacientes con disfunción hepática *grave*:
No se recomienda utilizar STRIBILD® en pacientes que padecen insuficiencia hepática grave *[ver Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (11.3)]*.
2.5 No recomendado durante el embarazo
No se recomienda el uso de STRIBILD® durante el embarazo debido a exposiciones sustancialmente más bajas de cobicistat y elvitegravir durante el segundo y el tercer trimestres *[ver Uso en Poblaciones Específicas (8.1)]*.
No se debería iniciar el tratamiento con STRIBILD® en mujeres embarazadas. Se recomienda un régimen alternativo para las mujeres que quedan embarazadas durante el tratamiento con STRIBILD®.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
Cada comprimido de STRIBILD® contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir DF (equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir).
Los comprimidos son de color verde, tienen forma de cápsula, están recubiertos con película, y presentan grabado en bajorrelieve la inscripción "GSI" en un lado y los caracteres [1] en el otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES
Está contraindicada la coadministración de STRIBILD® con fármacos cuyo aclaramiento es altamente dependiente de la CYP3A y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos graves y/o potencialmente mortales. Estos fármacos y otros fármacos contraindicados (que pueden reducir la eficacia de STRIBILD® y provocar una posible resistencia) se presentan a continuación *[ver Interacciones medicamentosas (7.5) y Farmacología clínica (11.3)]*.
• **Antagonista de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina**
• **Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína**
• **Antimicobacteriano: rifampicina**
• **Antipsicóticos: lurasidona, pimozida**
• **Derivados del cornezuelo de centeno: dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina**
• **Agente de motilidad GI: cisaprida**
• **Productos a base de hierbas: hierba de San Juan (Hypericum perforatum)**
• **Agentes modificadores de lipidos: lomitapida, lovastatina, simvastatina**
• **Inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5): sildenafil cuando es administrado como Revatio® para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar**
• **Sedantes/hipnóticos: triazolam, midazolam administrado por vía oral**

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB
Todos los pacientes con VIH-1 deben realizarse análisis para detectar la presencia de infección crónica por el VHB en todos los pacientes con VIH-1 antes de iniciar el tratamiento antirretroviral *[ver Posología y administración (2.1)]*.
Se han notificado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (p. ej., hepatopatía descompensada e insuficiencia hepática) en pacientes coinfectados por el VHB y el VIH-1 que han suspendido el tratamiento con emtricitabina o tenofovir DF, dos de los componentes de STRIBILD®.
Debe realizarse un monitoreo riguroso de los pacientes que estén coinfectados por el VIH-1 y el VHB, con un seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con STRIBILD®. Si corresponde, puede estar justificado el inicio de un tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con hepatopatía avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede causar descompensación e insuficiencia hepática.
5.2 Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
Se han informado casos de disfunción renal, entre los que se incluyen insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso de tenofovir DF, un componente de STRIBILD®, y el uso de STRIBILD® *[ver Reacciones adversas (6.2)]*.
En los ensayos clínicos de 144 semanas de duración con STRIBILD®, 13 (1,9%) sujetos en el grupo de STRIBILD® (N=701), 8 (2,3%) sujetos en el grupo de atazanavir (ATV) + ritonavir (RTV) + TRUVADA® (200 mg de emtricitabina/300 mg de tenofovir DF) (N=355) y ningún sujeto en el grupo de ATRIPLA (600 mg de efavirenz/200 mg de emtricitabina/300 mg de tenofovir DF) (N=352) suspendieron el uso del fármaco del estudio a causa de una reacción adversa renal. De estas suspensiones del tratamiento, 8 en el grupo de STRIBILD® y 1 en el grupo de ATV+RTV+TRUVADA® (emtricitabina y tenofovir DF) se produjeron durante las primeras 48 semanas. Cuatro (0,6%) sujetos que recibieron STRIBILD® presentaron hallazgos de laboratorio que concordaban con disfunción tubular renal proximal y que provocaron la suspensión del uso de STRIBILD® durante las primeras 48 semanas de tratamiento. Dos de los cuatro sujetos tenían disfunción renal (es decir, aclaramiento de creatinina estimado inferior a 70 ml por minuto) en la situación basal. Los hallazgos de laboratorio en estos 4 sujetos mejoraron al suspender el uso de STRIBILD®, pero no se resolvieron completamente en todos los sujetos. No se requirió tratamiento de reemplazo renal para estos sujetos. En un (0,3%) sujeto que recibió ATV+RTV+TRUVADA® se observaron hallazgos de laboratorio que concordaban con disfunción tubular renal proximal y que provocaron la suspensión del tratamiento con ATV+RTV+TRUVADA® después de la semana 96.
Debe evitarse administrar STRIBILD® con el uso reciente o concomitante de un fármaco nefrotóxico (p. ej., dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o múltiples AINE) [ver Interacciones medicamentosas (7.4)]. Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda después de iniciar el uso de dosis altas de AINE o de múltiples AINE en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de disfunción renal que se encontraban estables mientras recibían tenofovir DF. Algunos pacientes debieron ser hospitalizados y requirieron tratamiento de reemplazo renal. De ser necesario, deben considerarse alternativas a los AINE en los pacientes con riesgo de disfunción renal.
La persistencia o el empeoramiento del dolor óseo, el dolor en las extremidades, las fracturas y/o el dolor o la debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y requieren una evaluación de la función renal en los pacientes de riesgo.
Antes de iniciar el tratamiento y durante la administración de STRIBILD®, con un esquema clínicamente apropiado evaluar la creatinina sérica, el aclaramiento estimado de creatinina, glucosa en orina y proteínas en orina en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica evaluar también el fósforo sérico. Discontinuar STRIBILD® en los pacientes que presentan una disminución clínicamente significativa de la función renal o evidencia de síndrome de Fanconi. No se recomienda iniciar el tratamiento con STRIBILD® en pacientes con aclaramiento estimado de creatinina por debajo de 70 mL por minuto *[ver Posología y administración (2.1)]*.
Si bien el cobicistat (un componente de STRIBILD®) puede ocasionar leves incrementos en la creatinina sérica y leves disminuciones en el aclaramiento de creatinina estimado sin afectar la función glomerular renal *[ver Reacciones adversas (6.1)]*, los pacientes que presenten un aumento confirmado mayor que 0,4 mg por dl en la creatinina sérica respecto del valor basal deben ser monitoreados rigurosamente por la seguridad renal.
Los componentes emtricitabina y tenofovir DF de STRIBILD® se excretan principalmente por los riñones. Debe suspenderse el uso de STRIBILD® si el aclaramiento de creatinina estimado disminuye por debajo de 50 ml por minuto, ya que con el comprimido de dosis fijas combinadas no puede lograrse el ajuste del intervalo de dosis necesario para la emtricitabina y el tenofovir DF *[ver Uso en poblaciones específicas (8.5)]*.
5.3 Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones medicamentosas
El uso concomitante de STRIBILD® y otros fármacos puede ocasionar interacciones medicamentosas conocidas o posiblemente significativas, algunas de las cuales pueden provocar lo siguiente *[ver Contraindicaciones (4) e Interacciones medicamentosas (7.5)]*:
• Pérdida del efecto terapéutico de STRIBILD® y posible desarrollo de resistencia.
• Reacciones adversas clínicamente significativas, que pueden conducir a eventos graves, potencialmente mortales o fatales, debido a una mayor exposición a fármacos concomitantes metabolizados por CYP3A
• Pérdida del efecto terapéutico de los fármacos concomitantes que utilizan CYP3A para formar metabolitos activos.
Consulte en la tabla 5 los pasos a seguir para prevenir o tratar estas interacciones medicamentosas significativas posibles y conocidas, incluidas las recomendaciones sobre la administración de las dosis *[ver Interacciones medicamentosas (7.5)]*. Tenga en cuenta las posibles interacciones medicamentosas antes y durante el tratamiento con STRIBILD®; revise los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con STRIBILD®; y monitoree la aparición de reacciones adversas asociadas con los fármacos concomitantes.
5.4 Pérdida de masa ósea y defectos de mineralización
Densidad mineral ósea
En ensayos clínicos realizados en adultos infectados por el VIH-1, el tenofovir DF (un componente de STRIBILD®) se asoció con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (DMO) y aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un mayor recambio óseo con respecto a los comparadores. Los niveles séricos de hormona paratiroidea y de 1,25-vitamina D también fueron mayores en los sujetos que recibieron tenofovir DF. Para obtener información adicional, *[ver Reacciones adversas (6.1)]* y la ficha técnica de VIREAD® (tenofovir DF).
Se llevaron a cabo estudios clínicos en los que se evaluó el tenofovir DF en sujetos pediátricos y adolescentes. En circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en los pacientes pediátricos. En los sujetos infectados por el VIH-1 de edad entre 2 y menos de 18 años, los efectos óseos fueron similares a los observados en los sujetos adultos y sugieren un mayor recambio óseo. La ganancia en la DMO del cuerpo entero fue menor en los sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 que recibieron tratamiento con tenofovir DF en comparación con los grupos de control. En todos los estudios pediátricos, el crecimiento esquelético (estatura) no se vio afectado. Para obtener más información, consulte la ficha técnica del tenofovir DF.
Se desconoce si los cambios asociados con el tenofovir DF en la DMO y los marcadores bioquímicos afectan la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos y pediátricos infectados por el VIH-1 que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y Vitamina D, es posible que el uso de tales suplementos sea beneficioso para todos los pacientes. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas.
Defectos de mineralización
Se han informado casos de osteomalacia asociada con tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a las fracturas, en relación con el uso de tenofovir DF *[ver Reacciones adversas (6.2)]*. También se han notificado artralgias y síntomas de dolor o debilidad muscular en los casos de tubulopatía renal proximal. Debe considerarse la posibilidad de que se produzcan hipofosfatemia y osteomalacia secundarias a la tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten persistencia o empeoramiento de los síntomas musculares u óseos mientras reciben productos que contienen tenofovir DF *[ver Advertencias y precauciones (5.2)]*.
5.5 Síndrome de reconstitución inmunitaria
Se han notificado casos de síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado, incluido STRIBILD®. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden presentar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o indolentes (como la infección causada por *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o la tuberculosis), lo que puede requerir evaluación y tratamiento adicionales.
También se han notificado casos de trastornos autoinmunitarios (como enfermedad de Graves, polimiositis, síndrome de Guillain-Barré y hepatitis autoinmune) que se produjeron en el contexto de reconstitución inmunitaria; sin embargo, el momento de la aparición de estos trastornos es más variable, y pueden surgir muchos meses después del inicio del tratamiento.

