



1. NOMBRES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

ELVITEGRAVIR (EVG) - COBICISTAT(COBI) - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO (TDF) - EMTRICITABINA(FTC): EVG/COBI/FTC/TDF.

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH y combinaciones.

Código ATC: J05AR09.

3.1. Farmacodinamia

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 disoproxil fumarato se transforma 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)

Emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato inhiben competitivamente la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo la interrupción de la cadena de ADN.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral de EVG/COBI/FTC/TDF 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 disoproxil fumarato. Los valores medios en estado estable de C_{max} , AUC_{tau} y C_{valle} (media \pm DE) tras múltiples dosis de EVG/COBI/FTC/TDF en pacientes infectados por el VIH-1, respectivamente, fueron de $1,7 \pm 0,39$ mcg/mL, $23 \pm 7,5$ mcg.h/mL y $0,45 \pm 0,26$ mcg/mL para elvitegravir, lo que genera un cociente inhibitorio de



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

aproximadamente 10 (relación C_{valle}: IC₉₅ 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 ± DE) fueron de 1,1 ± 0,40 mcg/mL, 8,3 ± 3,8 mcg.h/mL y 0,05 ± 0,13 mcg/mL para cobicistat, 1,9 ± 0,5 mcg/mL, 13 ± 4,5 mcg.h/mL y 0,14 ± 0,25 mcg/mL para emtricitabina y 0,45 ± 0,16 mcg/mL, 4,4 ± 2,2 mcg.h/mL y 0,1 ± 0,08 mcg/mL para tenofovir.

Distribución

Elvitegravir se une en un 98-99% a las proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de la concentración del fármaco. 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.

Tras la administración oral de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina y tenofovir se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo. La unión de emtricitabina a proteínas plasmáticas fue <4% y resultó independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200 microgramos/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/mL la unión 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 [14C]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 [14C]cobicistat, el 99% de la radiactividad circulante en plasma correspondió a cobicistat en forma inalterada.

Emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas CYP450 humanas. 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-glucurónido (~ el 4% de la dosis). No hubo otros metabolitos identificables.

Ni tenofovir disoproxil fumarato ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Eliminación

Para elvitegravir/ritonavir, el 94,8% de la dosis se recuperó en las heces, lo que concuerda con la eliminación hepatoiliar 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 EVG/COBI/FTC/TDF 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 EVG/COBI/FTC/TDF 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 IC₉₅ 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 13% de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. 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, excretándose aproximadamente un 70-80% de la dosis en forma inalterada por la orina. 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.

3.3. Información pre-clínica 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.

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

Los datos de los estudios no clínicos de tenofovir disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato persisten en el medio ambiente

4. INDICACIONES

Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral o que están infectados por un VIH-1 sin resistencia conocidas a ninguno de los cuatro fármacos antirretrovirales del producto.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos mayores de 18 años de edad: 1 tableta diaria ((ELVITEGRAVIR 150mg - COBICISTAT 150mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300mg (Equivalente a 245 mg de tenofovir o 136mg de tenofovir) - EMTRICITABINA 200mg).

5.2. Dosis máxima diaria



Las dosis usuales establecidas. El uso de dosis mayores no genera beneficio adicional alguno desde el punto de vista terapéutico y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. 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.

Insuficiencia renal

EVG/COBI/FTC/TDF no debe iniciarse en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 70 mL/min. EVG/COBI/FTC/TDF debe suspenderse si el aclaramiento de creatinina desciende por debajo de 50 mL/min durante el tratamiento con EVG/COBI/FTC/TDF, ya que es necesario realizar un ajuste del intervalo de dosis para emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato y este no puede efectuarse con el comprimido de combinación a dosis fija.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis de EVG/COBI/FTC/TDF en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado EVG/COBI/FTC/TDF en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por tanto, no se recomienda el uso de EVG/COBI/FTC/TDF en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Si se interrumpe el tratamiento de EVG/COBI/FTC/TDF 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.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de EVG/COBI/FTC/TDF en niños.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

El comprimido recubierto con película no se debe masticar ni machacar.

Si el paciente omite una dosis de EVG/COBI/FTC/TDF en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar EVG/COBI/FTC/TDF lo antes posible con alimentos y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de EVG/COBI/FTC/TDF 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 EVG/COBI/FTC/TDF, debe tomar otro comprimido.

6. REACCIONES ADVERSAS



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($>1/10$)
- Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)
- Poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$)
- Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre

Frecuente: Neutropenia.

