

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxilo (equivalentes a 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato o a 136 mg de tenofovir).

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 10,4 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película, de color verde, en forma de cápsula, de dimensiones 20 mm x 10 mm, marcado en una de las caras con "GSI" y en la otra con el número "1" rodeado por un recuadro cuadrado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Stribild está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos de 18 años de edad o mayores que nunca han recibido tratamiento antirretroviral o que están infectados por un VIH-1 sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a ninguno de los tres fármacos antirretrovirales de Stribild (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Stribild también está indicado para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adolescentes de 12 a < 18 años de edad que pesen ≥ 35 kg, infectados por un VIH-1 sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a cualquiera de los tres fármacos antirretrovirales de Stribild y que hayan presentado toxicidades que impidan el uso de otras pautas de tratamiento que no contengan tenofovir disoproxilo (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con un peso de al menos 35 kg: Un comprimido que se debe tomar una vez al día con alimentos.

Si el paciente omite una dosis de Stribild en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Stribild lo antes posible con alimentos y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Stribild más de 18 horas y es casi la hora de la siguiente dosis, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Stribild, debe tomar otro comprimido.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay datos disponibles en base a los cuales hacer una recomendación de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver las secciones 4.4 y 5.1). Stribild se debe administrar con precaución a los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Adultos con insuficiencia renal

Stribild no debe iniciarse en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 70 ml/min (ver las secciones 4.4 y 5.2). Ver sección 4.4 en cuanto a la iniciación de Stribild en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 90 ml/min.

Stribild debe suspenderse si el aclaramiento de creatinina desciende por debajo de 50 ml/min durante el tratamiento con Stribild, ya que es necesario realizar un ajuste del intervalo de dosis para emtricitabina y tenofovir disoproxilo y este no puede efectuarse con el comprimido de combinación a dosis fija (ver las secciones 4.4 y 5.2). Ver sección 4.4 sobre los pacientes con un aclaramiento de creatinina que disminuye por debajo de 70 ml/min durante el tratamiento con Stribild.

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal

No se recomienda usar Stribild en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis de Stribild en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado Stribild en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por tanto, no se recomienda el uso de Stribild en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Si se suspende el tratamiento de Stribild en pacientes coinfectados por VIH y virus de la hepatitis B (VHB), estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados por si aparecen evidencias de agudización de la hepatitis (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Stribild en niños menores de 12 años de edad o que pesen < 35 kg (ver sección 5.2).

Embarazo

El tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el embarazo produce una menor exposición a elvitegravir (ver las secciones 4.4 y 5.2). Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Stribild durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Stribild se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa (ver las secciones 4.4 y 4.6).

Forma de administración

Stribild se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos (ver sección 5.2). El comprimido recubierto con película no se debe masticar ni machacar.

4.3 Contraindicaciones

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

Pacientes que han suspendido previamente el tratamiento con tenofovir disoproxilo debido a toxicidad renal, con o sin inversión de los efectos después de la suspensión.

Está contraindicada la administración concomitante con medicamentos que son altamente dependientes de CYP3A para el aclaramiento y para los que concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con acontecimientos graves y/o potencialmente mortales. Por lo tanto, Stribild no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes (ver sección 4.5):

- antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina
- antiarrítmicos: amiodarona, quinidina
- derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina
- fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal: cisaprida
- inhibidores de la HMG Co-A reductasa: lovastatina, simvastatina
- neurolépticos/antipsicóticos: pimozida, lurasidona
- inhibidores de la PDE-5: sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
- sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam

Está contraindicada la administración concomitante con medicamentos que son inductores potentes de CYP3A debido a la potencial pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Stribild. Por lo tanto, Stribild no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes (ver sección 4.5):

- antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- antimicobacterianos: rifampicina
- medicamentos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

La administración concomitante con dabigatrán etexilato, un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), está contraindicada (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con un tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Efectos renales y óseos en adultos

Efectos renales

Emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por el riñón mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Con el uso de tenofovir disoproxilo se han notificado fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi) (ver sección 4.8).

Los datos actuales son inadecuados para determinar si la administración concomitante de tenofovir disoproxilo y cobicistat se asocia a un mayor riesgo de reacciones adversas renales en comparación con los regímenes que incluyen tenofovir disoproxilo sin cobicistat.

A los pacientes que han suspendido previamente el tratamiento con tenofovir disoproxilo debido a toxicidad renal, con o sin inversión de los efectos después de la suspensión, no se les debe tratar con Stribild (ver sección 4.3).

Monitorización renal

Antes de iniciar el tratamiento con Stribild

Se debe calcular el aclaramiento de creatinina y se deben determinar los niveles de glucosa y proteínas en la orina en todos los pacientes. Stribild no debe iniciarse en pacientes con un aclaramiento de creatinina <70 ml/min. Se recomienda no iniciar Stribild en los pacientes con un aclaramiento de creatinina <90 ml/min, a menos que, tras la revisión de las opciones de tratamiento disponibles, se considere que Stribild es el tratamiento preferente para el paciente individual.

Durante el tratamiento con Stribild

Se debe monitorizar el aclaramiento de creatinina, fosfato sérico y niveles de glucosa y proteínas en la orina cada cuatro semanas durante el primer año y luego cada tres meses durante el tratamiento con Stribild. En pacientes que presentan riesgo de insuficiencia renal, es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal.

Cobicistat inhibe la secreción tubular de creatinina, y puede causar un escaso aumento de la creatinina sérica y una escasa reducción del aclaramiento de creatinina (ver sección 4.8). En los pacientes que presenten un aumento confirmado de la creatinina sérica mayor de 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) con respecto al valor basal, debe controlarse estrechamente la seguridad renal.

Ver también *Administración concomitante con otros medicamentos* más adelante.

Control renal

Si el valor del fosfato sérico es <0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) o el aclaramiento de creatinina disminuye a <70 ml/min, la evaluación de la función renal ha de repetirse tras una semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa, potasio y glucosa en orina (ver sección 4.8). Se recomienda suspender el tratamiento con Stribild en los pacientes con un aclaramiento de creatinina que disminuye a <70 ml/min durante el tratamiento, a menos que se considere que el beneficio potencial de esta combinación de fármacos antirretrovirales para el paciente individual supera los posibles riesgos de continuar el tratamiento. También se debe considerar la interrupción del tratamiento con Stribild en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Debe suspenderse el tratamiento con Stribild en pacientes con un aclaramiento de creatinina confirmado que disminuye a <50 ml/min (ya que no es posible efectuar ajustes del intervalo de dosis necesarios con este comprimido de combinación a dosis fija) o con una disminución del fosfato sérico a <0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Efectos sobre los huesos

Las anomalías óseas como la osteomalacia, la cual se puede manifestar como dolor de huesos persistente o que empeora, que rara vez puede contribuir a fracturas, pueden estar relacionadas con la tubulopatía renal proximal provocada por tenofovir disoproxilo (ver sección 4.8).

Tenofovir disoproxilo también puede causar una reducción de la densidad mineral ósea (DMO).

En el estudio de fase III GS-US-236-0103, se evaluó la DMO en un subconjunto no aleatorio de 120 pacientes (grupo tratado con Stribild n = 54; grupo tratado con atazanavir reforzado con ritonavir [ATV/r] más emtricitabina (FTC)/tenofovir disoproxilo n = 66). La disminución porcentual media de la DMO desde el valor basal hasta la semana 144 en el grupo tratado con Stribild fue comparable a la del grupo tratado con ATV/r+FTC/tenofovir disoproxilo 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 de fase III GS-US-236-0102 y GS-US-236-0103, se produjeron fracturas óseas en 27 pacientes (3,9%) del grupo tratado con Stribild, en 8 pacientes (2,3%) del grupo tratado con EFV/FTC/tenofovir disoproxilo y en 19 pacientes (5,4%) del grupo tratado con ATV/r+FTC/tenofovir disoproxilo.

En un estudio clínico controlado de 144 semanas (GS-99-903) que comparaba tenofovir disoproxilo con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales, se observó una pequeña disminución en la DMO de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxilo la disminución de la DMO de la columna vertebral y los cambios en biomarcadores óseos desde el valor basal fueron significativamente mayores a las 144 semanas. La disminución de la DMO de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas en este estudio.

En otros estudios (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo como parte de un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. En general, en vista de las anomalías óseas relacionadas con tenofovir disoproxilo y las limitaciones de los datos a largo plazo sobre los efectos de tenofovir disoproxilo en la salud ósea y el riesgo de fracturas, se deben considerar regímenes de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

Si se detectan o hay sospechas de anomalías óseas se debe realizar la consulta adecuada.

Efectos renales y óseos en la población pediátrica

Existen dudas sobre los efectos a largo plazo de tenofovir disoproxilo con respecto a la toxicidad ósea y renal. Además, la reversibilidad de la toxicidad renal no se puede verificar totalmente. Por tanto, se recomienda adoptar un enfoque multidisciplinario para valorar caso por caso el balance beneficio/riesgo del tratamiento, decidir la monitorización adecuada durante el tratamiento (incluida la decisión de retirar el tratamiento) y contemplar la necesidad de suplementos.

Efectos renales

Se han notificado reacciones adversas renales compatibles con tubulopatía renal proximal en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años de edad infectados por el VIH-1 en un estudio clínico de tenofovir disoproxilo (GS-US-104-0352) (ver las secciones 4.8 y 5.1).

Monitorización renal

La función renal (aclaramiento de creatinina, glucosa y proteínas en orina) se debe evaluar antes de iniciar el tratamiento, y el aclaramiento de creatinina, fosfato sérico, glucosa y proteínas en orina se deben monitorizar durante el tratamiento, como en los adultos infectados por el VIH-1 (ver más arriba).

Control renal

Si se confirma que el fosfato sérico es < 0,96 mmol/l (3,0 mg/dl) en cualquier paciente pediátrico que reciba Stribild, la evaluación de la función renal ha de repetirse tras una semana, incluidos los niveles de concentración de glucosa y potasio en sangre, y glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Si se sospechan o se detectan anomalías renales se debe consultar con un nefrólogo para considerar la interrupción del tratamiento. También se debe considerar la interrupción del tratamiento con Stribild en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado ninguna otra causa. Al igual que en los adultos, en los adolescentes que presenten un aumento confirmado de la creatinina sérica mayor de 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) con respecto al valor basal se debe controlar estrechamente la seguridad renal (ver más arriba).

Administración concomitante y riesgo de toxicidad renal

Las recomendaciones son las mismas que en adultos (ver Administración concomitante con otros medicamentos a continuación).

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Stribild en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver sección 4.2). El tratamiento con Stribild no se debe iniciar en pacientes pediátricos con insuficiencia renal y se debe suspender en pacientes pediátricos que presenten insuficiencia renal durante el tratamiento con Stribild.

Efectos óseos

Tenofovir disoproxilo puede causar una disminución de la DMO. Los efectos de los cambios en la DMO asociados con tenofovir disoproxilo sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo de fracturas en el futuro son imprecisos (ver sección 5.1).

En un estudio clínico de pacientes infectados con el VIH-1 sin tratamiento previo de 12 a < 18 años de edad (n = 50) se observaron ligeras disminuciones en la media de las puntuaciones Z de la DMO tras el tratamiento con Stribild (ver sección 4.8).

Si se detectan o se sospechan anomalías óseas en los pacientes pediátricos se debe consultar con un endocrinólogo y/o nefrólogo.

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

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

Los médicos deben consultar las directrices actuales de tratamiento del VIH para un manejo óptimo de la infección por VIH en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB).

En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, consulte las Fichas Técnicas de estos medicamentos. Stribild no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B.

La suspensión del tratamiento con Stribild en pacientes coinfectados con VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que suspenden el tratamiento con Stribild se debe efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. Si es adecuado, el inicio del tratamiento de la hepatitis B puede estar justificado. No se recomienda suspender el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis ya que la exacerbación post-tratamiento de la hepatitis puede provocar una descompensación hepática.

Enfermedad hepática

La seguridad y eficacia de Stribild no han sido establecidas en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes. La farmacocinética de emtricitabina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática. La farmacocinética de elvitegravir, cobicistat y tenofovir ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Stribild no se ha estudiado en paciente con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se requiere ajuste de la dosis de Stribild en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

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

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina.

Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben Stribild o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden seguir presentando infecciones oportunistas u otras complicaciones de la infección por el VIH y, por tanto, deben seguir sometidos a una observación clínica estricta por médicos experimentados en el tratamiento de los pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Administración concomitante con otros medicamentos

Stribild está indicado para su uso como pauta completa en el tratamiento de la infección por el VIH-1 y no se debe administrar con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 4.5).

Stribild no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxil, lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B, ni con otros medicamentos que contengan tenofovir alafenamida.

Uso concomitante con medicamentos nefrotóxicos

Se debe evitar el uso de Stribild con la administración simultánea o reciente de algún medicamento nefrotóxico, como por ejemplo aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (también llamada aldesleucina) (ver sección 4.5). Si el uso concomitante de Stribild y medicamentos nefrotóxicos es inevitable se debe monitorizar semanalmente la función renal.

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda tras el inicio de tratamientos con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis elevadas o de múltiples AINE en pacientes tratados con tenofovir disoproxilo que presentaban factores de riesgo para la disfunción renal. Si se administra de forma concomitante Stribild con un AINE se debe monitorizar de forma adecuada la función renal.

Requisitos de anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben usar un anticonceptivo hormonal que contenga al menos 30 µg de etinilestradiol y drospirenona o norgestimato como progestágeno o bien utilizar otro método de anticoncepción fiable (ver las secciones 4.5 y 4.6). Se debe evitar el uso de Stribild con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos (ver sección 4.5). Se espera que las concentraciones plasmáticas de drospirenona aumenten tras la administración concomitante con Stribild y se recomienda realizar una monitorización clínica debido a la posibilidad de hiperpotasemia (ver sección 4.5).

Uso con determinados fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C

Se ha demostrado que la administración concomitante de tenofovir disoproxilo y ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir aumenta las concentraciones plasmáticas de tenofovir, especialmente cuando se utilizan junto con una pauta de tratamiento frente al VIH que contiene tenofovir disoproxilo y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo en el contexto de ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético. Se deben considerar los posibles riesgos y beneficios asociados a la administración concomitante de ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir con Stribild, particularmente en los pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Se debe controlar a los pacientes que reciban Stribild de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para detectar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos sobre Stribild en pacientes mayores de 65 años. En los pacientes de edad avanzada es más probable que tengan la función renal disminuida, por tanto debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con Stribild.

Embarazo

Se ha demostrado que el tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo produce menores exposiciones a elvitegravir (ver sección 5.2). Los niveles de cobicistat disminuyen y puede que no proporcionen una potenciación suficiente. La reducción sustancial de la exposición a elvitegravir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión de la infección por el VIH de la madre al hijo. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Stribild durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Stribild se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa (ver las secciones 4.2 y 4.6).

Excipientes

Stribild contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como Stribild contiene elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxilo, cualquier interacción que se haya identificado con estos principios activos individualmente puede ocurrir con

Stribild. Stribild está indicado para uso como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y no debe administrarse con otros antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales (incluidos los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos) (ver sección 4.4). Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Cobicistat es un potente inhibidor del mecanismo basado en CYP3A y un sustrato de CYP3A. Cobicistat también es un inhibidor débil de CYP2D6 y se metaboliza, en menor grado, a través de CYP2D6. Entre los transportadores que cobicistat inhibe se encuentran la P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3.

La administración concomitante de Stribild con medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A o CYP2D6, o que son sustratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 o OATP1B3, puede llevar a concentraciones plasmáticas aumentadas de dichos medicamentos, lo que puede incrementar o prolongar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas (ver Uso concomitante contraindicado y sección 4.3). La administración concomitante de Stribild con medicamentos que tienen uno o varios metabolitos activos formados por el CYP3A puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de estos metabolitos activos.

La administración concomitante de Stribild con medicamentos inhibidores de CYP3A puede reducir el aclaramiento de cobicistat, con la consiguiente elevación de sus concentraciones plasmáticas.

Elvitegravir es un inductor de escasa potencia y puede tener potencial para inducir CYP2C9 y/o enzimas UGT inducibles; como tal, puede reducir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estas enzimas. Elvitegravir se metaboliza a través de CYP3A y, en menor grado, de UGT1A1. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A aumenten el aclaramiento de elvitegravir, con la consiguiente reducción de sus concentraciones plasmáticas, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico de Stribild y la aparición de resistencias (ver Uso concomitante contraindicado y sección 4.3).

Uso concomitante contraindicado

La administración concomitante de Stribild con ciertos medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo que se asocia con la posibilidad de que aparezcan reacciones graves y/o potencialmente mortales como vasoespasmo periférico o isquemia (p. ej., dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina), o miopatía, incluida rhabdomiólisis (p. ej., simvastatina, lovastatina), o sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria (p. ej., midazolam administrado por vía oral o triazolam). Está contraindicada la administración concomitante de Stribild con otros medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A como la amiodarona, quinidina, cisaprida, pimozida, lurasidona, alfuzosina y sildenafil para la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).

La administración concomitante de Stribild con ciertos medicamentos inductores de CYP3A como hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína puede causar una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias (ver sección 4.3).

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos eliminados por vía renal

Puesto que emtricitabina y tenofovir son eliminados principalmente por los riñones, la coadministración de Stribild con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa (p. ej.: cidofovir) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de emtricitabina, tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

Debe evitarse el uso de Stribild si en la actualidad o recientemente se están administrando medicamentos nefrotóxicos. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (también llamada aldesleucina).

Otras interacciones

Las interacciones entre los componentes de Stribild y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con los componentes de Stribild en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que puede ocurrir con Stribild.

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

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Stribild
ANTIINFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Las concentraciones de ketoconazol y/o cobicistat pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Stribild.	Cuando se administre con Stribild, la dosis diaria máxima de ketoconazol no debe superar los 200 mg por día. Es preciso obrar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante.
Itraconazol ³ Voriconazol ³ Posaconazol ³ Fluconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild. Las concentraciones de itraconazol, fluconazol y posaconazol pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat. Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir al administrarse de forma concomitante con Stribild.	Debe realizarse una monitorización clínica durante la administración concomitante con Stribild. Cuando se administre con Stribild, la dosis diaria máxima de itraconazol no debe superar los 200 mg por día. Se recomienda realizar una evaluación de la relación riesgo/beneficio para justificar el uso de voriconazol con Stribild.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Stribild
Antimicobacterianos		
Rifabutina (150 mg en días alternos)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>La administración concomitante de rifabutina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p> <p>Rifabutina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{max}: ↑ 384%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{max}: ↔</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de Stribild con rifabutina. Si la combinación es necesaria, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg 3 veces por semana en días establecidos (por ejemplo, lunes-miércoles-viernes). Es preciso incrementar la monitorización de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, incluyendo neutropenia y uveítis, debido al aumento previsto de la exposición a desacetil-rifabutina. No se ha estudiado una reducción ulterior de la dosis de rifabutina. Debe tenerse en cuenta que es posible que una dosis de 150 mg dos veces por semana no proporcione una exposición óptima a rifabutina, con el consiguiente riesgo de resistencia a rifamicina y fracaso del tratamiento.</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Stribild
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC)		
Ledipasvir/Sofosbuvir	<p>Interacción no estudiada con Stribild.</p> <p>La administración concomitante de Stribild puede conducir a un aumento de la exposición a tenofovir.</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de Stribild y ledipasvir/sofosbuvir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo no se ha establecido cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo cobicistat).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg una vez al día) + Elvitegravir/Cobicistat (150 mg/150 mg una vez al día)</p>	<p>Observado:</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↑ 78% C_{min}: ↑ 91% C_{max}: ↑ 63%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 36% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 33%</p> <p>GS-331007⁵: AUC: ↑ 44% C_{min}: ↑ 53% C_{max}: ↑ 33%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 59% C_{min}: ↑ 325% C_{max}: ↔</p>	<p>La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Stribild
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg una vez al día) + Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg una vez al día)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36% C_{min}: ↑ 45%</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de Stribild y sofosbuvir/velpatasvir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Stribild
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día) ⁶ + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg una vez al día) ⁷	<p>La administración concomitante de Stribild puede conducir a un aumento de la exposición a tenofovir.</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{máx}: ↑ 48 % C_{mín}: ↑ 47 %</p>	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de Stribild y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo no se ha establecido cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo cobicistat).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día) ⁶ + Elvitegravir/Cobicistat (150 mg/150 mg una vez al día) ⁸	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{máx}: ↑ 27 % C_{mín}: N/A</p> <p>GS-331007⁵: AUC: ↑ 43 % C_{máx}: ↔ C_{mín}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↑ 46 %</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C_{máx}: ↑ 92 % C_{mín}: ↑ 350 %</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↑ 32 %</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 50 % C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↑ 250 %</p>	La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Stribild
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)		
Didanosina	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina genera un aumento de un 40-60 % en la exposición sistémica a didanosina.	<p>No se recomienda la administración concomitante de Stribild con didanosina.</p> <p>El aumento de la exposición sistémica a didanosina puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración concomitante de una dosis menor de didanosina, 250 mg, con tenofovir disoproxilo se ha asociado con notificaciones de altas tasas de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.</p> <p>Sin embargo, en caso de iniciar el tratamiento con Stribild en pacientes que hayan tomado previamente didanosina o de interrumpir Stribild y cambiar a una pauta de tratamiento que incluya didanosina, podría haber un período corto en el cual se podrían medir concentraciones plasmáticas de didanosina y tenofovir.</p>
Antibióticos macrólidos		
Claritromicina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild.</p> <p>Las concentraciones de claritromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas al administrarse de forma concomitante con Stribild.</p>	No es necesario ajustar la dosis de claritromicina en los pacientes con función renal normal ni insuficiencia renal leve (ClCr 60-90 ml/min). Se recomienda realizar una monitorización clínica en los pacientes con ClCr <90 ml/min. En los pacientes con ClCr <60 ml/min, deben considerarse antibacterianos alternativos.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Stribild
Telitromicina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild.</p> <p>Las concentraciones de telitromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas al administrarse de forma concomitante con Stribild.</p>	Se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante de Stribild.
GLUCOCORTICOIDES		
Corticosteroides		
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluidos betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild.</p> <p>Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Stribild, dando como resultado una reducción de las concentraciones séricas de cortisol.</p>	<p>El uso concomitante de Stribild y corticosteroides que se metabolizan por CYP3A (p. ej., propionato de fluticasona u otros corticosteroides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos de los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal.</p> <p>No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona para uso intranasal o por inhalación, particularmente para un uso a largo plazo.</p> <p>Para la administración concomitante de corticosteroides administrados por vía cutánea sensibles a la inhibición de CYP3A, consulte la información de prescripción del corticosteroide para conocer las condiciones o usos que aumentan su absorción sistémica.</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Stribild
MEDICAMENTOS o SUPLEMENTOS ORALES QUE CONTIENEN CATIONES POLIVALENTES (p. ej., Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Suspensión antiácida que contiene magnesio/aluminio (20 ml dosis única)/Elvitegravir (50 mg dosis única)/Ritonavir (100 mg dosis única)	<p>Elvitegravir (suspensión antiácida tras ± 2 horas): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir (administración simultánea): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47%</p> <p>Las concentraciones plasmáticas de elvitegravir son más bajas con antiácidos debido a la formación local de complejos en el tracto gastrointestinal y no a cambios en el pH gástrico.</p>	<p>Se recomienda un intervalo de separación de al menos 4 horas entre la administración de Stribild y la de los antiácidos, medicamentos o suplementos orales que contienen cationes polivalentes.</p> <p>Para información sobre otros fármacos reductores del ácido (p. ej., antagonistas de los receptores H₂ e inhibidores de la bomba de protones), ver Estudios realizados con otros medicamentos.</p>
Suplementos de calcio o hierro (incluidos los multivitamínicos) Otros antiácidos que contienen cationes Laxantes que contienen cationes Sucralfato Medicamentos reguladores del pH	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild.</p> <p>Se prevé que las concentraciones plasmáticas de elvitegravir sean más bajas con antiácidos, medicamentos o suplementos orales que contienen cationes polivalentes debido a la formación local de complejos en el tracto gastrointestinal y no a cambios en el pH gástrico.</p>	
ANTIDIABÉTICOS ORALES		
Metformina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild.</p> <p>Cobicistat es un inhibidor reversible de MATE1 y las concentraciones de metformina pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Stribild.</p>	Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización del paciente y ajustar la dosis de metformina en los pacientes tratados con Stribild.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona/Elvitegravir/Cobicistat	<p>Metadona: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis de metadona.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Stribild
Metadona/Tenofovir disoproxilo	Metadona: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Buprenorfina/Naloxona/ Elvitegravir/Cobicistat	Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C _{min} : ↑ 66% C _{max} : ↔ 12% Naloxona: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28% Cobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de buprenorfina/naloxona.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Drospirenona/Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg dosis única)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Interacción no estudiada con Stribild. <i>Se espera</i> Drospirenona: AUC: ↑	Las concentraciones plasmáticas de drospirenona pueden aumentar cuando se usa de forma concomitante con medicamentos que contienen cobicistat. Se recomienda realizar una monitorización clínica debido a la posibilidad de hiperpotasemia.
Norgestimato (0,180/0,215 mg una vez al día)/Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día) ⁴	Norgestimato: AUC: ↑ 126% C _{min} : ↑ 167% C _{max} : ↑ 108% Etinilestradiol: AUC: ↓ 25% C _{min} : ↓ 44% C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Debe obrarse con precaución cuando se administre Stribild concomitantemente con un anticonceptivo hormonal. El anticonceptivo hormonal debe contener al menos 30 µg de etinilestradiol y contener drospirenona o norgestimato como progestágeno o las pacientes deben usar un método de anticoncepción alternativo fiable (ver las secciones 4.4 y 4.6). Se desconocen los efectos a largo plazo de los incrementos sustanciales en la exposición al progestágeno.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina (0,5 mg dosis única)/Cobicistat (150 mg dosis múltiples)	Digoxina: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Se recomienda monitorizar los niveles de digoxina cuando ésta se combine con Stribild.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Stribild
Disopiramida Flecainida Lidocaína sistémica Mexiletina Propafenona	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild. Las concentraciones de estos fármacos antiarrítmicos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Es preciso obrar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante con Stribild.
ANTIHIPERTENSIVOS		
Metoprolol Timolol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild. Las concentraciones de los betabloqueantes pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización clínica y puede ser necesario reducir la dosis cuando estos fármacos se administren concomitantemente con Stribild.
Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild. Las concentraciones de los antagonistas de los canales del calcio pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización clínica de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administren concomitantemente con Stribild.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentan	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild. La administración concomitante de Stribild puede provocar un descenso de los niveles de exposición a elvitegravir y/o cobicistat y la pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	Pueden considerarse antagonistas alternativos de los receptores de la endotelina.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatrán	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild. La administración concomitante con Stribild puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dabigatrán con efectos similares a los observados con otros inhibidores potentes de la P-pg.	La administración concomitante de Stribild con dabigatrán está contraindicada.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Stribild
Apixabán Rivaroxabán Edoxabán	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild.</p> <p>La administración concomitante con Stribild puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de los ACOD, que puede provocar un mayor riesgo de hemorragia.</p>	No se recomienda la administración concomitante de apixabán, rivaroxabán o edoxabán con Stribild.
Warfarina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild.</p> <p>Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas al administrarse de forma concomitante con Stribild.</p>	Se recomienda monitorizar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante de Stribild. La monitorización del INR debe continuarse durante las primeras semanas tras la suspensión del tratamiento con Stribild.
ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS		
Clopidogrel	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild.</p> <p>Se prevé que la administración concomitante de clopidogrel con cobicistat disminuya la concentración plasmática del metabolito activo de clopidogrel, lo que puede disminuir la actividad antiagregante plaquetaria de clopidogrel.</p>	No se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con Stribild.
Prasugrel	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild.</p> <p>No se prevé que Stribild tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de prasugrel.</p>	No se requiere un ajuste de la dosis de prasugrel.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Stribild
ANTIÉPILEPTICOS		
Carbamazepina (200 mg dos veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>La administración concomitante de carbamazepina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p> <p>Carbamazepina: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72%</p> <p>Carbamazepina-10,11-epóxido: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%</p>	La administración concomitante de Stribild con carbamazepina, fenobarbital o fenitoína está contraindicada (ver sección 4.3).
AGONISTA BETA INHALADO		
Salmeterol	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild.</p> <p>La administración concomitante con Stribild puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de salmeterol, que se asocian con la posibilidad de reacciones graves y/o potencialmente mortales.</p>	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol con Stribild.
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		
Rosuvastatina (10 mg dosis única)/Elvitegravir (150 mg dosis única)/Cobicistat (150 mg dosis única)	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rosuvastatina: AUC: ↑ 38% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 89%</p>	Las concentraciones de rosuvastatina aumentan transitoriamente cuando se administra con elvitegravir y cobicistat. No es necesario modificar las dosis cuando rosuvastatina se administra en combinación con Stribild.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Stribild
Atorvastatina (10 mg dosis única)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)/ Emtricitabina (200 mg una vez al día)/ Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	Atorvastatina: AUC: ↑ 160 % C _{min} : NC C _{max} : ↑ 132 % Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Las concentraciones de atorvastatina aumentan cuando se usa de forma concomitante con elvitegravir y cobicistat. Se debe comenzar con la dosis más baja posible de atorvastatina, junto con una monitorización cuidadosa, cuando se use de forma concomitante con Stribild.
Pitavastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild. Las concentraciones de pitavastatina pueden aumentar al administrarse con elvitegravir y cobicistat.	Debe obrarse con precaución cuando se administre concomitantemente Stribild con pitavastatina.
Pravastatina Fluvastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild. Se prevé que las concentraciones de estos inhibidores de la HMG Co-A reductasa aumenten transitoriamente al administrarse con elvitegravir y cobicistat.	No es necesario modificar las dosis al administrarse en combinación con Stribild
Lovastatina Simvastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild.	La administración concomitante de Stribild y lovastatina y simvastatina está contraindicada (ver sección 4.3).
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafilo	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild. Los inhibidores de la PDE-5 se metabolizan principalmente a través de CYP3A. La administración concomitante con Stribild puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de sildenafil y tadalafil, que pueden provocar reacciones adversas asociadas a los inhibidores de la PDE-5.	La administración concomitante de Stribild y sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada. Debe obrarse con precaución, incluyendo una consideración de reducir la dosis, cuando se administre concomitantemente Stribild con tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Para el tratamiento de la disfunción eréctil, cuando se administren concomitantemente con Stribild, se recomiendan dosis únicas no mayores de 25 mg en 48 horas para sildenafil, de 2,5 mg en 72 horas para vardenafilo o de 10 mg en 72 horas para tadalafil.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con Stribild
ANTIDEPRESIVOS		
Escitalopram Trazodona	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild. Las concentraciones de trazodona pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda un cuidadoso ajuste progresivo de la dosis del antidepresivo y una monitorización de la respuesta al mismo.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild. Las concentraciones de estos fármacos inmunosupresores pueden aumentar al administrarse con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización terapéutica durante la administración concomitante con Stribild.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam administrado por vía oral Triazolam Zolpidem	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild. Midazolam y triazolam se metabolizan principalmente a través de CYP3A. La administración concomitante con Stribild puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de estos fármacos, que se asocian con la posibilidad de reacciones graves y/o potencialmente mortales.	La administración concomitante de Stribild con midazolam administrado por vía oral y triazolam está contraindicada (ver sección 4.3). Con otros sedantes/hipnóticos, puede ser necesario reducir la dosis y se recomienda realizar una monitorización de las concentraciones.
ANTIGOTOSOS		
Colchicina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Stribild. La administración concomitante con Stribild puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este fármaco.	Puede ser necesario reducir las dosis de colchicina. Stribild no debe administrarse concomitantemente con colchicina en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

N/A = no aplicable

NC = no calculado

ACOD = anticoagulante oral directo

¹ Cuando se disponía de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.

² Estudios realizados con elvitegravir reforzado con ritonavir.

³ Estos son fármacos de la misma clase para los que se pudieron predecir interacciones similares.

⁴ Estudio realizado utilizando Stribild.

⁵ El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

⁶ Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener la exposición a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

⁷ Estudio realizado con emtricitabina/tenofovir disoproxilo + darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg).

⁸ Estudio realizado con comprimidos de combinación de dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Estudios realizados con otros medicamentos

De acuerdo con los estudios de interacciones medicamentosas realizados con los componentes de Stribild, no se han observado ni son de prever interacciones medicamentosas clínicamente relevantes entre los componentes de Stribild y los siguientes medicamentos: entecavir, famciclovir, famotidina, omeprazol, ribavirina y sertralina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / anticoncepción en hombres y mujeres

El uso de Stribild se debe acompañar del empleo de métodos anticonceptivos efectivos (ver sección 4.5).

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de Stribild en mujeres embarazadas. No obstante, existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos de más de 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con emtricitabina y tenofovir disoproxil.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se ha demostrado que el tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo produce una menor exposición a elvitegravir (ver sección 5.2). Los niveles de cobicistat disminuyen y puede que no proporcionen una potenciación suficiente. La reducción sustancial de la exposición a elvitegravir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión de la infección por el VIH de la madre al hijo. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Stribild durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Stribild se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Lactancia

Se desconoce si elvitegravir o cobicistat se excretan en la leche materna. Se ha observado que emtricitabina y tenofovir se excretan en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que elvitegravir, cobicistat y tenofovir se excretan en la leche. No hay datos suficientes sobre los efectos de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil en recién nacidos/lactantes. Por tanto, Stribild no debe utilizarse durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por el VIH no den el pecho sus hijos bajo ningún concepto.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de Stribild en la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina o tenofovir disoproxil en términos de la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Stribild sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se informará a los pacientes de que se han notificado mareos, fatiga e insomnio durante el tratamiento con Stribild.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, consideradas posible o probablemente relacionadas con Stribild, en los estudios clínicos hasta la semana 144 en pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento, fueron náuseas (16%) y diarrea (12%).

Las reacciones adversas a Stribild más frecuentemente notificadas en los estudios clínicos hasta la semana 48 en pacientes adultos suprimidos virológicamente fueron náuseas (3% a 5%) y fatiga (6%).

En pacientes que reciben tenofovir disoproxilo, se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, fallo renal y acontecimientos poco frecuentes de tubulopatía proximal renal (incluyendo síndrome de Fanconi), que a veces ocasionan anomalías óseas (que contribuyen rara vez a fracturas). Se recomienda monitorizar la función renal de los pacientes que reciben Stribild (ver sección 4.4).

La suspensión del tratamiento con Stribild en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas a Stribild de los estudios clínicos de fase III GS-US-236-0102 y GS-US-236-0103 y las reacciones adversas al tratamiento con emtricitabina y tenofovir disoproxilo de los estudios clínicos y la experiencia poscomercialización, cuando se usan con otros antirretrovirales, se encuentran listadas en la Tabla 2, a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia máxima observada. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla 2: Tabla de las reacciones adversas asociadas con Stribild a partir de la experiencia en los estudios de fase III GS-US-236-0102 y GS-US-236-0103 y de las reacciones adversas al tratamiento con emtricitabina y tenofovir disoproxilo de los estudios clínicos y la experiencia poscomercialización, cuando se usan con otros antirretrovirales

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Frecuentes:	neutropenia ¹
Poco frecuentes:	anemia ^{1,2}
<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>	
Frecuentes:	reacción alérgica ¹
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	
Muy frecuentes:	hipofosfatemia ^{1,3}
Frecuentes:	hiperglucemia ¹ , hipertrigliceridemia ¹ , disminución del apetito
Poco frecuentes:	hipopotasemia ^{1,3}
Raras:	acidosis láctica ¹
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	
Frecuentes:	insomnio, sueños anormales
Poco frecuentes:	ideación suicida e intento de suicidio (en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica), depresión
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuentes:	cefalea, mareos
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Muy frecuentes:	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes:	elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática ¹ , elevación de lipasa sérica ¹ , dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal ¹ , flatulencia
Poco frecuentes:	pancreatitis ¹

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos hepato biliares:</i>	
Frecuentes:	elevación de las transaminasas ¹ , hiperbilirrubinemia ¹
Raras:	esteatosis hepática ¹ , hepatitis ¹
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Muy frecuentes:	erupción
Frecuentes:	erupción vesiculobullosa ¹ , erupción pustular ¹ , erupción maculopapular ¹ , prurito ¹ , urticaria ¹ , hiperpigmentación de la piel ^{1,2}
Poco frecuentes:	angioedema ¹
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Muy frecuentes:	elevación de la creatina-cinasa ¹
Poco frecuentes:	rabdomiólisis ^{1,3} , debilidad muscular ^{1,3}
Raras:	osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) ^{1,3,5} , miopatía ^{1,3}
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	
Frecuentes:	aumento de creatinina en la sangre ⁴
Poco frecuentes:	fallo renal ⁴ , tubulopatía renal proximal incluido el síndrome de Fanconi adquirido ⁴ , proteinuria
Raras:	necrosis tubular aguda ¹ , nefritis (incluida la nefritis intersticial aguda) ^{1,5} , diabetes insípida nefrogénica ¹
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Muy frecuentes:	astenia ¹
Frecuentes:	dolor ¹ , fatiga

¹ Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase III de Stribild, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina o tenofovir disoproxililo cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

² Cuando se administró emtricitabina a pacientes pediátricos, fue frecuente la anemia y fueron muy frecuentes las alteraciones de coloración de la piel (pigmentación aumentada).

³ Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxililo.

⁴ Para más detalles, ver sección 4.8, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

⁵ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para emtricitabina o tenofovir disoproxililo, pero no se observó para emtricitabina en los estudios clínicos aleatorizados controlados, en adultos, o estudios clínicos de VIH pediátricos, o para tenofovir disoproxililo en estudios clínicos aleatorizados controlados, o en el programa de acceso expandido de tenofovir disoproxililo. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estudios clínicos aleatorizados controlados (n = 1.563) o tenofovir disoproxililo en estudios clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia renal

La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras la suspensión de tenofovir disoproxililo. Sin embargo, en algunos pacientes, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar de la suspensión de tenofovir disoproxililo. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en la situación basal, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo aumentado de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la suspensión de tenofovir disoproxililo (ver sección 4.4).

En los estudios clínicos con Stribild a lo largo de 144 semanas, 13 (1,9%) pacientes del grupo tratado con Stribild (n = 701) y 8 (2,3%) pacientes del grupo tratado con ATV/r+FTC/tenofovir disoproxililo (n = 355) abandonaron la medicación del estudio debido a una reacción adversa renal. De estos abandonos, 7 del grupo tratado con Stribild y 1 del grupo tratado con ATV/r+FTC/tenofovir disoproxililo se produjeron durante las primeras 48 semanas. Los tipos de reacciones adversas renales observados con Stribild concordaban con la experiencia previa con tenofovir disoproxililo. Cuatro (0,6%) de los pacientes tratados con Stribild presentaron hallazgos de laboratorio compatibles con tubulopatía proximal que llevaron a la suspensión de Stribild durante las primeras 48 semanas. No se notificaron casos adicionales de disfunción tubular renal proximal desde la semana 48 hasta la semana 144. Dos de los cuatro pacientes presentaban insuficiencia renal (es decir, un aclaramiento de creatinina estimado menor de 70 ml/min) en la situación basal. Los hallazgos de laboratorio de estos

4 pacientes con datos de tubulopatía proximal mejoraron sin consecuencias clínicas al suspender el tratamiento con Stribild, pero no se resolvieron por completo en todos los pacientes. Tres (0,8%) pacientes que recibieron ATV/r+FTC/tenofovir disoproxilo presentaron hallazgos de laboratorio compatibles con disfunción tubular renal proximal que ocasionaron la suspensión del tratamiento con ATV/r+FTC/tenofovir disoproxilo después de la semana 96 (ver sección 4.4).

El componente cobicistat de Stribild ha mostrado reducir el aclaramiento de creatinina estimado debido a la inhibición de la secreción tubular de la creatinina sin afectar a la función glomerular renal. En los estudios GS-US-236-0102 y GS-US-236-0103, se produjeron descensos del aclaramiento de creatinina estimado en una fase temprana del tratamiento con Stribild, para estabilizarse a continuación. El cambio medio en la tasa de filtración glomerular estimada (eTFG) mediante el método de Cockcroft-Gault tras 144 semanas de tratamiento fue de $-14,0 \pm 16,6$ ml/min para Stribild, de $-1,9 \pm 17,9$ ml/min para EFV/FTC/tenofovir disoproxilo y de $-9,8 \pm 19,4$ ml/min para ATV/r+FTC/tenofovir disoproxilo.

Acidosis láctica

Se han notificado casos de acidosis láctica con tenofovir disoproxilo solo o en combinación con otros antirretrovirales. Los pacientes con factores de predisposición, como pacientes con enfermedad hepática descompensada o pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce que causan acidosis láctica, tienen un mayor riesgo de presentar acidosis láctica grave durante el tratamiento con tenofovir disoproxilo, lo que incluye desenlaces mortales.

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Al inicio de la TARV, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al TARV. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Estudios con Stribild

La seguridad de Stribild se evaluó en 50 pacientes pediátricos de 12 a < 18 años de edad infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo en un estudio clínico abierto de 48 semanas (GS-US-236-0112, ver sección 5.1). En dicho estudio el perfil de seguridad de Stribild fue similar al de los adultos (ver sección 4.8, *Tabla de reacciones adversas*). Entre los 50 pacientes pediátricos que recibieron Stribild, la DMO media aumentó hasta la semana 48, con respecto a la situación basal, en +0,68 % para la columna lumbar y en +0,77 % para todo el cuerpo menos la cabeza. Las variaciones medias con respecto a las puntuaciones Z para la DMO basales (ajustadas en función de la edad y la estatura) fueron de -0,09 para la columna lumbar y -0,12 para todo el cuerpo, menos la cabeza, en la semana 48.

Estudios con emtricitabina

La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con emtricitabina se basa en la experiencia de tres estudios pediátricos (n = 169) en los que pacientes pediátricos infectados por el VIH de 4 meses a 18 años de edad sin tratamiento previo (n = 123) o tratados con anterioridad (n = 46) se trataron con emtricitabina en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Además de las reacciones adversas notificadas para los adultos, se notificaron anemia (9,5 %) e hiperpigmentación de la piel (31,8 %) con

mayor frecuencia en los ensayos clínicos con pacientes pediátricos que en los adultos (ver sección 4.8, *Tabla de reacciones adversas*).

Estudios con tenofovir disoproxilo

La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo se basa en dos ensayos aleatorizados (estudios GS-US-104-0321 y GS-US-104-0352) en 184 pacientes pediátricos (de 2 a < 18 años de edad) infectados por el VIH-1 que se trataron con tenofovir disoproxilo (n = 93) o bien placebo/comparador activo (n = 91) en combinación con otros fármacos antirretrovirales durante 48 semanas (ver sección 5.1). Las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos tratados con tenofovir disoproxilo fueron coherentes con las observadas en los estudios clínicos de tenofovir disoproxilo en adultos (ver sección 4.8, *Tabla de reacciones adversas*, y 5.1).

Se han notificado disminuciones de la DMO en pacientes pediátricos. En adolescentes infectados por el VIH-1 (de 12 a < 18 años de edad), las puntuaciones Z de la DMO observadas en los sujetos tratados con tenofovir disoproxilo fueron menores que las observadas en los sujetos que recibieron placebo. En niños infectados por el VIH-1 (de 2 a 15 años de edad), las puntuaciones Z de la DMO observadas en los sujetos que cambiaron a tenofovir disoproxilo fueron menores que las observadas en los sujetos que siguieron con la pauta que contenía estavudina o zidovudina (ver las secciones 4.4 y 5.1).

En el estudio GS-US-104-0352, 89 pacientes pediátricos con una mediana de edad de 7 años (intervalo de 2 a 15 años) se trataron con tenofovir disoproxilo durante una mediana de 331 semanas. Ocho de los 89 pacientes (9,0 %) abandonaron el fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos renales. Cinco sujetos (5,6 %) tuvieron datos de laboratorio compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxilo. Siete pacientes presentaron valores de la tasa de filtración glomerular estimada (TFG) entre 70 y 90 ml/min/1,73 m². De ellos, 3 pacientes presentaron una disminución clínicamente significativa de la TFG estimada durante el tratamiento que mejoró tras la suspensión de tenofovir disoproxilo.

Para niños menores de 12 años de edad, no hay suficientes datos de seguridad disponibles. Stribild no está recomendado en esta población (ver sección 4.2).

Otra(s) población(es) especial(es)

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que tenofovir disoproxilo puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en cualquier adulto con insuficiencia renal tratado con Stribild (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2). No se recomienda el uso de Stribild en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Exacerbaciones de la hepatitis tras la suspensión del tratamiento

En pacientes infectados por VIH coinfectados por VHB, han aparecido evidencias clínicas y de laboratorio, de hepatitis, tras la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, deberá vigilarse al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 4.8), y administrarse tratamiento de apoyo si fuera necesario.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con Stribild. Dado que elvitegravir y cobicistat se unen en gran medida a proteínas plasmáticas, es improbable que elvitegravir y cobicistat se eliminen

de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Hasta un 30% de la dosis de emtricitabina y aproximadamente un 10% de la dosis de tenofovir se pueden eliminar mediante hemodiálisis. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir pueden eliminarse con diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones de VIH y combinaciones. Código ATC: J05AR09

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Elvitegravir es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa del VIH-1. La integrasa es una enzima codificada por el VIH-1 necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa impide la integración del ADN del VIH-1 en el ADN genómico del huésped, con el consiguiente bloqueo de la formación de provirus del VIH-1 y de la propagación de la infección viral.

Cobicistat es un inhibidor selectivo del mecanismo de los citocromos P450 de la subfamilia CYP3A. La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A por parte de cobicistat potencia la exposición sistémica a los sustratos de CYP3A, como elvitegravir, cuya biodisponibilidad resulta limitada y su semivida acortada por el metabolismo dependiente de CYP3A.

Emtricitabina es un análogo nucleósido de citidina. Tenofovir disoproxilato se transforma *in vivo* en tenofovir, que es un análogo nucleósido monofosfato (nucleótido), de adenosina monofosfato. Ambos, emtricitabina y tenofovir, tienen actividad específica frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2) y frente al virus de la hepatitis B.

Emtricitabina y tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato, respectivamente. Estudios *in vitro* han mostrado que tanto emtricitabina como tenofovir pueden ser completamente fosforilados cuando se combinan juntos en las células. Emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato inhiben competitivamente la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo la interrupción de la cadena de ADN.

Tanto emtricitabina trifosfato como tenofovir difosfato son inhibidores débiles de las polimerasas del ADN de los mamíferos y no hay ninguna evidencia de toxicidad mitocondrial *in vitro* e *in vivo*.

Actividad antiviral *in vitro*

Las combinaciones de dos fármacos y la triple combinación de elvitegravir, emtricitabina y tenofovir demostraron actividad sinérgica en los cultivos celulares. La sinergia antiviral se mantuvo para elvitegravir, emtricitabina y tenofovir cuando se analizaron en presencia de cobicistat. No se observó antagonismo para ninguna de estas combinaciones.

La actividad antiviral de elvitegravir frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en células linfoblastoides, células monocíticas/macrofágicas y linfocitos de sangre periférica y los valores de la concentración efectiva al 50% (CE₅₀) oscilaron entre 0,02 y 1,7 nM. Elvitegravir mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los clados del VIH-1 A, B, C, D, E, F, G y O (con valores de CE₅₀ de 0,1 a 1,3 nM) y actividad frente al VIH-2 (CE₅₀ de 0,53 nM).

Cobicistat no presenta actividad anti-VIH detectable y no antagoniza ni potencia los efectos antivirales de elvitegravir, emtricitabina o tenofovir.

La actividad antiviral de emtricitabina frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MAGI-CCR5 y en células mononucleares de sangre periférica. Los valores de CE₅₀ para emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64 μM.

Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los clados del VIH-1 A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE_{50} de 0,007 a 0,075 μM) y presentó actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE_{50} de 0,007 a 1,5 μM).

La actividad antiviral de tenofovir frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos de sangre periférica. Los valores de la CE_{50} de tenofovir oscilaron entre 0,04 y 8,5 μM . Tenofovir mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los clados del VIH-1 A, B, C, D, E, F, G y O (con valores de CE_{50} de 0,5 a 2,2 μM) y actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE_{50} de 1,6 a 5,5 μM).

Resistencia

En cultivos celulares

Se ha observado resistencia a emtricitabina o tenofovir *in vitro* y en el VIH-1 de algunos pacientes, debida al desarrollo de resistencia a emtricitabina por la sustitución M184V o M184I en la transcriptasa inversa o de resistencia a tenofovir por la sustitución K65R en la transcriptasa inversa. Además, una sustitución K70E en la transcriptasa inversa del VIH-1 ha sido seleccionada clínicamente por tenofovir disoproxilo y provoca una sensibilidad reducida de bajo nivel a abacavir, emtricitabina, tenofovir y lamivudina.

Los virus resistentes a emtricitabina con la sustitución M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina. La sustitución K65R también puede ser seleccionada por abacavir, estavudina o didanosina y provoca una sensibilidad reducida a estos agentes más lamivudina, emtricitabina y tenofovir. Tenofovir disoproxilo debe evitarse en pacientes que tienen VIH-1 portador de la sustitución K65R.

Pacientes en los que el VIH-1 expresa tres o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAM), incluidas la mutación M41L o la mutación L210W de la transcriptasa inversa, mostraron una sensibilidad reducida a tenofovir disoproxilo.

Se han seleccionado aislados de VIH-1 con sensibilidad reducida a elvitegravir en cultivos celulares. La sensibilidad reducida a elvitegravir se asoció con mayor frecuencia a las sustituciones de la integrasa T66I, E92Q y Q148R. Las sustituciones adicionales de la integrasa observadas en la selección mediante cultivos celulares fueron H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q y R263K. El VIH-1 con las sustituciones seleccionadas con raltegravir, T66A/K, Q148H/K y N155H, mostró resistencia cruzada a elvitegravir. Las mutaciones primarias para raltegravir/elvitegravir no afectan la sensibilidad *in vitro* de dolutegravir como únicas mutaciones, y la presencia adicional de mutaciones secundarias (excepto Q148) tampoco causa cambios en sensibilidad relevantes en experimentos con mutagénesis dirigida.