6 REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas se analizan en otras secciones del prospecto:
• Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB *[ver Advertencias y precauciones (5.1)]*.
• Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal *[ver Advertencias y precauciones (5.2)]*.
• Pérdida de masa ósea y defectos de mineralización *[ver Advertencias y precauciones (5.5)]*.
• Síndrome de reconstitución inmunitaria *[ver Advertencias y precauciones (5.5)]*.
6.1 Experiencia en Estudios Clínicos
Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un determinado fármaco no pueden compararse de manera directa con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.
Estudios clínicos en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral
La evaluación de seguridad de STRIBILD® se basa en datos agrupados obtenidos en la semana 144 correspondientes a 1408 sujetos de dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con principio activo (el estudio 102 y el estudio 103) realizados en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo *[ver Estudios clínicos (13)]*. Un total de 701 sujetos recibieron STRIBILD® una vez por día en estos dos estudios.
La proporción de sujetos que suspendieron el tratamiento con STRIBILD®, ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF) o ATV+RTV+TRUVADA® debido a eventos adversos, independientemente de la gravedad, fue del 6,0%, 7,4% y 8,5%, respectivamente. La tabla 1 muestra la frecuencia de las reacciones adversas superiores o iguales al 5% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 1 Reacciones adversas[a] (todos los grados) notificadas en ≥ 5% de los sujetos adultos de cualquier grupo de tratamiento en los estudios 102 y 103 (análisis de la semana 144)

	STRIBILD® N=701	**ATRIPLA®** N=352	**ATV+RTV+ TRUVADA®** N=355
TRASTORNOS OCULARES			
Ictericia ocular	<1%	0%	13%
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES			
Diarrea	12%	11%	17%
Flatulencia	2%	<1%	8%
Náuseas	16%	9%	14%
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN			
Fatiga	4%	8%	6%
TRASTORNOS HEPATOBILIARES			
Ictericia	0%	<1%	9%
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO			
Somnolencia	1%	7%	1%
Cefalea	7%	4%	6%
Mareos	3%	21%	5%
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS			
Insomnio	3%	9%	1%
Sueños anormales	9%	27%	4%
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO			
Erupciones[b]	4%	15%	6%

a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos emergentes del tratamiento atribuidos a los fármacos del estudio.
b. El evento "erupciones" incluye dermatitis, exantema medicamentoso, eczema, prurito, prurito generalizado, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pruritica y urticaria.

Consulte *Advertencias y precauciones (5.2)* para ver un análisis de las reacciones adversas renales producidas en la experiencia de los ensayos clínicos con STRIBILD®.
Las reacciones adversas adicionales que se observaron al administrar STRIBILD® incluyeron ideación suicida e intento de suicidio (0,3%); todos los casos se produjeron en sujetos con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad psiquiátrica.
Estudios clínicos en sujetos adultos infectados por el VIH-1 con supresión virológica
No se identificaron nuevas reacciones adversas a STRIBILD® hasta la semana 48 en los 584 sujetos adultos virológicamente estables que cambiaron a STRIBILD® desde un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa (IP) reforzado con RTV o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI). En un análisis combinado de los estudios 115 y 121, la frecuencia de reacciones adversas (todos los grados) fue del 24% en los sujetos que cambiaron a STRIBILD®, en comparación con el 6 % de los sujetos de cualquiera de los dos grupos que continuaron con su régimen antirretroviral basal, IP reforzado con RTV+TRUVADA®, o con INNTI+TRUVADA®. Las reacciones adversas frecuentes que se produjeron en el 2% o más de los sujetos que cambiaron a STRIBILD® fueron náuseas (4%), flatulencia (2%) y cefalea (2%). La proporción de sujetos que suspendieron el tratamiento con STRIBILD®, el IP reforzado con RTV o el INNTI debido a eventos adversos fue del 2%, 3% y 1%, respectivamente.
Estudios clínicos efectuados con los componentes de STRIBILD® en sujetos adultos
Emtricitabina y tenofovir DF: Además de las reacciones adversas observadas con STRIBILD®, se produjeron las siguientes reacciones adversas en al menos el 5% de los sujetos con o sin tratamiento previo que recibieron emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en otros estudios clínicos: depresión, dolor abdominal, dispepsia, vómitos, fiebre, dolor, nasofaringitis, neumonía, sinusitis, infección en las vías respiratorias superiores, artralgia, dolor de espalda, mialgia, parestesia, neuropatía periférica (que incluye neuritis y neuropatía periféricas), ansiedad, aumento de la tos y rinitis.
Se han notificado casos de alteración del color de la piel con una frecuencia mayor entre los sujetos tratados con emtricitabina; se manifestó como hiperpigmentación en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies y, en general, fue una reacción leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y significación clínica.
Anomalías de laboratorio
En la tabla 2, se presenta la frecuencia de las anomalías de laboratorio (grados 3-4) que se produjeron en al menos el 2% de los sujetos que recibieron STRIBILD® en los estudios 102 y 103.

Tabla 2 Anomalías de laboratorio (grados 3-4) notificadas en ≥ 2% de los sujetos adultos que recibieron STRIBILD® en los estudios 102 y 103 (análisis de la semana 144)

Anomalía en los parámetros de laboratorio[a,b]	**STRIBILD®** N=701	**ATRIPLA®** N=352	**ATV+RTV+ TRUVADA®** N=355
AST (>5,0 x LSN)	3%	6%	6%
ALT (>3,0 x LSN)	2%	5%	4%
Amilasa[a] (>2,0 x LSN)	3%	3%	5%
Creatina cinasa (≥10,0 x LSN)	8%	15%	11%
Sangre en orina (hematuria) (>75 hematíes/CGA)	4%	2%	4%

a. Las frecuencias se basan en las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento.
b. Para los sujetos con amilasa sérica >1,5 x límite superior de la normalidad (LSN), también se realizó un análisis de la lipasa. La frecuencia del aumento en el nivel de lipasa (grados 3-4) al administrar STRIBILD® (N=69), ATRIPLA® (N=40) y ATV+RTV+TRUVADA® (N=38) fue del 17%, 15% y 24%, respectivamente.

En el estudio 103, se evaluó la DMO mediante densitometría (DEXA) en un subconjunto no aleatorio de 120 sujetos (grupo de STRIBILD®, N=54; grupo de ATV+RTV+TRUVADA®, N=66). El porcentaje medio de disminuciones en la DMO desde la situación basal hasta la semana 144 en el grupo de STRIBILD® fue similar al del grupo de ATV+RTV+TRUVADA® en la columna lumbar (-1,43% frente a -3,68%, respectivamente) y en la cadera (-2,83% frente a -3,77%, respectivamente). En los estudios 102 y 103, se produjeron fracturas óseas en 27 sujetos (3,9%) del grupo de STRIBILD®, en 8 sujetos (2,3%) del grupo de ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF) y en 19 sujetos (5,4%) del grupo de ATV+RTV+TRUVADA®. Estos hallazgos concordaron con los datos obtenidos de un ensayo anterior de 144 semanas de duración en el que participaron sujetos sin tratamiento previo que recibieron tenofovir DF + lamivudina + efavirenz.
Se observaron casos de proteinuria (todos los grados) en el 52% de los sujetos que recibieron STRIBILD®, el 41% de los sujetos que recibieron ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF) y el 42% de los sujetos que recibieron ATV+RTV+TRUVADA®.
Se ha demostrado que el componente cobicistat de STRIBILD® aumenta la creatinina sérica y disminuye el aclaramiento de creatinina estimado debido a la inhibición de la secreción tubular de la creatinina sin afectar la función glomerular renal. En los estudios 102 y 103, se produjeron aumentos en la creatinina sérica y disminuciones en el aclaramiento de creatinina estimado al comienzo del tratamiento con STRIBILD®; posteriormente, los niveles se estabilizaron. En la tabla 3 se muestran los cambios medios en los niveles de creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en la semana 144, junto con el porcentaje de sujetos con elevaciones en la creatinina sérica (todos los grados).

Tabla 3 Cambio respecto del valor basal de creatinina sérica y TFGe, e incidencia de valores elevados de creatinina sérica (todos los grados) en los estudios 102 y 103 en la semana 144

	STRIBILD® N=701	**ATRIPLA®** N=352	**ATV+RTV+ TRUVADA®** N=355
Creatinina sérica (mg/dl)[a]	0,14 (±0,14)	0,01 (±0,12)	0,09 (±0,15)
TFGe mediante Cockcroft-Gault (ml/minuto)[a]	-14,0 (±16,6)	-1,9 (±17,9)	-9,8 (±19,4)
Sujetos con aumentos en la creatinina sérica (todos los grados) (%)	12	2	6

a. Cambio medio ± desviación estándar (DE)

Emtricitabina o tenofovir DF: Además de las anomalías de laboratorio observadas con STRIBILD®, se han notificado anteriormente las siguientes anomalías de laboratorio en los sujetos tratados con emtricitabina o tenofovir DF junto con otros antirretrovirales en otros ensayos clínicos: anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 en los valores de ALT (hombres: superior a 215 U por l; mujeres: superior a 170 U por l), fosfatasa alcalina (superior a 550 U por l), bilirrubina (superior a 2,5 x LSN), glucosa sérica (inferior a 40 o superior a 250 mg por dl), glucosuria (superior o igual a 3+), neutrófilos (inferior a 750 por mm³), colesterol en ayunas (superior a 240 mg por dl) y triglicéridos en ayunas (superior a 750 mg por dl).

Classic grupo creativo
Alejandro Gallinal 2325 - Tel. 2525 8802*

23/05/2022

Lípidos séricos: En los estudios clínicos de STRIBILD®, el porcentaje de sujetos que recibía hipolipemiantes en la situación basal fue similar entre los sujetos que recibieron STRIBILD®, ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF) y ATV+RTV+TRUVADA® (12%, 12% y 13%, respectivamente). Durante la administración del fármaco del estudio hasta la semana 144, otro 11% de los sujetos tratados con STRIBILD® comenzó a utilizar hipolipemiantes, en comparación con el 13% de los sujetos tratados con ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF) y el 12% de los sujetos tratados con ATV+RTV+TRUVADA®.
En la tabla 4, se presentan los cambios respecto del valor basal en el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos.