Poco Frecuente: Anemia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuente: Reacción alérgica.

Trastorno del metabolismo y nutrición

Muy frecuente: Hipopotasemia.

Frecuentes: hiperglicemia, hipertrigliceridemia, disminución del apetito.

Poco Frecuente: Hipopotasemia.

Raras: Acidosis láctica.

Trastorno Psiquiátricos

Frecuente: Insomnio y pesadillas

Poco frecuentes: Ideación suicida e intento suicida, depresión.

Trastornos del Sistema nervioso

Muy Frecuentes: Cefalea y mareos.

Trastornos gastrointestinales

Muy Frecuentes: Nauseas, vómitos, diarreas.

Frecuentes: elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática, elevación de lipasa sérica, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal, flatulencia

Poco Frecuente: Pancreatitis.

Trastornos Hepatobiliares

Frecuentes: Elevación de transaminasas e Hiperbilirrubinemia

Raras: Esteatosis Hepática y Hepatitis.

Trastornos de la Piel y tejido Subcutáneo



Muy Frecuente: Erupción.

Frecuentes: Erupción Vesiculobullosa, erupción pustular, erupción maculopapular, prurito, urticaria, hiperpigmentación de la piel.

Poco frecuente: Angioedema

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo.

Muy Frecuente: Elevación de la creatinina-cinasa.

Frecuentes: Rabdomiolisis y debilidad muscular.

Raras: Osteomalacia y miopatías.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Aumento de la creatinina en la sangre

Poco frecuente: Fallo renal, tubulopatía renal proximal, proteinuria.

Rara: Necrosis tubular aguda, nefritis, diabetes insípida nefrogénica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy Frecuentes: Astenia

Frecuentes: Dolor y fatiga

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Como EVG/COBI/FTC/TDF contiene elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, cualquier interacción que se haya identificado con estos principios activos individualmente puede ocurrir con EVG/COBI/FTC/TDF.

La administración concomitante de EVG/COBI/FTC/TDF 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. La administración concomitante de EVG/COBI/FTC/TDF con medicamentos inhibidores de CYP3A puede reducir el aclaramiento de cobicistat, con la consiguiente elevación de sus concentraciones plasmáticas.

La administración concomitante de EVG/COBI/FTC/TDF 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.

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos eliminados por vía renal

Puesto que emtricitabina y tenofovir son eliminados principalmente por los riñones, la coadministración de EVG/COBI/FTC/TDF 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 EVG/COBI/FTC/TDF si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (también llamada aldesleucina).

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Administración concomitante de otros medicamentos EVG/COBI/FTC/TDF está indicado para uso como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y no debe administrarse con otros productos antirretrovirales.

EVG/COBI/FTC/TDF no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B.

Requisitos de anticoncepción

Las pacientes en edad fértil deben o bien utilizar un anticonceptivo hormonal que contenga al menos 30 mcg de etinilestradiol y que contenga norgestimato como progestágeno, o bien usar un método de anticoncepción alternativo fiable. La administración concomitante de EVG/COBI/FTC/TDF con anticonceptivos orales que contienen progestágenos distintos de norgestimato no se ha estudiado y, por lo tanto, se debe evitar.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban EVG/COBI/FTC/TDF o cualquier otro antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Efectos sobre la función renal

Emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por el riñón mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa.

A los pacientes que han interrumpido previamente el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato debido a toxicidad renal, con o sin inversión de los efectos después de la interrupción, no se les debe tratar con EVG/COBI/FTC/TDF.

Antes de iniciar el tratamiento con EVG/COBI/FTC/TDF se debe calcular el aclaramiento de creatinina y se deben determinar los niveles de glucosa y proteínas en



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

la orina en todos los pacientes. EVG/COBI/FTC/TDF no debe iniciarse en pacientes con un aclaramiento de creatinina <70 ml/min. Se recomienda no iniciar EVG/COBI/FTC/TDF 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 EVG/COBI/FTC/TDF es el tratamiento preferente para el paciente individual.

Durante el tratamiento con EVG/COBI/FTC/TDF 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 EVG/COBI/FTC/TDF. En pacientes que presentan riesgo de insuficiencia renal, es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal.

Se recomienda suspender el tratamiento con EVG/COBI/FTC/TDF 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 EVG/COBI/FTC/TDF en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Uso concomitante con fármacos nefrotóxicos

Debe evitarse el uso de EVG/COBI/FTC/TDF si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico, p. ej. aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (también llamada aldesleucina). Si el uso concomitante de EVG/COBI/FTC/TDF y fármacos nefrotóxicos es inevitable, debe controlarse semanalmente la función renal.