No se puede demostrar el desarrollo de resistencia a cobicistat en el VIH-1 *in vitro* debido a su ausencia de actividad antiviral.

Se observó una notable resistencia cruzada entre raltegravir y la mayoría de los aislados del VIH-1 resistentes a elvitegravir, y entre lamivudina y los aislados resistentes a emtricitabina. Los pacientes en los que fracasó el tratamiento con Stribild y que presentaron VIH-1 con sustituciones de resistencia a Stribild de reciente aparición eran portadores de virus que siguieron siendo sensible a todos los IP, ITINN y la mayoría de los demás ITIAN.

Pacientes que no han recibido antes tratamiento

En un análisis combinado de pacientes que no han recibido antes tratamiento antirretroviral tratados con Stribild en los estudios de fase III GS-US-236-0102 y GS-US-236-0103 hasta la semana 144, se realizó un genotipado en los aislados de VIH-1 del plasma de todos los pacientes con fracaso virológico confirmado o que presentaban ARN del VIH-1 >400 copias/ml en el momento del fracaso virológico, en la semana 48, en la semana 96, en la semana 144 o en el momento en el que suspendieron de forma temprana la medicación del estudio. En la semana 144, se observó la aparición

de una o más sustituciones primarias asociadas con resistencia a elvitegravir, emtricitabina o tenofovir en 18 de los 42 pacientes con datos genotípicos evaluables de aislados emparejados de fracaso del tratamiento basales y con Stribild (2,6%, 18/701 pacientes). De los 18 pacientes que desarrollaron resistencia viral, en 13 se produjo hasta la semana 48, en 3 entre la semana 48 y la semana 96 y en 2 entre la semana 96 y la semana 144 de tratamiento. Las sustituciones que surgieron fueron M184V/I (n = 17) y K65R (n = 5) en la transcriptasa inversa y E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) y T97A (n = 1) en la integrasa. Otras sustituciones en la integrasa que aparecieron además de una sustitución de resistencia primaria a los inhibidores de la transferencia de las hebras de la integrasa, cada una en casos únicos, fueron H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q y G163R. La mayoría de los pacientes que desarrollaron sustituciones de resistencia a elvitegravir desarrollaron sustituciones de resistencia tanto frente a emtricitabina como a elvitegravir. En los análisis fenotípicos de los aislados de los pacientes de la población de análisis de las resistencias, 13 (31%) pacientes presentaban aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a elvitegravir, 17(40%) pacientes presentaban sensibilidad reducida a emtricitabina y 2 (5%) pacientes presentaban sensibilidad reducida a tenofovir.

En el estudio GS-US-236-0103, 27 pacientes tratados con Stribild presentaban VIH-1 con la sustitución K103N de la transcriptasa inversa asociada a los ITINN en la situación basal y su éxito virológico (82% en la semana 144) fue similar al de la población global (78%), sin resistencia de reciente aparición a elvitegravir, emtricitabina ni tenofovir en su VIH-1.

En pacientes suprimidos virológicamente

No se identificó ninguna resistencia de reciente aparición en los estudios clínicos con pacientes suprimidos virológicamente que cambiaron desde un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa reforzado con ritonavir (IP+RTV) (estudio GS-US-236-0115), un ITINN (estudio GS-US-236-0121) o raltegravir (RAL) (estudio GS-US-236-0123).

Veinte pacientes de estos estudios que cambiaron a Stribild tenían la sustitución K103N asociada a los ITINN en su genotipo histórico antes de comenzar el tratamiento antirretroviral inicial. Dieciocho de estos 20 pacientes mantuvieron la supresión viral a lo largo de 48 semanas. Debido a un incumplimiento del protocolo, dos pacientes con sustitución K103N en su historia suspendieron tempranamente el tratamiento con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml.

Experiencia clínica

La eficacia de Stribild en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no han recibido antes tratamiento se basa en los análisis de los datos de 144 semanas de los 2 estudios de fase III aleatorizados, a doble ciego y controlados con fármaco activo GS-US-236-0102 y GS-US-236-0103 (n = 1.408). La eficacia de Stribild en pacientes adultos infectados por el VIH-1 suprimidos virológicamente se basa en los análisis de los datos de 48 semanas de dos estudios aleatorizados abiertos (GS-US-236-0115 y GS-US-236-0121) y de un estudio abierto de grupo único (estudio GS-US-236-0123) (n = 910; 628 recibieron Stribild).

En pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no han recibido antes tratamiento

En el estudio GS-US-236-0102, se trataron pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento antirretroviral con Stribild una vez al día o con una combinación a dosis fija de EFV/FTC/tenofovir disoproxilato una vez al día. En el estudio GS-US-236-0103, se trataron pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento antirretroviral una vez al día con Stribild o con atazanavir reforzado con ritonavir (ATV/r) más una combinación a dosis fija de emtricitabina (FTC)/tenofovir disoproxilato. En ambos estudios, se evaluó la respuesta virológica en ambos grupos de tratamiento a las 48 semanas. La respuesta virológica se definió como la consecución de una carga viral indetectable (ARN del VIH-1 <50 copias/ml, análisis de “foto fija”).

En las Tablas 3 y 4, respectivamente, se indican las características basales y los resultados del tratamiento para ambos estudios, GS-US-236-0102 y GS-US-236-0103.

Tabla 3: Características demográficas y basales de los pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento antirretroviral en los estudios GS-US-236-0102 y GS-US-236-0103

	Estudio GS-US-236-0102		Estudio GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovir disoproxilo n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxilo n = 355
Características demográficas				
Media de la edad, años (rango)	38,0 (18-67)		38,0 (19-72)	
Sexo				
Hombres	89%		90%	
Mujeres	11%		10%	
Etnia				
Blancos	63%		74%	
Negros/Afroamericanos	28%		17%	
Asiáticos	2%		5%	
Otros	7%		4%	
Características basales de la enfermedad^a				
Media del ARN del VIH-1 plasmático basal (rango) en log ₁₀ copias/ml	4,8 (2,6-6,5)		4,8 (1,7-6,6)	
Porcentaje de pacientes con carga viral >100.000 copias/ml	33		40	
Media del recuento basal de células CD4+ (rango), x 10 ⁶ células/l	386 (3-1.348)		370 (5-1.132)	
Porcentaje de pacientes con recuentos de células CD4+ ≤200 células/mm ³	13		13	

a Se estratificó a los pacientes según su ARN del VIH-1 basal en ambos estudios.

Tabla 4: Resultado virológico del tratamiento aleatorizado en los estudios GS-US-236-0102 y GS-US-236-0103 en la semana 48 (análisis de “foto fija”)^a y la semana 144^b

	Semana 48				Semana 144			
	Estudio GS-US-236-0102		Estudio GS-US-236-0103		Estudio GS-US-236-0102		Estudio GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovir disoproxilo n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxilo n = 355	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofovir disoproxilo n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxilo n = 355
Éxito virológico ARN del VIH-1 <50 copias/ml	88%	84%	90%	87%	80%	75%	78%	75%
Diferencia entre tratamientos	3,6% (IC del 95% = -1,6%, 8,8%)		3,0% (IC del 95% = -1,9%, 7,8%)		4,9% (IC del 95% = -1,3%, 11,1%)		3,1% (IC del 95% = -3,2%, 9,4%)	
Fracaso virológico^c	7%	7%	5%	5%	7%	10%	8%	7%
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48 o 144								
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte ^d	3%	5%	3%	5%	6%	8%	6%	8%

	Semana 48				Semana 144			
	Estudio GS-US-236-0102		Estudio GS-US-236-0103		Estudio GS-US-236-0102		Estudio GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxilo n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxilo n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofovir disoproxilo n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofovir disoproxilo n = 355
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible <50 copias/ml ^e	2%	3%	2%	3%	5%	7%	8%	9%
Datos ausentes durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	0%	0%	0%	0%	1%	0%	1%	1%

- a La ventana de la semana 48 es entre los días 309 y 378 (ambos inclusive).
- b La ventana de la semana 144 es entre los días 967 y 1.050 (ambos inclusive).
- c Incluye a los pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en la ventana de la semana 48 o la semana 144, los pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un acontecimiento adverso, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.
- d Incluye a los pacientes que abandonaron debido a un acontecimiento adverso o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.
- e Incluye a los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un acontecimiento adverso, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

Stribild cumplió los criterios de no inferioridad en cuanto a la consecución de un ARN del VIH-1 <50 copias/ml al compararlo con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y al compararlo con atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxilo.

En el estudio GS-US-236-0102, el incremento medio con respecto a la situación basal en el recuento de células CD4+ en la semana 48 fue de 239 células/mm³ en los pacientes tratados con Stribild y de 206 células/mm³ en los pacientes tratados con EFV/FTC/tenofovir disoproxilo. En la semana 144, el incremento medio con respecto a la situación basal en el recuento de células CD4+ fue de 321 células/mm³ en los pacientes tratados con Stribild y de 300 células/mm³ en los pacientes tratados con EFV/FTC/tenofovir disoproxilo. En el estudio GS-US-236-0103, el incremento medio con respecto a la situación basal en el recuento de células CD4+ en la semana 48 fue de 207 células/mm³ en los pacientes tratados con Stribild y de 211 células/mm³ en los pacientes tratados con ATV/r + FTC/tenofovir disoproxilo. En la semana 144, el incremento medio con respecto a la situación basal en el recuento de células CD4+ fue de 280 células/mm³ en los pacientes tratados con Stribild y de 293 células/mm³ en los pacientes tratados con ATV/r + FTC/tenofovir disoproxilo.

Pacientes infectados por el VIH-1 suprimidos virológicamente

En el estudio GS-US-236-0115 y en el estudio GS-US-236-0121 los pacientes tenían que encontrarse en su primer o segundo régimen antirretroviral sin antecedentes de fracaso virológico, no tener antecedentes actuales o pasados de resistencia a los componentes antirretrovirales de Stribild y debían haber sido suprimidos con IP+RTV o un ITINN en combinación con FTC/tenofovir disoproxilo (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos seis meses antes del cribado. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 a cambiar a Stribild o a permanecer con su régimen basal antirretroviral (RBA) durante 48 semanas. En el estudio GS-US-236-0115, las tasas de éxito virológico fueron: 93,8% para Stribild (272 de 290 pacientes) y 87,1% para el RBA (121 de 139 pacientes). El aumento medio desde el inicio en el recuento de células CD4+ en la semana 48 fue de 40 células/mm³ en los pacientes tratados con Stribild y de 32 células/mm³ en los pacientes tratados

con IP+RTV+FTC/tenofovir disoproxil. En el estudio GS-US-236-0121, las tasas de éxito virológico fueron: 93,4% para Stribild (271 de 290 pacientes) y 88,1% para el RBA (126 de 143 pacientes). El aumento medio desde el inicio en el recuento de células CD4+ en la semana 48 fue de 56 células/mm³ en los pacientes tratados con Stribild y de 58 células/mm³ en los pacientes tratados con un ITINN +FTC/tenofovir disoproxil.

En el estudio GS-US-236-0123 los pacientes tenían que haber recibido anteriormente únicamente RAL combinado con FTC/tenofovir disoproxil como primer régimen antirretroviral durante al menos seis meses. Los pacientes tenían que haber permanecido suprimidos de forma estable durante al menos seis meses antes de incorporarse al estudio, no tener antecedentes actuales o pasados de resistencia a los componentes antirretrovirales de Stribild, y tener en el cribado ARN del VIH-1 < 50 copias/ml. Los 48 pacientes que recibieron al menos una dosis de Stribild permanecieron suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) hasta la semana 48. El aumento medio desde el inicio en el recuento de células CD4+ en la semana 48 fue de 23 células/mm³.

Población pediátrica

Estudios con Stribild

La eficacia y seguridad de Stribild en pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años de edad infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo se basa en el análisis de los datos procedentes del estudio abierto de un solo grupo de 48 semanas GS-US-236-0112 (n = 50). La edad media fue de 15 años (intervalo 12–17), el 70 % eran varones, el 68 % negros y el 28 % asiáticos. En la situación basal el valor medio plasmático de ARN del VIH-1 fue de 4,60 log₁₀ copias/ml, el recuento medio de células CD4+ de 399 células/mm³ (intervalo 133–734) y la media del porcentaje de CD4+ del 20,9 % (intervalo 4,5 % – 41,1 %). En el 20 % de los pacientes el valor plasmático basal de ARN del VIH-1 fue > 100.000 copias/ml.

En la semana 48, 44 de los 50 (el 88 %) pacientes adolescentes tratados con Stribild alcanzaron valores de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml y 4 alcanzaron valores de ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml; 1 paciente suspendió el fármaco del estudio y en 1 no hubo datos virológicos en la semana 48. La disminución media del valor de ARN del VIH-1 fue de -3,16 log₁₀ copias/ml y el aumento medio del recuento de CD4+ fue de 229 células/mm³. No se detectaron resistencias a Stribild a lo largo de las 48 semanas.

Estudios con emtricitabina

En lactantes y niños mayores de 4 meses, la mayoría de los pacientes que tomaron emtricitabina logró o mantuvo la supresión completa de ARN del VIH-1 plasmático a lo largo de las 48 semanas (el 89 % lograron ≤ 400 copias/ml y el 77 % ≤ 50 copias/ml).

Estudios con tenofovir disoproxil

En el estudio GS-US-104-0321, 87 pacientes infectados con el VIH-1 con tratamiento previo y edades comprendidas entre 12 y < 18 años recibieron tenofovir disoproxil (n = 45) o placebo (n = 42) en combinación con una pauta de base optimizada (PBO) durante 48 semanas. Debido a las limitaciones del estudio, no se demostró el beneficio de tenofovir disoproxil sobre placebo según los niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 en la semana 24.

En pacientes que recibieron tenofovir disoproxil o placebo, la media de la puntuación Z de la DMO en la columna lumbar fue de -1,004 y -0,809, y la media de la puntuación Z de la DMO de todo el cuerpo fue de -0,866 y -0,584, respectivamente, en la situación basal. Las variaciones medias en la semana 48 (final de la fase doble ciego) fueron de -0,215 y -0,165 en la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar, y -0,254 y -0,179 en la puntuación Z de la DMO de todo el cuerpo en los grupos que recibieron tenofovir disoproxil y placebo, respectivamente. La tasa media de aumento de la DMO fue menor en el grupo tratado con tenofovir disoproxil en comparación con el grupo que recibió placebo. En la semana 48, seis adolescentes del grupo tratado con tenofovir disoproxil y un adolescente del grupo que recibió placebo presentaron una disminución significativa de DMO en la columna lumbar (definida como pérdida > 4 %). De los 28 pacientes que recibieron durante

96 semanas el tratamiento con tenofovir disoproxilo, las puntuaciones Z de la DMO disminuyeron en -0,341 para la columna lumbar y -0,458 para todo el cuerpo.

En el estudio GS-US-104-0352, 97 pacientes con tratamiento previo de 2 a < 12 años de edad que tenían supresión virológica estable con pautas de tratamiento que contenían estavudina o zidovudina, se aleatorizaron para, o bien sustituir estavudina o zidovudina por tenofovir disoproxilo (n = 48), o bien continuar con su pauta original (n = 49) durante 48 semanas. En la semana 48, el 83 % de los pacientes del grupo tratado con tenofovir disoproxilo y el 92 % de los pacientes del grupo tratado con estavudina o zidovudina presentaron concentraciones de ARN del VIH-1 < 400 copias/ml. Lo que más influyó en la diferencia del porcentaje de pacientes en los que se mantuvo el valor de < 400 copias/ml en la semana 48 fue el mayor número de abandonos en el grupo tratado con tenofovir disoproxilo. Una vez excluidos los datos ausentes, el 91 % de los pacientes del grupo tratado con tenofovir disoproxilo y el 94 % de los pacientes de los grupos tratados con estavudina o zidovudina presentaron concentraciones de ARN del VIH-1 < 400 copias/ml en la semana 48.

Se han notificado disminuciones de la DMO en pacientes pediátricos. En pacientes tratados con tenofovir disoproxilo, o bien estavudina o zidovudina, la media de la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar fue de -1,034 y -0,498, y la media de la puntuación Z de la DMO de todo el cuerpo fue de -0,471 y -0,386, respectivamente, en la situación basal. Las variaciones medias en la semana 48 (final de la fase aleatorizada) fueron de 0,032 y 0,087 en la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar, y -0,184 y -0,027 en la puntuación Z de la DMO de todo el cuerpo en los grupos tratados con tenofovir disoproxilo y estavudina o zidovudina, respectivamente. La tasa media de ganancia ósea en la columna lumbar en la semana 48 fue similar en el grupo tratado con tenofovir disoproxilo y el tratado con estavudina o zidovudina. La ganancia ósea de todo el cuerpo fue menor en el grupo tratado con tenofovir disoproxilo en comparación con el grupo tratado con estavudina o zidovudina. Uno de los sujetos tratados con tenofovir disoproxilo y ninguno de los tratados con estavudina o zidovudina presentaron una pérdida significativa (> 4 %) de la DMO en la columna lumbar en la semana 48. Las puntuaciones Z de la DMO disminuyeron en -0,012 para la columna lumbar y en -0,338 para todo el cuerpo en los 64 sujetos tratados con tenofovir disoproxilo durante 96 semanas. Las puntuaciones Z de la DMO no se ajustaron para la estatura y el peso.

En el estudio GS-US-104-0352, 8 de los 89 pacientes pediátricos (9,0 %) tratados con tenofovir disoproxilo abandonaron el fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos renales. Cinco sujetos (5,6 %) tuvieron datos de laboratorio compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxilo (la mediana de la exposición a tenofovir disoproxilo fue de 331 semanas).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Stribild en niños menores de 12 años de edad (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de Stribild con alimentos en pacientes infectados por el VIH-1, las concentraciones plasmáticas máximas se observaron 4 horas después de la dosis para elvitegravir, 3 horas después de la dosis para cobicistat, 3 horas después de la dosis para emtricitabina y a las 2 horas para tenofovir tras la rápida conversión de tenofovir disoproxilo. Los valores medios en estado estable de C_{max} , AUC_{tau} y C_{valle} (media \pm DE) tras múltiples dosis de Stribild en pacientes infectados por el VIH-1, respectivamente, fueron de $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$ para elvitegravir, lo que genera un cociente inhibitorio de aproximadamente 10 (relación C_{valle} : IC_{95} ajustado para unión a proteínas para el virus VIH-1 de tipo salvaje). Los valores medios correspondientes al estado estacionario de C_{max} , AUC_{tau} , y C_{valle} (media \pm DE) fueron de $1,1 \pm 0,40$ $\mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y $0,05 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ para cobicistat, $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y $0,14 \pm 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ para emtricitabina y $0,45 \pm 0,16$ $\mu\text{g/ml}$, $4,4 \pm 2,2$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y $0,1 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$ para tenofovir.

En cuanto a las condiciones de ayuno, la administración de Stribild con una comida ligera (aproximadamente 373 kcal, 20% de grasa) o con una comida de alto contenido graso (aproximadamente 800 kcal, 50% de grasa) dio lugar a mayores grados de exposición a elvitegravir y tenofovir. Para elvitegravir, la C_{max} y el AUC aumentaron en un 22% y un 36% con la comida ligera y en un 56% y un 91% con la comida de alto contenido graso, respectivamente. La C_{max} y el AUC de tenofovir aumentaron en un 20% y un 25% respectivamente con la comida ligera, mientras que la C_{max} no resultó afectada y el AUC aumentó en un 25% con la comida de alto contenido graso. Los valores de exposición a cobicistat no resultaron afectados por la comida ligera y, aunque se produjo un escaso descenso del 24% y del 18% en la C_{max} y el AUC respectivamente con la comida de alto contenido graso, no se observaron diferencias en su efecto de potenciación farmacológica sobre elvitegravir. Los valores de exposición a emtricitabina no resultaron afectados por las comidas ligeras o de alto contenido graso.

Distribución

Elvitegravir se une en un 98-99% a las proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de la concentración del fármaco en el rango de 1 ng/ml a 1.600 ng/ml. La relación de concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de 1,37. Cobicistat se une en un 97-98% a las proteínas plasmáticas humanas y la relación de concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de 2.

Después de su administración intravenosa, el volumen de distribución de emtricitabina y tenofovir fue aproximadamente de 1.400 ml/kg y 800 ml/kg, respectivamente. Tras la administración oral de emtricitabina y tenofovir disoproxilato, emtricitabina y tenofovir se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo. La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas fue <4% y resultó independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200 microgramos (μ g)/ml. A la concentración plasmática máxima, la relación de concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de aproximadamente 1,0 y la relación de concentración media del fármaco entre semen y plasma fue de aproximadamente 4,0. A concentraciones de tenofovir entre 0,01 y 25 microgramos (μ g)/ml la unión *in vitro* de tenofovir a proteínas tanto plasmáticas como séricas fue inferior a 0,7 y 7,2%, respectivamente.

Biotransformación

Elvitegravir sufre metabolismo oxidativo por CYP3A (vía mayor) y glucuronidación por las enzimas UGT1A1/3 (vía menor). Tras la administración oral de [14 C]elvitegravir reforzado, elvitegravir fue la sustancia predominante en el plasma, representando aproximadamente el 94% de la radiactividad circulante. Los metabolitos generados mediante hidroxilación aromática y alifática o glucuronidación están presentes en niveles muy bajos, presentan una actividad anti-VIH considerablemente menor y no contribuyen a la actividad antiviral global de elvitegravir.

Cobicistat se metaboliza a través de una oxidación mediada por CYP3A y/o CYP2D6 y no sufre glucuronidación. Tras la administración oral de [14 C]cobicistat, el 99% de la radiactividad circulante en plasma correspondió a cobicistat en forma inalterada.

Los estudios *in vitro* indican que emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas CYP450 humanas. Tras la administración de [14 C]emtricitabina, se obtuvo una recuperación completa de la dosis de emtricitabina en la orina (aproximadamente el 86%) y las heces (aproximadamente el 14%). El 13% de la dosis se recuperó en la orina en forma de tres aparentes metabolitos. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereómeros 3'-sulfóxido (~ el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucuronido (~ el 4% de la dosis). No hubo otros metabolitos identificables.

Los estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxilato ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450. Además, a concentraciones considerablemente mayores (aproximadamente 300 veces más altas) que las observadas *in vivo*, tenofovir no inhibió *in vitro* el metabolismo farmacológico mediado por ninguna de las principales isoformas humanas de CYP450 implicadas en la biotransformación de fármacos (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, o CYP1A1/2). Tenofovir

disoproxilo no produjo efectos sobre ninguna de las isoformas de CYP450, excepto CYP1A1/2, para la que se observó una reducción pequeña (6%) pero estadísticamente significativa del metabolismo de un sustrato de CYP1A1/2.

Eliminación

Tras la administración oral de [¹⁴C]elvitegravir/ritonavir, el 94,8% de la dosis se recuperó en las heces, lo que concuerda con la eliminación hepatobiliar de elvitegravir; el 6,7% de la dosis administrada se recuperó en la orina. La mediana de la semivida plasmática terminal de elvitegravir tras la administración de Stribild es de aproximadamente 12,9 horas.

Tras la administración oral de [¹⁴C]cobicistat, el 86% y el 8,2% de la dosis se recuperaron en las heces y en la orina, respectivamente. La mediana de la semivida plasmática terminal de cobicistat tras la administración de Stribild es de aproximadamente 3,5 horas y los valores de exposición a cobicistat asociados generan una C_{valle} de elvitegravir aproximadamente 10 veces mayor que el IC_{95} ajustado para unión a proteínas del virus VIH-1 de tipo salvaje.

Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en la orina (aproximadamente 86%) y en las heces (aproximadamente 14%). El trece por ciento de la dosis de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un promedio de 307 ml/min. Después de la administración oral, la semivida de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

Tenofovir se excreta principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo (transportador de aniones orgánicos humano [hOAT1]), excretándose aproximadamente un 70–80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras su administración intravenosa. El aclaramiento aparente de tenofovir se estima en un promedio de aproximadamente 307 ml/min. El aclaramiento renal se estima que es de aproximadamente 210 ml/min, lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir. Tras la administración oral, la semivida de eliminación de tenofovir es de aproximadamente 12 a 18 horas.

Pacientes de edad avanzada

No se ha evaluado la farmacocinética de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).

Sexo

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con el sexo para elvitegravir reforzado con cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxilo.

Etnia

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con la etnia para elvitegravir reforzado con cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxilo.

Población pediátrica

Las exposiciones a elvitegravir y tenofovir en pacientes pediátricos de 12 a < 18 años de edad que recibieron Stribild en el estudio GS-US-236-0112 se aumentaron en un 30 % y un 37 %, respectivamente, en comparación con los controles históricos en adultos. Las exposiciones a tenofovir eran del orden de las observadas en pautas con un inhibidor de la proteasa potenciado que contenían tenofovir disoproxilo. Las exposiciones a cobicistat y emtricitabina en pacientes pediátricos de 12 a < 18 años de edad fueron similares a las alcanzadas en adultos.

No se ha establecido por completo la farmacocinética de elvitegravir o cobicistat en pacientes pediátricos de < 12 años de edad.

Insuficiencia renal

Se realizó un estudio de la farmacocinética de elvitegravir reforzado con cobicistat en pacientes no infectados por el VIH-1 con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de elvitegravir o cobicistat entre los pacientes con insuficiencia renal grave y los individuos sanos. No es necesario ajustar la dosis de elvitegravir o cobicistat en los pacientes con insuficiencia renal. La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir está alterada en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min o con nefropatía terminal que precisaban diálisis, la C_{max} , y el AUC de emtricitabina y tenofovir estaban aumentados (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Tanto elvitegravir como cobicistat se metabolizan y eliminan principalmente por vía hepática. Se realizó un estudio de la farmacocinética de elvitegravir reforzado con cobicistat en pacientes no infectados por el VIH-1 con insuficiencia hepática moderada. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de elvitegravir o cobicistat entre los pacientes con insuficiencia moderada y los individuos sanos. No es necesario ajustar la dosis de elvitegravir o cobicistat en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de elvitegravir o cobicistat. La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, emtricitabina no sufre un metabolismo significativo a través de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser escasa. No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir en los pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de tenofovir disoproxileno en los pacientes con insuficiencia hepática.

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

No se ha evaluado por completo la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir disoproxileno en los pacientes con infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C. Datos limitados procedentes de análisis farmacocinéticos poblacionales ($n = 24$) indicaron que la infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o C no produce un efecto clínicamente importante sobre la exposición a elvitegravir reforzado.

Embarazo y posparto

Los resultados notificados en un estudio prospectivo (IMPAACT P1026s) mostraron que el tratamiento con pautas que contienen cobicistat y elvitegravir durante el embarazo produce menores exposiciones a elvitegravir y cobicistat (Tabla 5).

Tabla 5. Cambios en los parámetros farmacocinéticos del estudio IMPAACT P1026s para elvitegravir y cobicistat en mujeres que reciben pautas de tratamiento que contienen cobicistat y elvitegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo frente a los datos pareados posparto

Comparación con los datos pareados posparto, n	Media del cambio % de los parámetros farmacocinéticos de elvitegravir ^a			Media del cambio % de los parámetros farmacocinéticos de cobicistat ^a		
	AUC ₂₄	C_{max}	C_{24}	AUC ₂₄	C_{max}	C_{24}
2T/PP, n = 14	↓ 24 % ^b	↓ 8 %	↓ 81 % ^b	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 60 % ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 89 % ^b	↓ 59 % ^b	↓ 38 % ^b	↓ 76 % ^b

2T = segundo trimestre; 3T = tercer trimestre; PP =posparto

a comparaciones pareadas

b $p < 0,10$ frente al posparto

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Elvitegravir fue negativo en una prueba de mutagenicidad bacteriana *in vitro* (prueba de Ames) y en un ensayo de micronúcleos de rata *in vivo* en dosis de hasta 2.000 mg/kg. En una prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro*, elvitegravir fue negativo con activación metabólica; sin embargo, sin activación se observó una respuesta equívoca.

Cobicistat no fue mutágeno ni clastogénico en los ensayos convencionales de genotoxicidad. Los estudios *ex vivo* en conejos y los estudios *in vivo* en perros sugieren que cobicistat presenta un bajo potencial de prolongación del QT y puede prolongar ligeramente el intervalo PR y reducir la función ventricular izquierda a concentraciones al menos 11 veces más altas que la exposición humana a la dosis diaria recomendada de 150 mg. En un estudio clínico en seres humanos con 35 individuos sanos, los ecocardiogramas realizados en la situación basal y tras recibir 150 mg de cobicistat una vez al día durante al menos 15 días no indicaron cambios clínicamente significativos en la función ventricular izquierda.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos con cobicistat no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, se observó un aumento de la pérdida post-implantación y una disminución del peso fetal en las ratas asociados con reducciones significativas del peso corporal materno a dosis de 125 mg/kg/día.

Los estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo con elvitegravir y cobicistat no mostraron potencial carcinogénico en ratas y ratones.

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

Los datos de los estudios preclínicos de tenofovir disoproxilato no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Los hallazgos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición mayores o iguales a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico incluyeron cambios renales y óseos y un descenso de la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la densidad mineral ósea (DMO) (ratas y perros). Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, tenofovir disoproxilato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri- postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

Los principios activos elvitegravir, cobicistat y tenofovir disoproxilato persisten en el medio ambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Lactosa (en forma de monohidrato)

Estearato magnésico

Celulosa microcristalina (E460)

Dióxido de silicio (E551)

Lauril sulfato sódico

Recubrimiento con película

Laca de aluminio índigo carmín (E132)

Macrogol 3350 (E1521)

Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) (E1203)

Talco (E553b)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con un cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, que contiene 30 comprimidos recubiertos con película y un desecante de gel de sílice.

Este medicamento está disponible en envases de 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y en envases de 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/830/001

EU/1/13/830/002

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

Fecha de la primera autorización: 24 de mayo 2013

Fecha de la última renovación: 19 de abril 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2021

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