Tabla 4 Cambio medio respecto del valor basal en los valores de lípidos en la semana 144 notificados en sujetos adultos que recibieron STRIBILD® o un comparador en los estudios 102 y 103

	STRIBILD® N=701		ATRIPLA® N=352		ATV+RTV+TRUVADA® N=355	
	Valor basal	Semana 144	Valor basal	Semana 144	Valor basal	Semana 144
	mg/dl	Cambio[a]	mg/dl	Cambio[a]	mg/dl	Cambio[a]
Colesterol total (en ayunas)	166 [N=675]	+17 [N=535]	161 [N=343]	+22 [N=262]	168 [N=337]	+16 [N=243]
Colesterol HDL (en ayunas)	43 [N=675]	+7 [N=535]	43 [N=343]	+9 [N=262]	42 [N=335]	+7 [N=242]
Colesterol LDL (en ayunas)	100 [N=675]	+15 [N=535]	97 [N=343]	+19 [N=262]	101 [N=337]	+18 [N=242]
Triglicéridos (en ayunas)	122 [N=675]	+12 [N=535]	121 [N=343]	+5 [N=262]	132 [N=337]	+22 [N=242]

a. El cambio respecto del valor basal corresponde a la media de los cambios intrapaciente respecto del valor basal para los pacientes que disponían tanto del valor basal como del valor obtenido en la semana 144.

<u>Estudios clínicos en sujetos pediátricos</u>
Se evaluó la seguridad de STRIBILD® en 50 sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo, de edad entre 12 y menos de 18 años, que pesaban al menos 35 kg (77 lb) durante el transcurso de 48 semanas en un estudio clínico abierto (estudio 112) *[ver Estudios clínicos (13.4)]*. En este estudio, el perfil de seguridad de STRIBILD® fue similar al de los adultos. Veintidós sujetos (44%) presentaron proteinuria emergente durante el tratamiento (grados 1-2). Un sujeto reunió los criterios de laboratorio correspondientes a tubulopatía renal proximal, que se evidenció por niveles sostenidos de proteinuria y glucosuria normoglucémica a partir de la semana 32. El sujeto continuó recibiendo STRIBILD® y, finalmente, se perdió durante el seguimiento.
Entre los 50 sujetos pediátricos que recibieron STRIBILD® durante 48 semanas, la DMO media se incrementó desde la situación basal hasta la semana 48: +0,68% en la columna lumbar y +0,77% en el cuerpo entero menos la cabeza. Los cambios medios en las puntuaciones Z de la DMO (ajustadas en función de la estatura-edad) desde la situación basal hasta la semana 48 fueron −0,09 para la columna lumbar y −0,12 para el cuerpo entero menos la cabeza. En la semana 48, 7 sujetos tratados con STRIBILD® presentaron una pérdida significativa (superior o igual al 4%) de la DMO en la columna lumbar, y 2 sujetos presentaron una pérdida significativa de la DMO en el cuerpo entero menos la cabeza.

6.2 Experiencia postcomercialización
Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de tenofovir DF con posterioridad a su aprobación. Debido a que las reacciones que aparecen en el período postcomercialización son notificadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. No se han identificado reacciones adversas adicionales específicas de la emtricitabina durante el período postcomercialización.
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>
Reacción alérgica, incluso angioedema
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>
Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>
Disnea
<u>Trastornos gastrointestinales</u>
Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal
<u>Trastornos hepatobiliares</u>
Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (más comúnmente: AST, ALT, gamma GT)
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>
Erupción
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>
Rabdomiólisis, osteomalacia (se manifiesta como dolor óseo y puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía
<u>Trastornos renales y urinarios</u>
Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrógena, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria.
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>
Astenia
Las siguientes reacciones adversas, indicadas bajo los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden producirse como consecuencia de una tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
7.1 No se recomienda usar con otros medicamentos antirretrovirales
STRIBILD® es un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1; por lo tanto, STRIBILD® no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales que tratan la infección por el VIH-1. No se proporciona información completa acerca de las posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales *[ver Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.3) y Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (11.3)]*.
7.2 Posibilidad de que STRIBILD® afecte a otros fármacos
El cobicistat, un componente de STRIBILD®, es un inhibidor de la CYP3A y la CYP2D6, y un inhibidor de los siguientes transportadores: glicoproteína P (gp-P), BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Por lo tanto, la coadministración de STRIBILD® con fármacos que son metabolizados principalmente por la CYP3A o la CYP2D6, o que son sustratos de gp-P, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3, puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de tales fármacos.
La coadministración de STRIBILD® con medicamentos que tienen metabolitos activos formados por CYP3A puede resultar en una concentración plasmática reducida de estos metabolitos activos (Tabla 5).
El elvitegravir es un inductor de poca potencia de la CYP2C9 y puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de la CYP2C9.
7.3 Posibilidad de que otros fármacos afecten a uno o más componentes de STRIBILD®
El elvitegravir y el cobicistat (componentes de STRIBILD®) son metabolizados por la CYP3A. El cobicistat también es metabolizado, en menor medida, por la CYP2D6.
Se prevé que los fármacos que inducen la actividad de la CYP3A aumenten el aclaramiento del elvitegravir y del cobicistat, generando una disminución en la concentración plasmática de cobicistat y elvitegravir, lo que podría causar una pérdida del efecto terapéutico de STRIBILD® y provocar el desarrollo de resistencia (tabla 5).
La coadministración de STRIBILD® con otros fármacos que inhiben la CYP3A puede disminuir el aclaramiento y aumentar la concentración plasmática de cobicistat (tabla 5).
7.4 Fármacos que afectan la función renal
Dado que la emtricitabina y el tenofovir (componentes de STRIBILD®) se excretan principalmente por los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de STRIBILD® con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir y otros fármacos que se eliminan por vía renal, lo cual puede incrementar el riesgo de reacciones adversas. Los ejemplos de fármacos que se eliminan por secreción tubular activa incluyen, entre otros, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina), y dosis altas de AINE o múltiples AINE *[ver Advertencias y precauciones (5.2)]*.
7.5 Interacciones establecidas y otras interacciones posiblemente significativas
La tabla 5 presenta un listado de las interacciones medicamentosas establecidas o posiblemente significativas desde el punto de vista clínico. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con STRIBILD® o los componentes de STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF) como fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas que se prevé que pueden producirse con el uso de STRIBILD® [para consultar la magnitud de la interacción, ver *Farmacología clínica (11.3)]*. La tabla incluye las interacciones posiblemente significativas, pero no es exhaustiva *[ver Contraindicaciones (4) y Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (11.3)]*.

Tabla 5 Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones posiblemente significativas[a]: Puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración[b]	Comentarios clínicos
Antagonista de los receptores adrenérgicos alfa 1 alfuzosina	↑ alfuzosina	La coadministración con alfuzosina está contraindicada debido a la posibilidad de reacciones serias y de riesgo para la vida, tales como hipotensión.
Antiarrítmicos: p. ej., amiodarona bepridilo digoxina* disopiramida flecainida lidocaína sistémica mexiletina propafenona quinidina	↑ antiarrítmicos ↑ digoxina	Se recomienda un monitoreo de la concentración terapéutica, si está disponible, de los antiarrítmicos que se coadministren con STRIBILD®.
Antibacterianos: claritromicina	↑ claritromicina ↑ cobicistat	<u>Pacientes con CLcr superior o igual a 60 ml/minuto</u>: No se requiere ajustar la dosis de claritromicina. <u>Pacientes con CLcr entre 50 ml/minuto y 60 ml/minuto</u>: La dosis de claritromicina debe reducirse un 50%.
Anticoagulantes: Anticoagulantes orales directos (DOACs) apixabán rivaroxabán betrixabán dabigatrán edoxabán	↑ apixabán	Debido al riesgo de sangrado potencialmente aumentado, las recomendaciones posológicas para la coadministración con STRIBILD® dependen de la dosis de apixabán. Consulte las instrucciones de posología de apixabán para la coadministración con inhibidores fuertes de la CYP3A y de P-gp en la ficha técnica de apixabán.
	↑ rivaroxabán	No se recomienda la coadministración de rivaroxaban con STRIBILD® debido a que puede conducir a un riesgo aumentado de sangrado.
	↑ betrixabán ↑ dabigatrán ↑ edoxabán	Debido al riesgo de sangrado potencialmente aumentado, las recomendaciones posológicas para la coadministración de betrixabán, dabigatrán, o edoxabán con un inhibidor de P-gp tal como STRIBILD® dependen de la indicación del DOAC y la función renal. Consulte las instrucciones de posología del DOAC para la coadministración con los inhibidores de P-gp en la ficha técnica del DOAC.
warfarina	Se desconoce el efecto en la warfarina	Monitorear el índice internacional normalizado *(international normalized ratio*, INR) durante la coadministración de warfarina con STRIBILD®.
Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↓ elvitegravir ↓ cobicistat	La coadministración con carbamazepina, fenobarbital o fenitoína está contraindicada debido a la posibilidad de pérdida del efecto terapéutico de elvitegravir y el desarrollo de resistencia.
oxcarbazepina		Debe considerarse el uso de anticonvulsivos alternativos cuando STRIBILD® se coadministra con oxcarbazepina.
clonazepam etosuximida	↑ clonazepam ↑ etosuximida	Se recomienda realizar un monitoreo clínico durante la coadministración de clonazepam o etosuximida con STRIBILD®.
Antidepresivos: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), p. ej., paroxetina Antidepresivos tricíclicos (ATC), p. ej., amitriptilina desipramina imipramina nortriptilina bupropión trazodona	↑ ISRS (excepto sertralina) ↑ ATC ↑ trazodona	Se recomienda un ajuste gradual cuidadoso de la dosis del antidepresivo y el monitoreo de la respuesta al antidepresivo cuando se coadministra con STRIBILD®.
Antimicóticos: itraconazol ketoconazol* voriconazol	↑ elvitegravir ↑ cobicistat ↑ itraconazol ↑ ketoconazol ↑ voriconazol	Cuando se coadministre con STRIBILD®, la dosis diaria máxima de ketoconazol o itraconazol no debe exceder los 200 mg por día. Se recomienda una evaluación de la relación riesgo/beneficio para justificar el uso de voriconazol con STRIBILD®.
Fármacos contra la gota: colchicina	↑ colchicina	No se recomienda coadministrar STRIBILD® con colchicina en pacientes con disfunción renal o hepática. <u>Tratamiento de exacerbaciones de la gota; coadministración de colchicina en pacientes que reciben STRIBILD®</u>: 0,6 mg (1 comprimido) x 1 dosis, seguida de 0,3 mg (medio comprimido) 1 hora más tarde. El ciclo de tratamiento debe repetirse luego de que transcurran no menos de 3 días. <u>Profilaxis de exacerbaciones de la gota; coadministración de colchicina en pacientes que reciben STRIBILD®</u>: Si el régimen original era de 0,6 mg dos veces por día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez por día. Si el régimen original era de 0,6 mg una vez por día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez día por medio. <u>Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar; coadministración de colchicina en pacientes que reciben STRIBILD®</u>: Dosis diaria máxima de 0,6 mg (puede administrarse en dosis de 0,3 mg dos veces por día).
Antimicobacterianos: rifampicina rifabutina* rifapentina	↓ elvitegravir ↓ cobicistat	La coadministración con rifampicina está contraindicada debido a la posibilidad de pérdida del efecto terapéutico de elvitegravir y el desarrollo de resistencia. No se recomienda la coadministración de STRIBILD® con rifabutina o rifapentina.
Antiagregantes plaquetarios: Ticagrelor	↑ ticagrelor	No se recomienda la coadministración con ticagrelor.
clopidogrel	↓ clopidogrel metabolito activo	No se recomienda la coadministración con clopidogrel debido a la posible reducción de la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.
Antipsicóticos: lurasidona	↑ lurasidona	La coadministración con lurasidona está contraindicada debido a la posibilidad de reacciones serias y/o de riesgo para la vida.
pimozida	↑ pimozida	La coadministración con pimozida está contraindicada debido a la posibilidad de reacciones serias y/o de riesgo para la vida.
quetiapina	↑ quetiapina	<u>Inicio del tratamiento con STRIBILD® en pacientes tratados con quetiapina</u>: Se debe considerar un tratamiento antirretroviral alternativo para evitar aumentos en la exposición a la quetiapina. Si la coadministración es necesaria, reduzca la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y monitoree la aparición de reacciones adversas asociadas con la quetiapina. Consulte la ficha técnica de la quetiapina para ver las recomendaciones sobre el monitoreo de las reacciones adversas. <u>Inicio del tratamiento con quetiapina en pacientes tratados con STRIBILD®</u>: Consulte la ficha técnica de la quetiapina para informarse sobre la dosis inicial de la quetiapina y su ajuste gradual.
Otros antipsicóticos: p. ej., perfenazina risperidona tioridazina	↑ antipsicóticos	Puede ser necesaria una disminución de la dosis de antipsicóticos que son metabolizados por CYP3A4 o CYP2D6 cuando se coadministra con STRIBILD®.
Betabloqueantes: p. ej., metoprolol timolol	↑ betabloqueantes	Se recomienda realizar un monitoreo clínico, y es posible que sea necesario disminuir la dosis del betabloqueante cuando estos agentes se coadministren con STRIBILD®.
Bloqueantes de los canales de calcio: p. ej., amlodipina diltiazem felodipina nicardipina nifedipina verapamilo	↑ bloqueantes de los canales de calcio	Se recomienda realizar un monitoreo clínico durante la coadministración de bloqueantes de los canales de calcio con STRIBILD®.
Corticosteroides: (todas las vías excepto cutánea):	↓ elvitegravir ↓ cobicistat ↑ corticosteroides	El uso concomitante con dexametasona u otros corticosteroides sistémicos que induce CYP3A puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia a elvitegravir. Considerar corticoesteroides alternativos.
betametasona budesonida ciclesonida dexametasona fluticasona metilprednisolona mometasona triamcinolona		La coadministración con corticoesteroides cuyas exposiciones son incrementadas significativamente por fuertes inhibidores de la CYP3A pueden incrementar el riesgo de síndrome de Cushing y supresión adrenal. Se debe considerar el uso de corticoesteroides alternativos incluida la beclometasona, prednisona y prednisolona (cuyos PK y/o PD son menos afectados por fuertes inhibidores de la CYP3A relativos a otros esteroides estudiados) particularmente en uso a largo plazo.
Antagonistas del receptor de endotelina: bosentan	↑ bosentán	<u>Coadministración de bosentán en pacientes que reciben STRIBILD®</u>: En los pacientes que hayan estado recibiendo STRIBILD® durante al menos 10 días, la administración de bosentán se inicia con 62,5 mg una vez por día o día por medio en función de la tolerabilidad de cada paciente. <u>Coadministración de STRIBILD® en pacientes que reciben bosentán</u>: Debe suspenderse el uso de bosentán al menos 36 horas antes de iniciar el tratamiento con STRIBILD®. Después de al menos 10 días de haber iniciado el tratamiento con STRIBILD®, se reanuda la administración de bosentán con dosis de 62,5 mg una vez por día o día por medio en función de la tolerabilidad de cada paciente.
Derivados del cornezuelo de centeno: dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina	↑ derivados del cornezuelo de centeno	La coadministración está contraindicada debido a la posibilidad de reacciones serias y/o de riesgo para la vida, tales como toxicidad aguda al cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Agente de motilidad GI: cisaprida	↑ cisaprida	La coadministración está contraindicada debido a la posibilidad de reacciones serias y/o de riesgo para la vida tales como arritmias cardíacas.
Antivirales contra la hepatitis C: ledipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	↑ tenofovir	No se ha establecido la seguridad del aumento en las concentraciones de tenofovir con respecto al tratamiento con HARVONI® (ledipasvir/sofosbuvir) y STRIBILD®. No se recomienda la coadministración. Se debe controlar a los pacientes que reciben STRIBILD® de manera concomitante con EPCLUSA® (sofosbuvir/velpatasvir) o VOSEVI® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) para detectar reacciones adversas asociadas al tenofovir DF.
Productos a base de hierbas: Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*	↓ elvitegravir ↓ covicistat	La coadministración está contraindicada debido a la posibilidad de pérdida del efecto terapéutico de elvitegravir y el desarrollo de resistencia.
Anticonceptivos hormonales: Drospirenona/ etinilestradiol	↑ drospirenona ↑ levonorgestrel ↑ norgestimato ↓ etinilestradiol	Se deberían considerar formas de anticoncepción no hormonales adicionales o alternativas cuando se coadministran anticonceptivos basados en estrógenos con STRIBILD®. Las concentraciones plasmáticas de drospirenona pueden aumentar cuando se coadministran con productos que contienen cobicistat. Se recomienda el monitoreo clínico debido al riesgo de hiperkalemia
levonorgestrel norgestimato/ etinilestradiol*		No se conoce la totalidad de los efectos de los aumentos en la concentración del componente progestacional norgestimato, y pueden incluir un aumento del riesgo de resistencia a la insulina, dislipidemia, acné y trombosis venosa. Deben considerarse los posibles riesgos y beneficios asociados con la coadministración de norgestimato/etinilestradiol con STRIBILD®, particularmente en las mujeres que tengan factores de riesgo de estos eventos. No se ha estudiado la coadministración de STRIBILD® con otros anticonceptivos hormonales (p. ej., parche anticonceptivo, anillo vaginal anticonceptivo o anticonceptivos inyectables) ni con anticonceptivos orales que contengan progestágenos, aparte del norgestimato, levonorgestrel o drosperidona; por lo tanto, puede considerarse el uso de métodos anticonceptivos alternativos (no hormonales).
Inmunosupresores: p. ej., ciclosporina sirolimus tacrolimus	↑ inmunosupresores	Se recomienda realizar un monitoreo terapéutico de los inmunosupresores durante la coadministración con STRIBILD®.
Agentes modificadores de lípidos: Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa: lovastatina simvastatina atorvastatina*	↑ lovastatina ↑ simvastatina ↑ atorvastatina	La coadministración con lovastatina o simvastatina está contraindicada debido a la probabilidad de reacciones serias tales como miopatía incluyendo rabdomiólisis. Iniciar la administración de atorvastatina con la dosis inicial más baja de atorvastatina y titular cuidadosamente mientras se monitorea para la seguridad. (ej. Miopatía). No exceder la dosis de 20 mg de atorvastatina por día.
Otros agentes modificadores de lípidos: lomitapida	↑ lomitapida	La coadministración con lomitapida está contraindicada debido a la probabilidad de un aumento marcado de las transaminasas.
Analgésicos narcóticos: buprenorfina/ naloxona* fentanilo tramadol	↑ buprenorfina ↑ norbuprenorfina ↓ naloxona ↑ fentanilo ↑ tramadol	Debe realizarse un monitoreo riguroso de los pacientes con respecto a la sedación y los efectos cognitivos.Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los efectos terapéuticos y adversos de fentanilo (incluyendo depresión respiratoria potencialmente fatal) con la coadministración. Puede ser necesaria una disminución de la dosis de tramadol con el uso concomitante.
Agonista beta inhalatorio: salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda la coadministración de salmeterol y STRIBILD® porque puede ocasionar un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con el salmeterol, incluso prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Medicamentos o suplementos orales que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, Mg, Al, Ca, Fe, Zn): **suplementos de calcio o hierro, incluidos multivitamínicos** **antiácidos* o laxantes que contienen cationes** **sucralfato** **medicamentos buffer**	↓ elvitegravir	Separe STRIBILD® y la administración de medicamentos, antiácidos o suplementos orales que contengan cationes polivalentes por al menos 2 horas.
Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5): sildenafil tadalafil vardenafil	↑ inhibidores de la PDE-5	La coadministración de sildenafil con STRIBILD® está contraindicada cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) debido a las posibles reacciones adversas asociadas con los inhibidores de la PDE-5, que incluyen hipotensión, síncope, alteraciones visuales y priapismo. <u>Uso de tadalafil para la hipertensión arterial pulmonar (HAP)</u>: *Coadministración de tadalafil en pacientes que reciben STRIBILD®:* En los pacientes que reciban STRIBILD® durante al menos 1 semana, la administración de tadalafil se inicia con 20 mg una vez por día. Se aumenta la dosis de tadalafil a 40 mg una vez por día en función de la tolerabilidad de cada paciente. *Coadministración de STRIBILD® en pacientes que reciben tadalafil:* Debe evitarse el uso de tadalafil durante el inicio del tratamiento con STRIBILD®. Debe interrumpirse la administración de tadalafil al menos 24 horas antes de comenzar a usar STRIBILD®. Después de al menos una semana de haber iniciado el tratamiento con STRIBILD®, se reanuda la administración de tadalafil con dosis de 20 mg una vez por día. Se aumenta la dosis de tadalafil a 40 mg una vez por día en función de la tolerabilidad de cada paciente. <u>Uso de inhibidores de la PDE-5 para la disfunción eréctil</u>: Pueden utilizarse los inhibidores de la PDE-5 indicados a continuación, y debe aumentarse el monitoreo de los eventos adversos asociados con los inhibidores de la PDE-5: • sildenafil en dosis únicas que no excedan los 25 mg en 48 horas, o • tadalafil en dosis únicas que no excedan los 10 mg en 72 horas, o • vardenafil en dosis únicas que no excedan los 2,5 mg en 72 horas.
Sedantes/hipnóticos: midazolam (oral), triazolam	↑ midazolam ↑ triazolam	La coadministración con triazolam o midazolam administrado oralmente está contraindicada debido a las posibles reacciones serias y/o de riesgo para la vida, tales como sedación o depresión respiratoria aumentada o prolongada. Triazolam y midazolam administrado oralmente son ampliamente metabolizados por la CYP3A. La coadministración de triazolam o midazolam administrado oralmente con STRIBILD® puede causar un gran aumento en la concentración de estas.
Otras benzodiazepinas: p. ej., midazolam administrado por vía parenteral clorazepato diazepam estazolam flurazepam buspirona zolpidem	↑ sedantes/ hipnóticos	La coadministración de midazolam parenteral con STRIBILD® debe realizarse en condiciones que aseguren un monitoreo clínico riguroso y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse la reducción de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam. Con otros sedantes/hipnóticos, es posible que sea necesario reducir la dosis, y se recomienda realizar un monitoreo clínico.

* Indica que se llevó a cabo un ensayo sobre interacciones medicamentosas.
a. Esta tabla no incluye todas las interacciones.
b. ↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin efecto.

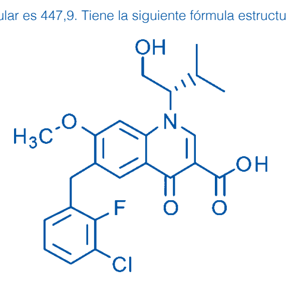
7.6 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con STRIBILD®
Basado en estudios de interacción de fármacos con los componentes de STRIBILD®, no se han observado ni se esperan interacciones de fármacos clínicamente significativas cuando STRIBILD® está combinado con los siguientes fármacos: famciclovir, famotidina, metadona, omeprazol, prasugrel (metabolito activo) y sertralina.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
<u>Registro de exposiciones durante el embarazo</u>
Existe un registro de exposiciones durante el embarazo que supervisa los desenlaces clínicos de los embarazos en mujeres expuestas a STRIBILD® durante su embarazo. Se promueve el registro de pacientes por parte de los médicos en el registro de embarazos con antirretrovirales *(Antiretroviral Pregnancy Registry*, APR) mundial www.apregistry.com, o la comunicación de los médicos al +54 11 4858 9000 o a farmacovigilancia@gador.com.
Resumen de riesgos
No se recomienda el uso de STRIBILD® durante el embarazo *[ver Posología y Administración (4.5)]*. Un informe de la literatura que evaluó la farmacocinética (FC) de los antirretrovirales durante el embarazo demostró exposiciones sustancialmente menores de elvitegravir y cobicistat en el segundo y el tercer trimestres *(ver Datos)*.
Los datos prospectivos sobre los embarazos que figuran en el APR no son suficientes para evaluar adecuadamente el riesgo de defectos congénitos o abortos espontáneos. Sin embargo, se ha evaluado el uso de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF durante el embarazo en una cantidad limitada de mujeres que se registraron en el APR. Los datos disponibles en el APR,no muestran una diferencia significativa en el riesgo general de defectos congénitos importantes por el elvitegravir, el cobicistat, la emtricitabina o el tenofovir DF en comparación con la tasa prevalente de defectos congénitos importantes del 2,7% en una población estadounidense de referencia estudiada en el Programa metropolitano de Atlanta sobre defectos congénitos *(Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program,* MACDP). *(ver Datos)*. La tasa de abortos espontáneos no ha sido informada en el APR. En la población general estadounidense el riesgo prevalente estimado de abortos espontáneos en embarazos clínicamente confirmados es de 15−20%.
En los estudios con animales, no se observaron efectos adversos en el desarrollo al administrar los componentes de STRIBILD® por separado durante el período de organogénesis, con exposiciones hasta 23 y 0,2 veces (elvitegravir en ratas y conejos, respectivamente), 1,8 y 4,3 veces (cobicistat en ratas y conejos, respectivamente), y 60 y 120 veces (emtricitabina en ratones y conejos, respectivamente) mayores que la exposición con la dosis diaria recomendada de estos componentes incluidos en STRIBILD®; ni con exposiciones 14 y 19 veces (tenofovir DF en ratas y conejos, respectivamente) mayores que la dosis para seres humanos, sobre la base de comparaciones de la superficie corporal *[ver Datos]*. Del mismo modo, tampoco se observaron efectos adversos en el desarrollo al administrar elvitegravir o cobicistat a ratas hasta la lactancia, con exposiciones hasta 18 o 1,2 veces mayores, respectivamente, que la exposición con la dosis terapéutica diaria recomendada, ni al administrar emtricitabina a ratones hasta la lactancia, con exposiciones aproximadamente hasta 60 veces mayores que la exposición con la dosis terapéutica diaria recomendada. No se observaron efectos adversos en las crías de ratas al administrar tenofovir DF hasta la lactancia, con exposiciones al tenofovir aproximadamente 2,7 veces mayores que la exposición con la dosis diaria recomendada de STRIBILD®.
<u>Datos</u>
Datos en seres humanos
Un estudio prospectivo informado en la literatura, registró 30 mujeres embarazadas que tenían VIH que recibían regímenes basados en elvitegravir y cobicistat en el segundo o el tercer trimestres del embarazo y durante 6 a 12 semanas postparto para evaluar la farmacocinética (FC) de los antirretrovirales durante el embarazo. Veintiocho mujeres completaron el estudio hasta el período postparto. Los datos de FC pareados de embarazo/postparto se encontraban disponibles de 14 y 24 mujeres para el segundo y el tercer trimestres, respectivamente. Las exposiciones de elvitegravir y cobicistat eran sustancialmente más bajas durante el segundo y el tercer trimestres en comparación con el postparto. La proporción de mujeres embarazadas que estaban virológicamente suprimidas fue de 77% en el segundo trimestre, 92% en el tercer trimestre, y 76% postparto. No se observó una correlación entre la supresión viral y la exposición a elvitegravir. El estado de VIH también fue evaluado para los bebés: 25 no estaban infectados, 2 tenían un estado indeterminado y no se encontraba disponible información para 3 bebés.
Los informes prospectivos del APR de defectos congénitos importantes en general en embarazos expuestos a los componentes de STRIBILD® son comparados con la tasa de defectos congénitos importantes prevalentes en los EE.UU. Las limitaciones metodológicas del APR incluyen el uso de MACDP como el grupo comparador externo. La población de MACDP no es específica de la enfermedad, evalúa a mujeres y bebés de un área geográfica limitada y no incluye los resultados de los nacimientos que ocurrieron antes de las 20 semanas de gestación.
Elvitegravir: Basados en informes prospectivos sobre exposiciones durante el embarazo a esquemas terapéuticos con elvitegravir durante embarazos que resultaron en nacimientos con vida (incluyendo mas de 300 expuestos durante el primer trimestre y mas de 60 expuestos durante el segundo y tercer trimestre) la prevalencia de defectos de nacimiento en los nacidos vivos fue del 3,4% (IC del 95%: 1,7% a 6,0%) y del 1,5% (IC del 95%: 0% a 7,9%) después de la exposición al primer y segundo / tercer trimestre, respectivamente, a los regímenes que contenían elvitegravir.
Cobicistat: Basados en informes prospectivos al APR sobre exposiciones durante el embarazo a esquemas terapéuticos con cobicistat durante embarazos que resultaron en nacimientos con vida (incluyendo mas de 400 expuestos durante el primer trimestre y mas de 80 expuestos durante el segundo y tercer trimestre) la prevalencia de defectos de nacimiento en los nacidos vivos fue del 3,9% (IC del 95%: 2,2% a 6,3%) y del 1,2% (IC del 95%: 0% a 6,5%) después de la exposición al primer y segundo / tercer trimestre, respectivamente, a los regímenes que contenían cobicistat.
Emtricitabina: Basados en informes prospectivos al APR sobre exposiciones durante el embarazo a esquemas terapéuticos con emtricitabina durante embarazos que resultaron en nacimientos con vida (incluyendo mas de 3600 expuestos durante el primer trimestre y mas de 1400 expuestos durante el segundo y tercer trimestre) la prevalencia de defectos de nacimiento en los nacidos vivos fue del 2,6% (IC del 95%: 2,1% a 3,2%) y del 2,4% (IC del 95%: 1,6% a 3,3%) después de la exposición al primer y segundo / tercer trimestre, respectivamente, a los regímenes que contenían emtricitabina.
Tenofovir DF: Basados en informes prospectivos al APR sobre exposiciones durante el embarazo a esquemas terapéuticos con TDF durante embarazos que resultaron en nacimientos con vida (incluyendo mas de 4200 expuestos durante el primer trimestre y mas de 1800 expuestos durante el segundo y tercer trimestre) la prevalencia de defectos de nacimiento en los nacidos vivos fue del 2,4% (IC del 95%: 1,9% a 2,9%) y del 2,4% (IC del 95%: 1,8% a 3,2%) después de la exposición al primer y segundo / tercer trimestre, respectivamente, a los regímenes que contenían tenofovir DF.
<u>Datos en animales</u>
Elvitegravir: Se administró elvitegravir por vía oral a ratas preñadas (en dosis de 0, 300, 1000 y 2000 mg/kg/día) y a conejas preñadas (en dosis de 0, 50, 150 y 450 mg/kg/día) hasta la organogénesis (los días 7 a 17 y los días 7 a 19 de gestación, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con el elvitegravir en ratas con exposiciones (área bajo la curva [ABC]) aproximadamente 23 veces más altas ni en conejos con exposiciones aproximadamente 0,2 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada. En un estudio sobre el desarrollo prenatal/posnatal en ratas, se administró elvitegravir por vía oral en dosis de 0, 300, 1000 y 2000 mg/kg desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia. Con dosis de 2000 mg/kg/día de elvitegravir, no se observó toxicidad materna ni del desarrollo. Las exposiciones sistémicas (ABC) con esta dosis fueron 18 veces mayores que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada.
Cobicistat: Se administró cobicistat por vía oral a ratas preñadas en dosis de 0, 25, 50 y 125 mg/kg/día los días 6 a 17 de gestación. Se observaron aumentos en la pérdida de la preñez con posterioridad a la implantación y reducciones en el peso fetal al administrar la dosis de 125 mg/kg/día que provoca toxicidad materna. No se observaron malformaciones al administrar dosis de hasta 125 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas (ABC) tras administrar 50 mg/kg/día a hembras preñadas fueron 1,8 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada.
En conejas preñadas, se administró cobicistat por vía oral en dosis de 0, 20, 50 y 100 mg/kg/día durante los días 7 a 20 de gestación. No se observaron efectos maternos ni embriofetales al administrar la dosis más alta de 100 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas (ABC) tras administrar 100 mg/kg/día fueron 4,3 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada. En un estudio sobre el desarrollo prenatal/posnatal en ratas, se administró cobicistat por vía oral en dosis de 0, 10, 30 y 75 mg/kg desde el día 6 de gestación hasta los días 20, 21 o 22 posnatales. Con dosis de 75 mg/kg/día de cobicistat, no se observó toxicidad materna ni del desarrollo. Las exposiciones sistémicas (ABC) con esta dosis fueron 1,2 veces mayores que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada.
Emtricitabina: Se administró emtricitabina por vía oral a ratas preñadas (en dosis de 0, 250, 500 o 1000 mg/kg/día) y a conejas preñadas (en dosis de 0, 100, 300 o 1000 mg/kg/día) hasta la organogénesis (los días 6 a 15 y los días 7 a 19 de gestación, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con la emtricitabina en ratones con exposiciones (ABC) aproximadamente 60 veces más altas ni en conejos con exposiciones aproximadamente 120 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada. En un estudio sobre el desarrollo prenatal/posnatal en ratones, se administró emtricitabina por vía oral en dosis de hasta 1000 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos significativos directamente relacionados con el fármaco en las crías expuestas a diario desde antes del nacimiento (exposición intrauterina) hasta la madurez sexual, con exposiciones diarias (ABC) aproximadamente 60 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada.
Tenofovir DF: Se administró tenofovir DF por vía oral a ratas preñadas (en dosis de 0, 50, 150 o 450 mg/kg/día) y a conejas preñadas (en dosis de 0, 30, 100 o 300 mg/kg/día) hasta la organogénesis (los días 7 a 17 y los días 6 a 18 de gestación, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con el tenofovir DF en ratas tratadas con dosis hasta 14 veces mayores que la dosis para seres humanos, sobre la base de comparaciones de la superficie corporal, ni en conejos tratados con dosis hasta 19 veces mayores que la dosis para seres humanos, sobre la base de comparaciones de la superficie corporal. En un estudio sobre el desarrollo prenatal/posnatal en ratas, se administró tenofovir DF por vía oral hasta la lactancia en dosis de hasta 600 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos en las crías tras exposiciones al tenofovir aproximadamente 2,7 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada de STRIBILD®.
8.2 Lactancia
<u>Resumen de los riesgos</u>
Se recomienda que las madres infectadas por el VIH no amamanten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH.
De acuerdo con la limitada cantidad de datos publicados, se ha demostrado que la emtricitabina y el tenofovir están presentes en la leche materna humana. No se sabe si el elvitegravir o el cobicistat están presentes en la leche materna humana, aunque si se ha observado la presencia de elvitegravir y cobicistat en la leche de ratas *[ver Datos]*.
No se sabe si los componentes de STRIBILD® afectan a la producción de leche o si producen efectos en el bebé amamantado. Se debe indicar a las madres que no amamanten a sus hijos si están recibiendo STRIBILD®, debido a la posibilidad de: (1) transmisión del VIH (en lactantes VIH-negativos); (2) desarrollo de resistencia viral (en lactantes VIH-positivos); y (3) reacciones adversas en el bebé amamantado, similares a las observadas en los adultos *[ver Datos]*.
Datos en animales
Elvitegravir: Durante el estudio toxicológico sobre el desarrollo prenatal y posnatal con dosis de hasta 2000 mg/kg/día, la media de la relación leche/plasma del elvitegravir fue de 0,1 al medirse 30 minutos después de la administración a ratas el día 14 de lactancia.
Cobicistat: Durante el estudio toxicológico sobre el desarrollo prenatal y posnatal con dosis de hasta 75 mg/kg/día, la media de la relación leche/plasma del cobicistat fue de hasta 1,9 al medirse 2 horas después de la administración a ratas el día 10 de lactancia.
8.3 Uso pediátrico
Se evaluaron la farmacocinética, la seguridad, y las respuestas virológicas e inmunológicas en 50 sujetos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo, de edad entre 12 y menos de 18 años, que pesaban al menos 35 kg (77 lb) y que recibieron STRIBILD® durante 48 semanas en un ensayo abierto (estudio 112). La seguridad y la eficacia de STRIBILD® en estos sujetos fueron similares a las de los adultos sin tratamiento antirretroviral previo *[ver Posología y administración (2.2), Reacciones adversas (6.1), Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (11.3) y Estudios clínicos (13.4)]*.
No se han establecido la seguridad ni la eficacia de STRIBILD® en pacientes pediátricos menores de 12 años o cuyo peso es inferior a 35 kg (77 lb).
8.4 Uso geriátrico
Los estudios clínicos de STRIBILD® no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años o más como para determinar si responden de modo diferente que los sujetos más jóvenes. En general, se debe tener precaución al administrar STRIBILD® en los pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta la mayor frecuencia en la disminución de las funciones hepática, renal o cardíaca, así como las enfermedades concomitantes u otras farmacoterapias *[ver Farmacología clínica (11.3)]*.
8.5 Disfunción renal
No se recomienda iniciar el tratamiento con STRIBILD® en pacientes con aclaramiento de creatinina estimado inferior a 70 ml por minuto. Dado que STRIBILD® es un comprimido de dosis fijas combinadas, debe suspenderse el uso de STRIBILD® si el aclaramiento de creatinina estimado disminuye por debajo de 50 ml por minuto durante el tratamiento con STRIBILD®, ya que no puede lograrse el ajuste del intervalo de dosis necesario para la emtricitabina y el tenofovir DF *[ver Advertencias y precauciones (5.2), Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (11.3), y Estudios clínicos (13)]*.
No hay datos disponibles que determinen recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos con disfunción renal
Ensayos clínicos en sujetos adultos con disfunción renal de leve a moderada
En el estudio 118, se examinaron 33 sujetos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo que tenían disfunción renal de leve a moderada (TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault entre 50 y 89 ml/minuto) en un ensayo clínico abierto donde se evaluó la seguridad del tratamiento con STRIBILD® durante 48 semanas. Después de 48 semanas de tratamiento, el cambio medio en la creatinina sérica fue de 0,17 ± 0,14 mg/dl, y el cambio medio en la TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault fue de -6,9 ± 9,0 ml/minuto para los sujetos tratados con STRIBILD®.
Doce de los 33 sujetos estudiados tenían un valor basal de TFGe de entre 50 y 70 ml/minuto. Tres sujetos, todos con un valor basal de TFGe de 50-60 ml/minuto, suspendieron el tratamiento con STRIBILD® debido a un evento adverso renal. La seguridad de STRIBILD® en 21 de los 33 sujetos con un valor basal de TFGe superior o igual a 70 ml/minuto concordó con el perfil de seguridad observado en los estudios 102 y 103.
8.6 Disfunción hepática
No se requiere ajustar la dosis de STRIBILD® en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se dispone de datos de farmacocinética o de seguridad acerca del uso de STRIBILD® en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por lo tanto, no se recomienda el uso de STRIBILD® en pacientes con disfunción hepática grave *[ver Posología y administración (2) y Farmacología clínica (11.3)]*.

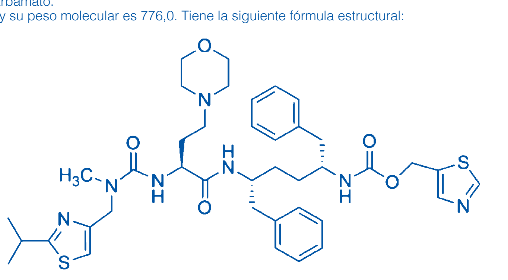
9 SOBREDOSIS
No se dispone de datos acerca de la sobredosis de STRIBILD® en los pacientes. En caso de sobredosis, debe monitorearse al paciente para detectar cualquier indicio de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis con STRIBILD® consiste en medidas de asistencia general, que incluyen el monitoreo de los signos vitales además de la observación del estado clínico del paciente.
Elvitegravir: Se dispone de experiencia clínica limitada con dosis superiores a la dosis terapéutica de elvitegravir. En un estudio, se administró durante 10 días elvitegravir reforzado equivalente al doble de la dosis terapéutica de 150 mg una vez por día a 42 sujetos sanos. No se notificaron reacciones adversas graves. No se conocen los efectos de dosis más altas. Dado que el elvitegravir presenta un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine de manera significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.
Cobicistat: Se dispone de experiencia clínica limitada con dosis superiores a la dosis terapéutica de cobicistat. En dos estudios, se administró una dosis única de 400 mg de cobicistat (2,7 veces la dosis incluida en STRIBILD®) a un total de 60 sujetos sanos. No se notificaron reacciones adversas graves. No se conocen los efectos de dosis más altas. Dado que el cobicistat presenta un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine de manera significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.
Emtricitabina: Se dispone de experiencia clínica limitada con dosis superiores a la dosis terapéutica de EMTRIVA®). En un estudio de farmacología clínica, se administraron dosis únicas de 1200 mg de emtricitabina (6 veces la dosis incluida en STRIBILD®) a 11 sujetos. No se notificaron reacciones adversas graves. No se conocen los efectos de dosis más altas.
El tratamiento con hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina durante un período de 3 horas de diálisis, iniciado dentro de 1,5 horas de haber administrado la dosis de emtricitabina (velocidad de flujo sanguíneo de 400 ml por minuto y velocidad de flujo del dializado de 600 ml por minuto). No se sabe si la emtricitabina puede eliminarse mediante diálisis peritoneal.
Tenofovir DF: Se dispone de experiencia clínica limitada con dosis superiores a la dosis terapéutica de VIREAD® (300 mg de tenofovir DF). En un estudio, se administraron 600 mg de tenofovir DF (2 veces la dosis incluida en STRIBILD®) por vía oral a 8 sujetos durante 28 días, y no se notificaron reacciones adversas graves. No se conocen los efectos de dosis más altas. El tenofovir se elimina de forma eficiente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Después de una dosis única de 300 mg de VIREAD® (tenofovir DF), una sesión de hemodiálisis de 4 horas eliminó aproximadamente el 10% de la dosis administrada de tenofovir.

10 DESCRIPCIÓN
STRIBILD® es un comprimido de dosis fijas combinadas que contiene elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF para administración oral.
• El elvitegravir es un inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa (ITCI) del VIH-1.
• El cobicistat es un inhibidor basado en el mecanismo de las enzimas del citocromo P450 (CYP) de la familia de CYP3A.
• La emtricitabina es un análogo de nucleósido sintético de la citidina.
• El tenofovir DF se convierte *in vivo* en tenofovir, un fosfonato nucleósido acíclico (nucleótido) análogo del 5'-monofosfato de adenosina.
Cada comprimido contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir DF (equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir). Los comprimidos incluyen los siguientes ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, dióxido de silicio, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio. Los comprimidos están recubiertos con película, y el material de recubrimiento contiene polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.
Elvitegravir: El nombre químico del elvitegravir es ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[(2S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico.

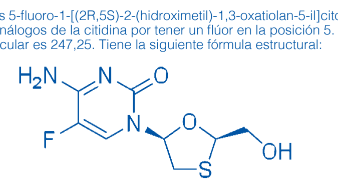
La fórmula molecular es $C_{23}H_{23}ClFNO_5$, y su peso molecular es 447,9. Tiene la siguiente fórmula estructural:



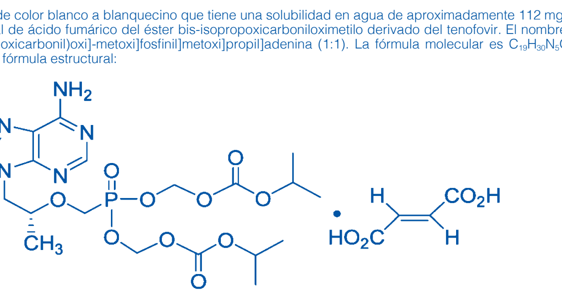
El elvitegravir es un polvo de color blanco a amarillo pálido que tiene una solubilidad en agua inferior a 0,3 microgramos por ml a 20° C.
Cobicistat: El nombre químico del cobicistat es 1,3-tiazol-5-ilmetil [(2*R*,5*R*)-5-[[(2S)-2-[(metil{[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil}carbamoil)amino]-4-(morfolin-4-il) butanoil]amino}-1,6-difenilhexan-2-il]carbamato.
La fórmula molecular es $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$, y su peso molecular es 776,0. Tiene la siguiente fórmula estructural:



El cobicistat se adsorbe en dióxido de silicio. El cobicistat en dióxido de silicio es un sólido de color blanco a amarillo pálido que tiene una solubilidad en agua de 0,1 mg por ml a 20° C.
Emtricitabina: El nombre químico de la emtricitabina es 5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. La emtricitabina es el enantiómero (-) de un análogo tio de la citidina, que se diferencia de otros análogos de la citidina por tener un flúor en la posición 5.
La fórmula molecular es $C_8H_{10}FN_3O_3S$, y su peso molecular es 247,25. Tiene la siguiente fórmula estructural:



La emtricitabina es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino que tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 112 mg por ml a 25° C.
Tenofovir DF: El tenofovir DF es una sal de ácido fumárico del éster bis-isopropoxicarboniloximetilo derivado del tenofovir. El nombre químico del tenofovir DF es fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[(isopropoxicarbonil)oxi]-metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1). La fórmula molecular es $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \bullet C_4H_4O_4$, y su peso molecular es 635,51. Tiene la siguiente fórmula estructural:



El tenofovir DF es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino que tiene una solubilidad en agua de 13,4 mg por ml a 25° C. Todas las dosis se expresan en términos de tenofovir DF, excepto donde se indique de otro modo.

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
11.1 Mecanismo de acción
STRIBILD® es una combinación de dosis fijas de los fármacos antirretrovirales elvitegravir (reforzado con el inhibidor de la CYP3A cobicistat), emtricitabina y tenofovir DF *[ver Microbiología (11.4)]*.
11.2 Farmacodinámica
Efectos en el electrocardiograma
Se han llevado a cabo estudios exhaustivos del intervalo QT con el elvitegravir y el cobicistat. No se conoce el efecto de los otros dos componentes (el tenofovir y la emtricitabina) ni del régimen combinado STRIBILD® en el intervalo QT.
Elvitegravir: En un estudio exhaustivo del intervalo QT/QTc efectuado en 126 sujetos sanos, el elvitegravir (coadministrado con 100 mg de ritonavir) en dosis de 125 mg y 250 mg (0,83 y 1,67 veces la dosis incluida en STRIBILD®) no afectó el intervalo QT/QTc ni prolongó el intervalo PR.
Cobicistat: En un estudio exhaustivo del intervalo QT/QTc efectuado en 48 sujetos sanos, el intervalo QT/QTc no se vio afectado al administrar una dosis única de 250 mg y 400 mg de cobicistat (1,67 y 2,67 veces la dosis incluida en STRIBILD®). Se observó prolongación del intervalo PR en los sujetos que recibieron cobicistat. La diferencia media máxima (límite superior de confianza del 95%) en el intervalo PR respecto del placebo después de la corrección según el valor basal fue de 9,5 (12,1) ms para la dosis de 250 mg de cobicistat y de 20,2 (22,8) para la dosis de 400 mg de cobicistat. Dado que la dosis de 150 mg de cobicistat incluida en el comprimido de dosis fijas combinadas de STRIBILD® es menor que la dosis más baja evaluada en el estudio exhaustivo del intervalo QT, es poco probable que el tratamiento con STRIBILD® provoque una prolongación del intervalo PR que sea clínicamente relevante.
<u>Efectos en la creatinina sérica</u>
El efecto del cobicistat en la creatinina sérica se investigó en un estudio de fase 1 efectuado en sujetos con una TFGe de al menos 80 ml por minuto (N=18) y con una TFGe de 50 a 79 ml por minuto (N=12). Se observó un cambio estadísticamente significativo en la $TFGe_{CG}$ respecto del valor basal después de 7 días de tratamiento con 150 mg de cobicistat entre los sujetos con una TFGe de al menos 80 ml por minuto (-9,9 ± 13,1 ml/min) y los sujetos con una TFGe de 50 a 79 ml por minuto (-11,9 ± 7,0 ml por minuto). Estas reducciones en la $TFGe_{CG}$ se revirtieron luego de suspender el tratamiento con cobicistat. No se observó ninguna modificación respecto del valor basal en la tasa de filtración glomerular real, determinada según el aclaramiento del fármaco sonda iohexol, luego del tratamiento con cobicistat entre los sujetos con una TFGe de al menos 50 ml por minuto, lo que indica que el cobicistat inhibe la secreción tubular de creatinina, que se manifiesta como una reducción en la $TFGe_{CG}$, sin afectar la tasa de filtración glomerular real.
11.3 Farmacocinética
En la tabla 6, se informan las propiedades farmacocinéticas de los componentes de STRIBILD®. En la tabla 7, se presentan los parámetros farmacocinéticos de las dosis múltiples de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir.

Tabla 6 Propiedades farmacocinéticas de los componentes de STRIBILD®

	Elvitegravir	Cobicistat	Emtricitabina	Tenofovir
Absorción				
$T_{máx}$ (h)	4	3	3	2
Efecto de una comida liviana (respecto de las condiciones de ayuno)[a]	↑34% (↑19, ↑51)	↑3% (↓10, ↑17)	↓5% (↓9, 0)	↑24% (↑18, ↑30)
Efecto de una comida alta en grasa (respecto de las condiciones de ayuno)[a]	↑87% (↑66, ↑110)	↓17 % (↓27, ↓5)	↓4% (↓8, 0)	↑23% (↑17, ↑29)
Distribución				
% unido a las proteínas plasmáticas humanas	~99	~98	<4	<0,7
Fuente de los datos sobre la unión a las proteínas	*Ex vivo*	*In vitro*	*In vitro*	*In vitro*
Relación sangre/plasma	0,73	0,5	0,6	NC
Metabolismo				
Metabolismo	CYP3A (principal) UGT1A1/3 (secundario)	CYP3A (principal) CYP2D6 (secundario)	No se metaboliza significativamente	
Eliminación				
Principal vía de eliminación	Metabolismo		Filtración glomerular y secreción tubular activa	
$T_{1/2}$ (h)[b]	12,9	3,5	10	12-18
% de la dosis que se excreta en la orina[c]	6,7	8,2	70	70-80
% de la dosis que se excreta en las heces[c]	94,8	86,2	13,7	NC

NC = no calculado.
a. Los valores se refieren a la exposición sistémica media (intervalo de confianza del 90%). STRIBILD® con una comida liviana=~373 kcal, 20% de grasa; STRIBILD® con una comida alta en grasa=~800 kcal, 50% de grasa. Aumento = ↑; disminución = ↓.
b. Los valores de $t_{1/2}$ se refieren a la mediana de la semivida plasmática terminal.
c. Administración de dosis en estudios de balance de masas: elvitegravir (administración de dosis únicas de [14C] elvitegravir (coadministrado con 100 mg de RTV); cobicistat (administración de dosis únicas de [14C] cobicistat después de administrar dosis múltiples de cobicistat durante seis días); emtricitabina (administración de dosis únicas de [14C] emtricitabina después de administrar dosis múltiples de emtricitabina durante diez días); no se efectuó un estudio de balance de masas con el tenofovir.

Tabla 7 Parámetros farmacocinéticos de la exposición a elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir luego de la administración oral de STRIBILD® en sujetos infectados por el VIH

Parámetro Media ± DE [intervalo, mín:máx]	Elvitegravir[a]	Cobicistat[b]	Emtricitabina[b]	Tenofovir[b]
$C_{máx}$ (microgramo por ml)	1,7 ± 0,4 [0,4 - 3,7]	1,1 ± 0,4 [0,1 - 2,1]	1,9 ± 0,5 [0,6 - 3,6]	0,45 ± 0,2 [0,2 - 1,2]
ABC_{tau} (microgramo•hora por ml)	23,0 ± 7,5 [4,4 - 69,8]	8,3 ± 3,8 [0,5 - 18,3]	12,7 ± 4,5 [5,2 - 34,1]	4,4 ± 2,2 [2,1 - 18,2]
$C_{mín}$ (microgramo por ml)	0,45 ± 0,26 [0,05 - 2,34]	0,05 ± 0,13 [0,01 - 0,92]	0,14 ± 0,25 [0,04 - 1,94]	0,10 ± 0,08 [0,04 - 0,58]

DE = desviación estándar.
a. Datos del análisis farmacocinético poblacional, N=419.
b. Datos del análisis farmacocinético intensivo, N=61-62, excepto la $C_{mín}$ de cobicistat, N=53.

Poblaciones específicas
<u>Pacientes Geriátricos</u>
No se ha evaluado completamente la farmacocinética de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir en pacientes geriátricos (65 años y mayores) *[Consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.4)]*.
<u>Pacientes Pediátricos</u>
Las exposiciones (ABC) al elvitegravir y al tenofovir en 14 sujetos pediátricos de edad entre 12 y menos de 18 años que recibieron STRIBILD® en el estudio 112 se incrementaron un 30% y 37%, respectivamente, en comparación con las exposiciones alcanzadas en los adultos luego de la administración de STRIBILD®; no obstante, dichas exposiciones se consideraron aceptables de acuerdo con el perfil general de seguridad de estos fármacos y las evaluaciones de seguridad en función de la exposición. Los demás componentes de STRIBILD® generaron exposiciones similares en los adolescentes en comparación con los adultos *[ver Uso en poblaciones específicas (8.3)]*.
Se ha estudiado la emtricitabina en sujetos pediátricos a partir de 3 meses hasta 17 años de edad. Se ha estudiado el tenofovir DF en sujetos pediátricos a partir de 2 años hasta menos de 18 años de edad. No se ha establecido la farmacocinética de elvitegravir o cobicistat en sujetos pediátricos menores de 12 años de edad *[Consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.3)]*.
<u>Raza, Sexo</u>
No se identificaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de STRIBILD® en base a la raza o el sexo.
<u>Pacientes con disfunción renal</u>
Elvitegravir y cobicistat: Se realizó un estudio sobre la farmacocinética del cobicistat + elvitegravir en sujetos sanos y sujetos con disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina estimado inferior a 30 ml por minuto). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética del elvitegravir o del cobicistat entre los sujetos sanos y los sujetos con disfunción renal grave.
Emtricitabina y tenofovir DF: La farmacocinética de la emtricitabina y del tenofovir se altera en los sujetos con aclaramiento de creatinina estimado inferior a 50 ml por minuto o con enfermedad renal terminal que requiere diálisis (ESRD) (Tabla 8) *[ver Advertencias y precauciones (5.2), y Uso en poblaciones específicas (8.5)]*.

Tabla 8 Parámetros farmacocinéticos de Emtricitabina[a] y Tenofovir[b] en adultos con diversos grados de función renal

Parámetro Media ± SD	Aclaramiento de creatinina (mL/min)				
	> 80	50-80	30–49	< 30	ESRD[c]
Emtricitabina	N=6	N=6	N=6	N=5	N=5
AUC_{inf} (microgramo•h por mL)	11,8 ± 2,9	19,9 ± 1,2	25,1 ± 5,7	33,7± 2,1	53,2 ± 9,9
$C_{máx}$ (microgramo por mL)	2,2 ± 0,6	3,8 ± 0,9	3,2 ± 0,6	2,8 ± 0,7	2,8 ± 0,5
Tenofovir	N=3	N=10	N=8	N=11	N=9
AUC_{inf} (microgramo•h por mL)	2,18 ± 0,26	3,06 ± 0,93	6,01 ± 2,50	15,98 ± 7,22	44,90 ± 12,96
$C_{máx}$ (microgramo por mL)	0,34 ± 0,03	0,33 ± 0,06	0,37 ± 0,16	0,60 ± 0,19	1,06 ± 0,25

SD= Desviación estándar
a. 200 mg, dosis única de emtricitabina
b. 300 mg, dosis única de tenofovir DF
c. ESRD sujetos que requieren diálisis

<u>Pacientes con disfunción hepática</u>
Elvitegravir y cobicistat: Se realizó un estudio sobre la farmacocinética del cobicistat + elvitegravir en sujetos sanos y sujetos con disfunción hepática moderada. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética del elvitegravir o del cobicistat entre los sujetos con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y los sujetos sanos. No se ha estudiado el efecto de la disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) en la farmacocinética del elvitegravir o del cobicistat *[ver Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.
Emtricitabina: No se ha estudiado la farmacocinética de la emtricitabina en sujetos con disfunción hepática; sin embargo, las enzimas hepáticas no metabolizan la emtricitabina de manera significativa, por lo que el impacto de la disfunción hepática debería ser limitado.
Tenofovir DF: Se ha estudiado la farmacocinética del tenofovir luego de una dosis de 300 mg de VIREAD® (tenofovir DF) en sujetos sanos con disfunción hepática de moderada a grave. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética del tenofovir entre los sujetos con disfunción hepática y los sujetos sanos.
<u>Coinfección por los virus de la hepatitis B y/o la hepatitis C</u>
Elvitegravir: Los datos limitados obtenidos de un análisis farmacocinético poblacional (N=24) indicaron que la infección por el virus de la hepatitis B y/o C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición del elvitegravir reforzado con cobicistat.
Cobicistat: Los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos fueron insuficientes para determinar el efecto de la infección por el virus de la hepatitis B y/o C en la farmacocinética del cobicistat.
Emtricitabina y tenofovir DF: No se ha evaluado exhaustivamente la farmacocinética de la emtricitabina y del tenofovir DF en sujetos coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o C.
Evaluación de las interacciones medicamentosas
[Consulte también Contraindicaciones (4) e Interacciones medicamentosas (7)]
Los estudios de interacciones medicamentosas descritos en las tablas 9 y 10 se llevaron a cabo con STRIBILD®, elvitegravir (coadministrado con cobicistat o RTV) o cobicistat administrado solo.
Dado que el uso de STRIBILD® está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales, no se proporciona información acerca de interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales.
Los efectos de fármacos coadministrados sobre la exposición de elvitegravir, emtricitabina y tenofovir se muestran en la Tabla 4, la Tabla 5 y la Tabla 6, respectivamente. Los efectos de elvitegravir más cobicistat, o cobicistat, o emtricitabina sobre la exposición de fármacos coadministrados se muestra en la Tabla 7. Para obtener información con respecto a recomendaciones clínicas, consulte *[Interacciones de Fármacos (7)]*.

Tabla 9 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del elvitegravir en presencia del fármaco coadministrado[a]

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de elvitegravir (mg)	Dosis de refuerzo de cobicistat o RTV (mg)	N	Cociente medio de los parámetros farmacocinéticos del elvitegravir (IC del 90%); sin efecto = 1,00		
					$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
Antiácidos de concentración máxima	Dosis única de 20 ml administrada 4 horas antes del elvitegravir	Dosis única de 50	RTV Dosis única de 100	8	0,95 (0,84 - 1,07)	0,96 (0,88 - 1,04)	1,04 (0,93 - 1,17)
	Dosis única de 20 ml administrada 4 horas después del elvitegravir			10	0,98 (0,88 - 1,10)	0,98 (0,91 - 1,06)	1,00 (0,90 - 1,11)
	Dosis única de 20 ml administrada 2 horas antes del elvitegravir			11	0,82 (0,74 - 0,91)	0,85 (0,79 - 0,91)	0,90 (0,82 - 0,99)
	Dosis única de 20 ml administrada 2 horas después del elvitegravir			10	0,79 (0,71 - 0,88)	0,80 (0,75 - 0,86)	0,80 (0,73 - 0,89)
Atorvastatina	Dosis única de 10 mg	150 una vez al día[c]	Cobicistat 150 una vez por día[c]	16	0,91 (0,85 - 0,98)	0,92 (0,87 - 0,98)	0,88 (0,81 - 0,96)
Carbamazepina	200 dos veces por día	150 una vez por día	Cobicistat 150 una vez por día	12	0,55 (0,49 - 0,61)	0,31 (0,28 - 0,33)	0,03 (0,02 - 0,04)
Famotidina	40 una vez por día administrados 12 horas después del elvitegravir	150 una vez por día	Cobicistat 150 una vez por día	10	1,02 (0,89 - 1,17)	1,03 (0,95 - 1,13)	1,18 (1,05 - 1,32)
	40 una vez por día administrados simultáneamente con elvitegravir			16	1,00 (0,92 - 1,10)	1,03 (0,98 - 1,08)	1,07 (0,98 - 1,17)
Ketoconazol	200 dos veces por día	150 una vez por día	RTV 100 una vez por día	18	1,17 (1,04 - 1,33)	1,48 (1,36 - 1,62)	1,67 (1,48 - 1,88)
Ledipasvir/ sofosbuvir	90/400 una vez por día	150 una vez por día	Cobicistat 150 una vez por día[c]	29	0,93 (0,83 - 1,04)	0,99 (0,91 - 1,07)	0,94 (0,85 - 1,04)
Omeprazol	40 una vez por día administrados 2 horas antes del elvitegravir	50 una vez por día	RTV 100 una vez por día	9	0,93 (0,83 - 1,04)	0,99 (0,91 - 1,07)	0,94 (0,85 - 1,04)
	20 una vez por día administrados 2 horas antes del elvitegravir	150 una vez por día	Cobicistat 150 una vez por día	11	1,16 (1,04 - 1,30)	1,10 (1,02 - 1,19)	1,13 (0,96 - 1,34)
	20 una vez por día administrados 12 horas después del elvitegravir			11	1,03 (0,92 - 1,15)	1,05 (0,93 - 1,18)	1,10 (0,92 - 1,32)
Rifabutina	150 una vez día por medio	150 una vez por día	Cobicistat 150 una vez por día	12	0,91 (0,84 - 0,99)	0,79 (0,74 - 0,85)	0,33 (0,27 - 0,40)
Rosuvastatina	Dosis única de 10	150 una vez por día	Cobicistat 150 una vez por día	10	0,94 (0,83 - 1,07)	1,02 (0,91 - 1,14)	0,98 (0,83 - 1,16)

Classic grupo creativo
Alejandro Gallinal 2325 - Tel. 2525 8802*
23/05/2022