Se han notificado casos de fallo renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple en pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato con factores de riesgo para insuficiencia renal. Si se administra EVG/COBI/FTC/TDF de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

Cambio de tratamiento

Cuando se cambie a los pacientes que son metabolizadores lentos para CYP2B6 de un régimen que contiene efavirenz a EVG/COBI/FTC/TDF, existe la posibilidad de que se produzca una exposición más baja a elvitegravir debido a una inducción prolongada de CYP3A por efavirenz. En estos pacientes se recomienda monitorizar la carga viral durante el primer mes tras el cambio de tratamiento a EVG/COBI/FTC/TDF.

Efectos sobre los huesos

No se ha demostrado mayor riesgo de fracturas o evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes. Las anomalías óseas (que contribuyen rara vez a las fracturas) pueden asociarse con tubulopatía renal proximal. Si hay sospechas de anomalías óseas se debe realizar la consulta adecuada.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

La interrupción del tratamiento con EVG/COBI/FTC/TDF en pacientes coinfectados con VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con EVG/COBI/FTC/TDF hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. Si es adecuado, se deberá garantizar el inicio del tratamiento de la hepatitis B. No se recomienda interrumpir 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 EVG/COBI/FTC/TDF 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. EVG/COBI/FTC/TDF no se ha estudiado en paciente con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se requiere ajuste de la dosis de EVG/COBI/FTC/TDF en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) ni moderada (clase B de Child-Pugh).

Acidosis láctica

Se ha notificado acidosis láctica, asociada habitualmente a esteatosis hepática, con el uso de análogos de los nucleósidos. Los primeros síntomas (hiperlactacidemia sintomática) consisten en manifestaciones digestivas benignas (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida del apetito, adelgazamiento, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluida debilidad motora). La acidosis láctica tiene una elevada mortalidad y puede asociarse con pancreatitis, insuficiencia hepática o renal. En general, la acidosis láctica tiene lugar al cabo de unos meses de tratamiento.

El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse en caso de hiperlactacidemia sintomática y de acidosis metabólica/ láctica, hepatomegalia progresiva o incremento rápido de los valores de las aminotransferasas. Se recomienda precaución en la administración de análogos de nucleósidos en pacientes (sobre todo



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

mujeres obesas) que presentan hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos para hepatopatía y esteatosis hepática (incluidos algunos medicamentos y alcohol). Los pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden presentar un especial riesgo.

Lipodistrofia

La TARC se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo.

Disfunción mitocondrial

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan un grado variable de daño mitocondrial. 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) 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.

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.

Pacientes de edad avanzada



Se dispone de pocos datos sobre EVG/COBI/FTC/TDF 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 EVG/COBI/FTC/TDF.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes deben saber que se han descrito mareos durante el tratamiento con EVG/COBI/FTC/TDF.

8.2. Embarazo

El uso de EVG/COBI/FTC/TDF se debe acompañar del empleo de métodos anticonceptivos efectivos.

No hay datos clínicos o éstos son limitados relativos al uso de EVG/COBI/FTC/TDF en mujeres embarazadas. No obstante, existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300-1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

EVG/COBI/FTC/TDF sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

8.3. 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. Por tanto, EVG/COBI/FTC/TDF no debe utilizarse durante la lactancia.

Se ha establecido que las madres infectadas por VIH no deben amamantar a sus hijos debido al riesgo de transmisión de la infección.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Pacientes que han interrumpido previamente el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato debido a toxicidad renal, con o sin inversión de los efectos después de la interrupción.

La administración concomitante con los siguientes medicamentos, debido a la posibilidad de que se produzcan acontecimientos graves y/o potencialmente mortales o pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a EVG/COBI/FTC/TDF:

Antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina

Antiarrítmicos: amiodarona, quinidina

Antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína

Antimicobacterianos: rifampicina

Derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina

Fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal: cisaprida

Medicamentos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Inhibidores de la HMG Co-A reductasa: lovastatina, simvastatina

Neurolépticos: pimozida



Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Inhibidores de la PDE-5: sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam

10. SOBREDOSIS

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

No existe un antídoto específico para la sobredosis con EVG/COBI/FTC/TDF. 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.

11. TEXTOS DE EMPAQUES Y ETIQUETAS

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA