



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 3733

BUENOS AIRES, 19 DE ABRIL DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000358-16-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GADOR S.A. en representación de GILEAD SCIENCES, INC. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

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

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

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera

que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 02/03/2017 16:36:46 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-13652-16-7 .

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

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

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

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ODEFSEY y nombre/s genérico/s EMTRICITABINA - RILPIVIRINA - TENOFOVIR ALAFENAMIDA , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, por GADOR S.A. , representante del laboratorio GILEAD SCIENCES, INC. .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF / 0 - 02/03/2017 16:36:46, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 21/11/2016 11:56:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 02/03/2017 16:36:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 02/03/2017 16:36:46 .

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

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta

Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma GILEAD SCIENCES, INC. representada por GADOR S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

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

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

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000358-16-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ODEFSEY™

EMTRICITABINA 200 mg - RILPIVIRINA 25 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO - 28,04 mg (equivalente a 25 mg de TENOFOVIR ALAFENAMIDA)

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Emtricitabina.....200 mg
Rilpivirina.....25 mg
(27,5 mg de Clorhidrato de Rilpivirina equivalente a 25 mg de Rilpivirina)
Tenofovir alafenamida fumarato.....28,04 mg
(equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida)

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Polisorbato 20, Povidona, Macrogol*, Alcohol polivinílico*, Talco*, Dióxido de titanio*, Óxido de hierro negro*.....c.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II Gris 85F17636.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene de lactosa (en forma de monohidrato).

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

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

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre ODEFSEY?

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- **Utilice un método eficaz de contracepción** mientras esté tomando ODEFSEY.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento si está embarazada.

Si usted ha tomado ODEFSEY durante su embarazo, su médico puede solicitar análisis de sangre periódicos y otras pruebas de diagnóstico para controlar el desarrollo de su hijo. En niños cuyas madres tomaron inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRAN) durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

No amamante a su hijo durante el tratamiento con ODEFSEY. Esto se debe a que algunos de los principios activos de este medicamento pasan a la leche materna. Se recomienda que amamante para evitar que transmita el virus al niño a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas si nota cansancio, tiene sueño o mareos después de tomar su medicamento.

ODEFSEY contiene lactosa.

Informe a su médico si presenta intolerancia a la lactosa o a otros azúcares. ODEFSEY contiene lactosa monohidrato. Si presenta intolerancia a la lactosa, o a otros azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

→ Si se encuentra en alguna de estas circunstancias, **consulte a su médico antes de empezar a tomar ODEFSEY.**

¿Qué es ODEFSEY?

ODEFSEY es un medicamento antiviral utilizado para tratar la infección por el **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**. Es un solo comprimido que contiene una combinación de tres principios activos: **emtricitabina, rilpivirina y tenofovir alafenamida**. Cada uno de estos principios activos actúa interfiriendo con una enzima llamada «transcriptasa reversa», que es esencial para que el virus VIH-1 se multiplique.

ODEFSEY reduce la cantidad de VIH presente en el organismo. Esto mejora el sistema inmune y disminuye el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

ODEFSEY se utiliza en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con un peso de al menos 35 kg.

¿Quiénes no deben tomar ODEFSEY?

No tome ODEFSEY:

- **si es alérgico a emtricitabina, rilpivirina, tenofovir alafenamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección *¿Cuáles son los componentes de ODEFSEY?*).**
- **si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:**
 - **carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína** (utilizados para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones)

- **rifabutina, rifampicina y rifapentina** (utilizados para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis)
- **omeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol** (utilizados para prevenir y tratar las úlceras de estómago, los ardores y la enfermedad por reflujo ácido)
- **dexametasona** (un corticosteroide utilizado para tratar la inflamación y suprimir el sistema inmune) cuando se toma por vía oral o inyectado (excepto como tratamiento de dosis única)
- **productos que contienen hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, una planta medicinal utilizada para la depresión y la ansiedad)

→ Si se encuentra en alguna de estas circunstancias, **no tome ODEFSEY y consulte a su médico inmediatamente.**

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar ODEFSEY?

Advertencias y precauciones

Tiene que permanecer bajo supervisión de su médico mientras esté tomando ODEFSEY.

Mientras esté tomando este medicamento **aún puede transmitir el VIH a los demás**, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Este medicamento no es una cura para la infección por el VIH. Mientras usted esté tomando ODEFSEY podrá seguir padeciendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar ODEFSEY:

- **Si tiene problemas hepáticos o antecedentes de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis.** Los pacientes con enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica B ó C, tratados con antirretrovirales, tienen un riesgo mayor de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si padece infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente la mejor pauta de tratamiento para usted.

Si padece infección por hepatitis B, los problemas hepáticos pueden empeorar después de interrumpir la administración de ODEFSEY. Es importante que no deje de tomar ODEFSEY sin hablar antes con su médico: ver sección *No interrumpa el tratamiento con ODEFSEY.*

- Si está tomando cualquier medicamento que pueda causar un latido irregular del corazón (*torsades de pointes*) potencialmente mortal.

Mientras esté tomando ODEFSEY

Una vez que empiece a tomar ODEFSEY, esté atento a:

- **Signos de inflamación o infección**
- **Dolor articular, rigidez o problemas óseos**

→ Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente. Para más información, ver sección *¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ODEFSEY?*

Es posible que en el futuro, se puedan experimentar problemas renales si se toma ODEFSEY durante un periodo de tiempo prolongado.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños de 11 años de edad o menores o que pesen 35 kg o menos. No se ha estudiado todavía el uso de ODEFSEY en niños de 11 años de edad o menores o que pesen 35 kg o menos.

Otros medicamentos y ODEFSEY

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. ODEFSEY puede interactuar con otros medicamentos. Como consecuencia, las concentraciones de ODEFSEY o de otros medicamentos en la sangre pueden verse afectados. Esto puede impedir que sus medicamentos funcionen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. En algunos casos, su médico puede tener que ajustar la dosis o comprobar sus concentraciones sanguíneas.

Medicamentos que nunca deben tomarse con ODEFSEY:

- **carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína** (utilizados para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones)
- **rifabutina, rifampicina y rifapentina** (utilizados para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis)
- **omeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol** (utilizados para prevenir y tratar las úlceras de estómago, los ardores y la enfermedad por reflujo ácido)
- **dexametasona** (un medicamento corticosteroide utilizado para tratar la inflamación y suprimir el sistema inmune) cuando se toma por vía oral o inyectado (excepto como tratamiento de dosis única)
- **productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, una planta medicinal utilizada para la depresión y la ansiedad)**

→ Si está tomando alguno de estos medicamentos, **no tome ODEFSEY y consulte a su médico inmediatamente.**

Otros tipos de medicamentos:

Consulte con su médico si está tomando:

- **Cualquier medicamento utilizado para tratar el VIH**
- **Cualquier medicamento que contenga:**
 - tenofovir alafenamida
 - tenofovir disoproxil fumarato

- lamivudina
- adefovir dipivoxil

- **Antibióticos utilizados para tratar las infecciones bacterianas, que contengan:**

- claritromicina
- eritromicina

Estos medicamentos pueden aumentar la cantidad de rilpivirina (un componente de ODEFSEY) en la sangre. Su médico le administrará un medicamento diferente.

- **Antifúngicos utilizados para tratar las infecciones por hongos, como por ejemplo:**

- ketoconazol
- fluconazol
- itraconazol
- posaconazol
- voriconazol

Estos medicamentos pueden aumentar la cantidad de rilpivirina y tenofovir alafenamida (componentes de ODEFSEY) en la sangre. Su médico le indicará un medicamento diferente.

- **Medicamentos antivirales utilizados para tratar la hepatitis C que contengan:**

- boceprevir
- telaprevir

Estos medicamentos pueden disminuir la cantidad de tenofovir alafenamida (un componente de ODEFSEY) en la sangre. Su médico le indicará un medicamento diferente.

- **Medicamentos para las úlceras de estómago, acidez gástrica o reflujo ácido como:**

- **Antiácidos** (hidróxido de aluminio/magnesio o carbonato cálcico)
- **Antagonistas H₂** (famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina)

Estos medicamentos pueden disminuir las concentraciones de rilpivirina (un componente de ODEFSEY) en la sangre. Si usted está tomando uno de estos medicamentos su médico le indicará un medicamento diferente o le recomendará cómo y cuándo tomar este medicamento:

- **Si está tomando un antiácido**, tómelo al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de ODEFSEY.
- **Si está tomando un antagonista H₂**, tómelo al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de ODEFSEY. Los antagonistas H₂ sólo pueden tomarse una vez al día si se toma ODEFSEY. Los antagonistas H₂ no se deben

tomar en una pauta de dos veces al día. Hable con su médico para que le indique una pauta alternativa (ver Cómo tomar ODEFSEY).

- **Ciclosporina**, un medicamento utilizado para reducir la actividad del sistema inmune del organismo:

Este medicamento puede aumentar la cantidad de rilpivirina y tenofovir alafenamida (componentes de ODEFSEY) en la sangre. Su médico le administrará un medicamento diferente.

- **Metadona**, un medicamento utilizado para tratar la adicción a los opiáceos, ya que su médico puede tener que cambiar su dosis de metadona.
- **Dabigatrán etexilato**, un medicamento utilizado para tratar las enfermedades cardíacas, ya que su médico puede tener que controlar las concentraciones de este medicamento en su sangre.

→ **Consulte con su médico si está tomando alguno de estos medicamentos.** No interrumpa su tratamiento sin consultar con su médico.

¿Cómo debo tomar ODEFSEY?

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

La dosis recomendada es:

Adultos: Un comprimido al día con alimentos

Adolescentes de 12 años de edad o mayores, que pesen 35 kg o más: Un comprimido al día con alimentos

No mastique, machaque ni divida el comprimido.

Si está tomando un antiácido, como hidróxido de aluminio/magnesio, o carbonato cálcico, tómelo al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de ODEFSEY.

Si está tomando un antagonista H₂ como famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina, tómelo al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de ODEFSEY. Los antagonistas H₂ sólo pueden tomarse una vez al día si está tomando ODEFSEY. Los antagonistas H₂ no se deben tomar dos veces al día. Hable con su médico para que le indique una pauta alternativa.

Si toma más ODEFSEY del que debe

Si toma accidentalmente más de la dosis recomendada de ODEFSEY, puede correr mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos con este medicamento (ver sección *¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ODEFSEY?*).

Consulte inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano. Guarde o lleve consigo el frasco de comprimidos para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Optativamente, otros centros de Intoxicaciones”.

Si olvidó tomar ODEFSEY

Es importante que no olvide una dosis de ODEFSEY.

Si olvida una dosis:

- **Si se da cuenta en las 12 horas** posteriores a la hora a la que normalmente toma ODEFSEY, debe tomar el comprimido tan pronto como sea posible. Tome el comprimido siempre con alimentos. Luego tome la dosis siguiente de la forma habitual.
- **Si se da cuenta 12 horas o más** después de la hora a la que normalmente toma ODEFSEY, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis, con alimentos, a la hora habitual.

Si vomita antes de que transcurran 4 horas tras haber tomado ODEFSEY, tome otro comprimido con alimentos. **Si vomita más de 4 horas después de tomar ODEFSEY** no necesita tomar otro comprimido hasta el siguiente comprimido programado de forma habitual.

No interrumpa el tratamiento con ODEFSEY

No interrumpa el tratamiento con ODEFSEY sin hablar antes con su médico. Interrumpir la toma de ODEFSEY puede afectar gravemente a su respuesta a tratamientos futuros. Si se interrumpe ODEFSEY por algún motivo, consulte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de ODEFSEY.

Cuando vea que le queda poca cantidad de ODEFSEY, acuda a su médico para que le proporcione más. Esto es muy importante, ya que la cantidad de virus puede empezar a aumentar si el medicamento se interrumpe incluso durante un corto periodo de tiempo. Es posible que entonces la enfermedad se vuelva más difícil de tratar.

Si tiene tanto una infección por VIH como hepatitis B, es especialmente importante no suspender su tratamiento con ODEFSEY sin antes hablar con su médico. Puede necesitar hacerse análisis de sangre durante varios meses tras suspender el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda suspender el tratamiento ya que esto puede producir un empeoramiento de su hepatitis, situación que puede ser potencialmente mortal.

→ **Hable con su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender su tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por el virus de la hepatitis B.

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

¿Qué debo evitar mientras tomo ODEFSEY?

No dé el pecho durante el tratamiento con ODEFSEY. Ver sección “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre ODEFSEY?”

No tome ningún otro medicamento que contenga uno o más de los principios activos de ODEFSEY. No tome los medicamentos mencionados en la sección “¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar ODEFSEY?”

No conduzca ni maneje máquinas si se siente cansado después de tomar el medicamento.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ODEFSEY?

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

Posibles efectos adversos: informe a un médico inmediatamente

- **Cualquier signo de inflamación o infección.** En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA) y antecedentes de infecciones oportunistas (infecciones que ocurren en personas con un sistema inmune débil), se pueden producir signos y síntomas de inflamación por infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmune del organismo, que le permite combatir infecciones que podrían haber estado presentes sin síntomas obvios.
 - Se pueden producir también **trastornos autoinmunes**, en los que el sistema inmune ataca a los tejidos sanos del organismo, después de que empiece a tomar medicamentos para la infección por el VIH. Los trastornos autoinmunes se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento. Esté atento a cualquier síntoma de infección u otros síntomas, como:
 - debilidad muscular
 - debilidad que se inicia en las manos y los pies y se desplaza hacia el tronco, palpitaciones, temblor o hiperactividad
- **Si nota cualquiera de estos síntomas o cualquier síntoma de inflamación o infección, informe a su médico inmediatamente.**

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dificultad para dormir (*insomnio*)
- dolor de cabeza
- mareo
- ganas de vomitar (*náuseas*)

Los análisis también pueden mostrar:

- aumento de los niveles de colesterol y/o amilasa pancreática (una enzima digestiva) en la sangre
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas en la sangre

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- disminución del apetito
- depresión
- sueños anormales
- trastornos del sueño
- estado de ánimo deprimido
- sensación de sueño (somnolencia)
- cansancio
- dolor de estómago o malestar
- vomitar (*vómito*)
- sensación de meteorismos/distensión del abdomen
- sequedad de boca
- gases (*flatulencia*)
- diarrea
- erupción

Los análisis también pueden mostrar:

- baja cantidad de glóbulos blancos (un número de glóbulos blancos reducido puede hacerle más propenso a la infección)
- baja cantidad de plaquetas (un tipo de célula sanguínea que participa en la coagulación de la sangre)
- disminución de la hemoglobina en la sangre
- aumento de los ácidos grasos (*triglicéridos*), bilirrubina o lipasa en la sangre

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- signos o síntomas de inflamación o infección
- baja cantidad de glóbulos rojos (*anemia*)
- reacciones cutáneas graves incluyendo sarpullido acompañado por fiebre, hinchazón y problemas hepáticos
- problemas digestivos que generan molestias después de las comidas

- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (*angioedema*)
- picazón (*prurito*)
- dolor en las articulaciones (*artralgia*)

→ Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico.

Otros efectos que pueden observarse durante el tratamiento contra el VIH

La frecuencia de los siguientes efectos adversos no es conocida (la frecuencia no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

- **Problemas óseos.** Algunos pacientes tratados con medicamentos antirretrovirales combinados como ODEFSEY pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis* (muerte del hueso debida a una pérdida del suministro de sangre al mismo). Tomar este tipo de medicamentos durante un tiempo prolongado, tomar corticosteroides, beber alcohol, tener un sistema inmune muy débil y tener sobrepeso pueden ser algunos de los muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Los signos de osteonecrosis son:
 - rigidez articular
 - molestias y dolor articular (especialmente de la cadera, las rodillas y los hombros)
 - dificultades para moverse

→ Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le vigilará estos cambios.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com ó llamando al teléfono 0800 220 2273.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Como debo conservar ODEFSEY?

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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

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

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

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

Información general sobre ODEFSEY

ODEFSEY es un comprimido gris, con forma de cápsula, recubierto con película, marcado en una de las caras con "GSI" y "255" en la otra cara.

ODEFSEY se presenta en frascos de 30 comprimidos. Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice que debe conservarse en el frasco para ayudar a proteger los comprimidos. El desecante de gel de sílice está contenido en un sobre o recipiente separado, y no se debe tomar.

¿Cuáles son los componentes de ODEFSEY?

Los principios activos son emtricitabina, rilpivirina y tenofovir alafenamida. Cada comprimido recubierto con película de ODEFSEY contiene 200 mg de emtricitabina, rilpivirina clorhidrato equivalente a 25 mg de rilpivirina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Los demás componentes son

Núcleo: Croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polisorbato 20, Povidona. Macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro.

© 2016 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

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

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

Elaborado en: Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá y/o Rottendorf Pharma GmbH, Ostfelder Str. 51-61, Ennigerloh, Alemania.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Sa



Certificado N°

Fecha de última revisión: / /

anmat
AR-OCT16-EU-JUN16 (v1.0)

GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973



anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia

11

PROYECTO DE PROSPECTO

ODEFSEY™

EMTRICITABINA 200 mg - RILPIVIRINA 25 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO - 28,04 mg (equivalente a 25 mg de TENOFOVIR ALAFENAMIDA)

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Emtricitabina.....200 mg
Rilpivirina.....25 mg
(27,5 mg de Clorhidrato de Rilpivirina equivalente a 25 mg de Rilpivirina)
Tenofovir alafenamida fumarato.....28,04 mg
(equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida)

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Polisorbato 20, Povidona, Macrogol*, Alcohol polivinílico*, Talco*, Dióxido de titanio*, Óxido de hierro negro*.....c.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II Gris 85F17636.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene de lactosa (en forma de monohidrato).

1. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH y combinaciones, código ATC: J05AR19

2. INDICACIONES Y USO

ODEFSEY™ está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITRNN), tenofovir o emtricitabina y con una carga viral de ARN del VIH-1 ≤ 100.000 copias/mL (ver las secciones 4, 7.1 y 8).

3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de ODEFSEY contienen emtricitabina, rilpivirina y tenofovir alafenamida fumarato.

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleósidos (ITRAN) y un análogo de 2'-desoxicitidina. Rilpivirina es un ITRNN del VIH-1 del grupo de las diarilpirimidinas. Tenofovir alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleótidos (ITRAN) y un profármaco de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato).

Los comprimidos de ODEFSEY son de color gris, en forma de cápsula, marcados en una de las caras del comprimido con "GSI" y en la otra cara del comprimido con "255".

Los comprimidos de ODEFSEY se administran por vía oral.

3.2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

3.2.1 Mecanismo de acción

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleósidos (ITRAN) y un análogo de 2' desoxicitidina. Emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe competitivamente la transcriptasa reversa (TR) del VIH 1, lo que da como resultado la terminación de la cadena de ADN. Emtricitabina muestra actividad frente al VIH 1, el VIH 2 y el VHB.

Rilpivirina es un ITRNN del VIH 1 del grupo de las diarilpirimidinas. La actividad de rilpivirina está mediada por la inhibición no competitiva de la TR del VIH 1. Rilpivirina no inhibe las polimerasas α y β del ADN celulares humanas ni la polimerasa γ del ADN mitocondrial.

Tenofovir alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleótidos (ITRAN) y un profármaco de tenofovir (análogo de 2' desoxiadenosina monofosfato). Debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la cathepsina A, tenofovir alafenamida es más eficaz que tenofovir disoproxil fumarato a la hora de concentrar tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos. Tenofovir intracelular es fosforilado a continuación al metabolito activo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la TR del VIH, lo que da como resultado la terminación de la cadena de ADN. Tenofovir muestra actividad frente al VIH 1, el VIH 2 y el VHB.

3.2.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

ODEFSEY: Las exposiciones a emtricitabina y tenofovir alafenamida fueron bioequivalentes cuando se comparó un comprimido recubierto con película de ODEFSEY 200/25/25 mg con un comprimido de combinación de dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (150/150/200/10 mg) después de la administración de una dosis única a sujetos sanos (n = 82) en condiciones de ingesta de alimentos. Las exposiciones a rilpivirina fueron bioequivalentes cuando se comparó ODEFSEY 200/25/25 mg con un comprimido recubierto con película de

rilpivirina (en forma de clorhidrato) de 25 mg después de la administración de una dosis única a sujetos sanos (n = 95) en condiciones de ingesta de alimentos.

Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de la administración oral con unas concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 2 horas después de la dosis. Después de la administración oral de dosis múltiples de emtricitabina a 20 sujetos infectados por el VIH-1, el (media \pm DE) área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo durante un intervalo de dosificación de 24 horas (AUC) fue de $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. La media de la concentración plasmática valle en estado estacionario a las 24 horas de la dosis fue igual o mayor que la media del valor *in vitro* del IC₉₀ para la actividad anti-VIH-1. La biodisponibilidad absoluta de emtricitabina a partir de cápsulas duras de 200 mg se estimó en el 93 %. La exposición sistémica a emtricitabina no se vio afectada cuando emtricitabina fue administrada con alimentos.

Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima de rilpivirina se logra generalmente en 4 a 5 horas. La biodisponibilidad absoluta de rilpivirina es desconocida. En relación a las condiciones de ayuno, la administración de ODEFSEY con alimentos a sujetos adultos sanos dio lugar a un aumento de la exposición a rilpivirina (AUC) de un 13-72 %.

Tenofovir alafenamida se absorbe de forma rápida después de la administración oral, alcanzándose unas concentraciones plasmáticas máximas a los 15 a 45 minutos después de la dosis. En relación a las condiciones de ayuno, la administración de ODEFSEY con alimentos a sujetos adultos sanos dio lugar a un aumento de la exposición a tenofovir alafenamida (AUC) de un 45-53 %.

Se recomienda que ODEFSEY se tome con alimentos.

Distribución

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas fue < 4 % y resultó independiente de la concentración en el intervalo de 0,02 a 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

La unión *in vitro* de rilpivirina a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 99,7 %, principalmente a la albúmina.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas es < 0,7 % y fue independiente de la concentración en el intervalo de 0,01-25 $\mu\text{g}/\text{mL}$. La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a proteínas plasmáticas en las muestras recogidas durante los estudios clínicos fue de aproximadamente el 80 %.

Biotransformación

La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9 % de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucuronido (aproximadamente el 4 % de la dosis). Emtricitabina no inhibió *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP humanas implicadas en la biotransformación de medicamentos. Además, emtricitabina tampoco

inhibió la uridina-5'-difosfoglucuroniltransferasa (UGT), la enzima responsable de la glucuronidación.

Los experimentos *in vitro* indican que rilpivirina clorhidrato sufre principalmente metabolismo oxidativo mediado por el sistema CYP3A.

El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo > 80 % de una dosis oral. Los estudios *in vitro* han mostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las CMSP (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos y por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo tenofovir difosfato. En los estudios clínicos humanos, una dosis oral de 10 mg de tenofovir alafenamida administrado con emtricitabina, cobicistat y elvitegravir dio lugar a unas concentraciones de tenofovir difosfato más de 4 veces superiores en las CMSPs y menos del 90% de la concentración de tenofovir en plasma en comparación con una dosis oral de 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) administrado con emtricitabina, cobicistat y elvitegravir.

In vitro, tenofovir alafenamida no es metabolizado por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida es metabolizado mínimamente por CYP3A4. Cuando se administra de forma concomitante con el conocido inductor moderado de CYP3A efivarenc, la exposición a tenofovir alafenamida no se ve afectada significativamente. Después de la administración de tenofovir alafenamida, la radiactividad [¹⁴C] en plasma mostró un perfil dependiente del tiempo, siendo tenofovir alafenamida la especie más abundante en las primeras horas y el ácido úrico en el periodo restante.

Eliminación

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 alcanzó un promedio de 307 mL/min. Tras la administración oral, la vida media de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

La vida media de eliminación terminal de rilpivirina es de aproximadamente 45 horas. Tras la administración oral de una sola dosis de [¹⁴C]-rilpivirina, el 85 % y el 6,1 % de la radioactividad se recuperaron en las heces y en la orina, respectivamente. En las heces, la rilpivirina sin metabolizar representó un promedio del 25 % de la dosis administrada. Solamente se detectaron cantidades mínimas de rilpivirina sin metabolizar (<1 % de la dosis) en la orina.

La excreción renal de tenofovir alafenamida intacto es una ruta menor, siendo < 1% de la dosis eliminada por la orina. Tenofovir alafenamida fumarato se elimina

principalmente después de la metabolización a tenofovir. Tenofovir se elimina del organismo a través de los riñones por filtración glomerular y secreción tubular activa.

Edad, sexo y raza

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con la edad, el sexo o la raza para emtricitabina, rilpivirina o tenofovir alafenamida.

Población pediátrica

La farmacocinética de rilpivirina en pacientes pediátricos infectados por VIH-1 que no habían recibido tratamiento antiretroviral de 12 a < 18 años de edad que recibieron 25 mg de rilpivirina una vez al día era comparable a la de adultos infectados por VIH-1 que no habían recibido tratamiento previo y que recibieron 25 mg de rilpivirina una vez al día. El peso corporal no afectó a la farmacocinética de rilpivirina en pacientes pediátricos en el estudio C213 (33 a 93 kg), de modo similar a lo observado en los adultos. La farmacocinética de rilpivirina en pacientes pediátricos < 12 años de edad está siendo investigada.

Las exposiciones a emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir+cobicistat alcanzadas en 24 pacientes pediátricos de 12 a < 18 años de edad fueron similares a las exposiciones alcanzadas en adultos que nunca habían recibido tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1: Farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en adolescentes y adultos que nunca habían recibido tratamiento con antirretrovirales

	Adolescentes			Adultos		
	Emtricitabina +tenofovir alafenamida			Emtricitabina +tenofovir alafenamida		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC _{tau} (ng·h/mL)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{máx} (ng/mL)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/mL)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida; TFV = tenofovir, N/A = no aplicable

Los datos se presentan como medias (%CV).

a n = 24 adolescentes (GS-US-292-0106); n = 19 adultos (GS-US-292-0102)

b n = 23 adolescentes (GS-US-292-0106, análisis PK poblacional)

c n = 539 (TAF) u 841 (TFV) adultos (GS-US-292-0111 y GS-US-292-0104, análisis PK poblacional)

Insuficiencia renal

La emtricitabina se elimina principalmente por excreción renal y la exposición a emtricitabina aumenta en pacientes con insuficiencia renal. La exposición sistémica

media a emtricitabina fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 mL/min) (33,7 µg·h/mL) que en sujetos con función renal normal (11,8 µg·h/mL).

La farmacocinética de rilpivirina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación renal de rilpivirina es insignificante. En pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía en etapa terminal, las concentraciones plasmáticas se pueden incrementar debido a la alteración de la absorción del fármaco, la distribución y/o el metabolismo secundario a la disfunción renal. Dado que rilpivirina se une en gran medida a proteínas plasmáticas, es improbable que se elimine de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver sección 10).

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre los individuos sanos y los sujetos con insuficiencia renal grave (ClCr estimado de 15 a < 30 mL/min) en los estudios de elvitegravir potenciado con cobicistat o de tenofovir alafenamida, respectivamente.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática; sin embargo emtricitabina no sufre un metabolismo significativo por medio de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser escasa.

Rilpivirina es metabolizado y eliminado principalmente por el hígado. En un estudio comparativo de 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) con 8 controles pareados y 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) con 8 controles pareados, la exposición tras dosis múltiples de rilpivirina fue un 47 % mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve y un 5 % mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Rilpivirina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Sin embargo, no se puede descartar que la exposición a rilpivirina farmacológicamente activa, libre, esté significativamente aumentada en la insuficiencia moderada.

No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y no es necesario ajustar la dosis de tenofovir alafenamida en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de tenofovir alafenamida.

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, rilpivirina y tenofovir alafenamida en los pacientes con infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o C.

Cambio desde una pauta basada en efavirenz

Los datos de eficacia del estudio GS-US-264-0111 (ver sección 8) indican que el breve periodo de menor exposición a rilpivirina no afecta a la eficacia antiviral de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato. Debido a la disminución de los niveles plasmáticos de efavirenz, el efecto inductivo disminuyó y las concentraciones de rilpivirina comenzaron a normalizarse. Durante el periodo de descenso de los niveles plasmáticos de efavirenz y el aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina después del cambio, en ninguno de los pacientes había concentraciones de efavirenz o rilpivirina por debajo de sus respectivos niveles de CI_{90} al mismo tiempo. No se requiere ajuste de dosis tras el cambio desde una pauta que contenga efavirenz.

3.2.3 Microbiología

Actividad antiviral *in vitro*

Las combinaciones de emtricitabina, rilpivirina y tenofovir alafenamida no fueron antagónicas y mostraron efectos sinérgicos en estudios de actividad antiviral combinada en cultivo celular.

La actividad antiviral de emtricitabina frente a aislamientos clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MAGI-CCR5 y en CMSP. Los valores de la concentración eficaz al 50 % (CE_{50}) para emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64 μ M. Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los subtipos del VIH-1 A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE_{50} de 0,007 a 0,075 μ M) y presentó actividad frente al VIH-2 (con valores de CE_{50} de 0,007 a 1,5 μ M).

Rilpivirina mostró actividad frente a cepas de laboratorio del VIH-1 de tipo salvaje en una línea de linfocitos T infectados de forma aguda, con un valor mediano de la CE_{50} para VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/mL). Rilpivirina demostró también actividad antiviral frente a un amplio panel de aislamientos primarios del grupo M de VIH-1 (subtipo A, B, C, D, F, G, H) con valores de CE_{50} que varían desde 0,07 hasta 1,01 nM (0,03 a 0,37 ng/mL), aislamientos primarios del grupo O con valores de CE_{50} que varían desde 2,88 hasta 8,45 nM (de 1,06 a 3,10 ng/mL), y mostró actividad limitada *in vitro* contra el VIH-2 con valores de CE_{50} que varían desde 2.510 hasta 10.830 nM (de 920 a 3.970 ng/mL.)

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida frente a aislamientos clínicos y de laboratorio del subtipo B del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, CMSP, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la CE_{50} de tenofovir alafenamida oscilaron entre 2,0 y 14,7 nM. Tenofovir alafenamida mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N, O), incluyendo los subtipos A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE_{50} de 0,10 a 12,0 nM) y mostró actividad frente al VIH-2 (con valores de CE_{50} de 0,91 a 2,63 nM).

Resistencia

Considerando todos los datos *in vitro* disponibles y los datos generados en pacientes sin tratamiento previo, las siguientes mutaciones asociadas a resistencia en la TR del

VIH-1, cuando se encuentran presentes en la situación basal, pueden afectar a la actividad de ODEFSEY: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L y la combinación de L100I y K103N.

No puede excluirse un impacto negativo por mutaciones de ITRNN distintas a las enumeradas anteriormente (por ejemplo, mutaciones K103N o L100I como mutaciones únicas), ya que esto no se estudió *in vivo* en un número suficiente de pacientes.

Al igual que con otros medicamentos antirretrovirales, la realización de pruebas de resistencia y/o los antecedentes de resistencias deben guiar el uso de ODEFSEY (ver sección 7.1).

In vitro

La sensibilidad reducida a emtricitabina se asocia con mutaciones M184V/I en la TR del VIH-1.

Se seleccionaron cepas resistentes a rilpivirina en cultivo celular a partir de VIH-1 de tipo salvaje de diferentes orígenes y subtipos, así como VIH-1 resistentes a ITRNN. Las sustituciones de aminoácidos más frecuentemente observadas que surgieron fueron: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C, y M230I.

Los aislamientos del VIH-1 con sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida expresaron una mutación K65R en la TR del VIH-1; además, se ha observado de forma transitoria una mutación K70E en la TR del VIH-1.

Pacientes adultos que no han recibido tratamiento previo

En la semana 96, en un análisis combinado de pacientes que no habían recibido tratamiento previo antirretroviral tratados con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (E/C/F/TAF) en los estudios de fase III GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111, se observó el desarrollo de una o más mutaciones asociadas a resistencia primaria en aislamientos de VIH-1 en 10 de 866 (1,2 %) pacientes tratados con E/C/F/TAF. Entre estos 10 aislamientos de VIH-1, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I (n = 9) y K65R/N (n = 2) en la TR y T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) y N155H (n = 2) en la integrasa.

En la semana 96, en un análisis combinado de pacientes que habían recibido tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/TDF) + rilpivirina clorhidrato, los estudios clínicos de fase III TMC278-C209 y TMC278-C215, mostraron que en los aislamientos de VIH-1 de 43 pacientes había una sustitución de aminoácidos asociada con resistencia a ITRNN (n = 39) o ITRAN (n = 41). Las mutaciones asociadas a resistencia a ITRNN que se desarrollaron fueron más frecuentemente: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y y F227C. La presencia de V90I y V189I en el momento basal no afectó a la respuesta. El cincuenta y dos por ciento de aislamientos de VIH-1 con resistencia emergente desarrollaron en el grupo de rilpivirina mutaciones concomitantes relacionadas con ITRNN e ITRAN, lo más frecuentemente E138K y M184V. Las mutaciones asociadas con la resistencia a

ITRAN que se desarrollaron en 3 o más cultivos aislamientos de pacientes eran: K65R, K70E, M184V/I y K219E.

Hasta la semana 96, menos pacientes en el grupo de rilpivirina con carga viral basal ≤ 100.000 copias/mL tenían sustituciones asociadas a resistencia emergente y/o resistencia fenotípica a rilpivirina (7/288) que los pacientes con carga viral basal > 100.000 copias/mL (30/262).

En pacientes suprimidos virológicamente

Un paciente con resistencia de reciente aparición (M184M/I) fue identificado en un estudio clínico de pacientes suprimidos virológicamente que cambiaron desde un régimen que contenía emtricitabina+tenofovir disoproxil fumarato a E/C/F/TAF en un comprimido de combinación de dosis fija (CDF) (GS-US-292-0109, n = 959).

Estudio GS-US-264-0106: De los 469 pacientes tratados con emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/RPV/TDF), (317 pacientes que cambiaron en la situación basal y 152 pacientes que cambiaron en la semana 24). Los aislamientos de VIH-1 de 4 de estos pacientes habían desarrollado resistencia en la semana 48 (total de 4 de 469 pacientes, 0,9 %). De los 24 pacientes tratados que tenían la sustitución K103N asociada a ITRNN preexistente en la basal en su VIH-1, en 22 la supresión virológica se mantuvo después de cambiar a FTC/RPV/TDF. Un paciente con K103N preexistente en la situación basal tuvo un fracaso virológico con resistencia emergente adicional en la semana 48.

Estudio GS-US-264-0111: Hasta la semana 48, no se desarrolló ninguna resistencia emergente entre los pacientes que cambiaron a FTC/RPV/TDF desde efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (EFV/FTC/TDF) (0 de 49 pacientes).

Resistencia cruzada

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.

En un panel de 67 cepas de laboratorio de VIH-1 recombinantes con una mutación asociada a resistencia en posiciones de la TR asociadas con resistencia a ITRNN, las únicas mutaciones individuales asociadas a resistencia asociadas con una pérdida de sensibilidad a rilpivirina fueron K101P y Y181V/I. La sustitución K103N sola no dio lugar a una susceptibilidad reducida a rilpivirina, pero la combinación de K103N y L100I dio lugar a una sensibilidad 7 veces menor a rilpivirina. En otro estudio, la sustitución Y188L dio lugar a una reducción de la sensibilidad a rilpivirina de 9 veces para los aislamientos clínicos y de 6 veces para los mutantes de sitio dirigido.

En los pacientes que recibieron rilpivirina en combinación con FTC/TDF en estudios clínicos de fase III (datos combinados de TMC278-C209 y TMC278-C215), la mayoría de los aislamientos de VIH-1 con resistencia fenotípica emergente a rilpivirina tenía resistencia cruzada a al menos otro ITRNN (28/31).

La sustitución K65R y también K70E redundan en una sensibilidad reducida a abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina y tenofovir, pero conserva la sensibilidad a zidovudina.

4. 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 (ver sección 3.2.2).

Si el paciente omite una dosis de ODEFSEY en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar ODEFSEY lo antes posible con alimentos y continuar el horario habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de ODEFSEY por más de 12 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar el horario habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 4 horas después de tomar ODEFSEY, debe tomar otro comprimido con alimentos. Si un paciente vomita más de 4 horas después de tomar ODEFSEY, no necesita tomar otra dosis de ODEFSEY hasta la próxima dosis habitual programada.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de ODEFSEY en pacientes de edad avanzada (ver sección 3.2.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de ODEFSEY en adultos o en adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con un aclaramiento de creatinina estimado (CICr) ≥ 30 mL/min.

ODEFSEY no se debe iniciar en pacientes con un CICr estimado < 30 mL/min, ya que no hay datos disponibles sobre el uso de ODEFSEY en esta población (ver las secciones 3.2.2 and 8).

El tratamiento con ODEFSEY se debe suspender en los pacientes cuyo aclaramiento de creatinina estimado descienda por debajo de 30 mL/min durante el tratamiento (ver las secciones 3.2.2 and 8).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de ODEFSEY en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). ODEFSEY se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No

se ha estudiado ODEFSEY en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de ODEFSEY en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 3.2.2 y 7.1).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ODEFSEY en niños menores de 12 años de edad o que pesen < 35 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

ODEFSEY se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos (ver sección 3.2.2). El comprimido recubierto con película no se debe masticar, machacar ni partir.

5. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos recubiertos con película, de color gris, en forma de cápsula, marcados en una de las caras del comprimido con "GSI" y en la otra cara del comprimido con "255".

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de emtricitabina, rilpivirina clorhidrato equivalente a 25 mg de rilpivirina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

ODEFSEY no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que puedan causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción enzimática del citocromo P450 [CYP] 3A o al aumento del pH gástrico), lo que puede dar como resultado la pérdida del efecto terapéutico de ODEFSEY (ver sección 7.2), entre ellos:

- Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína
- Rifabutina, rifampicina, rifapentina
- Omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- Dexametasona (dosis por vía oral o parenteral), excepto como tratamiento de dosis única
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1 GENERALES

A pesar de que se ha comprobado que la supresión viral con 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.

Fracaso virológico y aparición de resistencias

No hay datos suficientes para justificar el uso en pacientes con fracaso previo con ITRNN. La realización de pruebas de resistencia y/o los antecedentes de resistencias deben guiar el uso de ODEFSEY (ver sección 8).

En el análisis combinado de eficacia de los dos estudios clínicos de fase III en adultos (C209 [ECHO] y C215 [THRIVE]) durante 96 semanas, los pacientes tratados con emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato+rilpivirina con una carga viral basal de ARN del VIH-1 > 100.000 copias/mL tuvieron un mayor riesgo de fracaso virológico (17,6 % con rilpivirina *frente a* 7,6 % con efavirenz) en comparación con los pacientes con una carga viral basal de ARN del VIH ≤ 100.000 copias/mL (5,9 % con rilpivirina *frente a* 2,4 % con efavirenz). La tasa de fracaso virológico en los pacientes tratados con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato+rilpivirina en la semana 48 y la semana 96 fue del 9,5 % y el 11,5 %, respectivamente, y del 4,2 % y el 5,1 % en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + efavirenz. La diferencia en la tasa de nuevos fracasos virológicos desde la semana 48 a la semana 96 entre los grupos de rilpivirina y efavirenz no fue estadísticamente significativa. Los pacientes con una carga viral basal de ARN del VIH-1 > 100.000 copias/mL que presentaron fracaso virológico mostraron una mayor tasa de resistencia emergente con el tratamiento para los ITRNN. Más pacientes que habían fracasado virológicamente con rilpivirina que los que habían fracasado virológicamente con efavirenz desarrollaron resistencia asociada a lamivudina/emtricitabina (ver sección 8).

Los hallazgos en los adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en el estudio C213 estuvieron generalmente en consonancia con estos datos (para más detalles, ver sección 8).

Sólo los adolescentes más propensos a tener un buen cumplimiento de la terapia antirretroviral deben ser tratados con rilpivirina, ya que un cumplimiento subóptimo puede conducir al desarrollo de resistencias y a la pérdida de opciones de tratamiento en el futuro.

Enfermedades cardiovasculares

A dosis supraterapéuticas (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día), se ha asociado a rilpivirina con la prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma (ECG) (ver las secciones 7.2 y 10). Rilpivirina a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no está asociada a un efecto clínicamente relevante sobre el QTc. ODEFSEY se debe utilizar con precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos con un riesgo conocido de Torsade de Pointes.

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.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ODEFSEY en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB o el VHC. Tenofovir alafenamida es activo contra el VHB, pero su eficacia clínica contra este virus no está aún plenamente establecida.

La interrupción del tratamiento con ODEFSEY en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede estar asociada con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con ODEFSEY hay que realizar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ODEFSEY en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia mayor de alteraciones de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben monitorizar 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 suspensión del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en las concentraciones 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 concentraciones 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 nucleósidos o nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en grados variables, lo cual es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o posparto a análogos de nucleósidos; predominantemente esto ha afectado al tratamiento con pautas que contienen zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactacidemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son a menudo transitorias. Se han notificado raras veces algunos trastornos neurológicos de aparición

tardía (hipertensión, convulsiones, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si dichos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben tener en cuenta para cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleósidos o nucleótidos que presente hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, particularmente 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 inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune 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 generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos se pueden producir varios meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban ODEFSEY pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones asociadas a 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.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la 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.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a dosis bajas de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida (ver sección 7.3). Administración concomitante de otros medicamentos

Algunos medicamentos no se deben administrar de forma concomitante con ODEFSEY (ver las secciones 6 y 7.2).

ODEFSEY no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 7.2)

ODEFSEY no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, lamivudina, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) o adefovir dipivoxil (ver sección 7.2)

Excipientes

ODEFSEY contiene lactosa monohidrato. En consecuencia, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes que se ha notificado casos de fatiga, mareos y somnolencia durante el tratamiento con los componentes de ODEFSEY (ver sección 9). Esto se debe tener en cuenta a la hora de evaluar la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria.

7.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

ODEFSEY está indicado para su uso como pauta completa para el tratamiento de la infección por VIH-1 y no debe ser administrado de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Emtricitabina

Los estudios clínicos e *in vitro* de interacciones medicamentosas farmacocinéticas han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Rilpivirina

Rilpivirina se metaboliza principalmente por CYP3A. Los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden, por tanto, afectar el aclaramiento de rilpivirina (ver sección 3.2.2). Rilpivirina inhibe la glucoproteína P (P-gp) *in vitro* (la concentración inhibitoria del 50 % [CI₅₀] es 9,2 µM). En un estudio clínico, rilpivirina no afectó significativamente a la farmacocinética de la digoxina. Además, en un estudio clínico de interacciones medicamentosas con tenofovir alafenamida, que es más sensible a la inhibición intestinal de la P-gp, rilpivirina no afectó a las exposiciones a tenofovir alafenamida cuando se administraron simultáneamente, indicando que rilpivirina no es un inhibidor de la P-gp *in vivo*.

Rilpivirina es un inhibidor *in vitro* del transportador MATE-2K, con una CI_{50} de < 2,7 nM. Las implicaciones clínicas de este hallazgo se desconocen en la actualidad.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan a la actividad de la P-gp y BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida (ver Tabla 2). Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de ODEFSEY y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de ODEFSEY con otros medicamentos que inhiben la gpP (p. ej. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. Se desconoce si la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumentaría la exposición sistémica a tenofovir.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor ni un inductor de CYP3A4 *in vivo*. Tenofovir alafenamida es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y de OATP1B3 *in vitro*. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Uso concomitante contraindicado

Se ha observado que la administración concomitante de ODEFSEY y medicamentos que inducen CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que potencialmente podría conducir a la pérdida de respuesta virológica a ODEFSEY (ver sección 6) y a la posible resistencia a rilpivirina y los ITRNN.

Se ha observado que la administración concomitante de ODEFSEY e inhibidores de la bomba de protones disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido al aumento del pH gástrico), lo que potencialmente podría conducir a la pérdida de respuesta virológica a ODEFSEY (ver sección 6) y a la posible resistencia a rilpivirina y los ITRNN.

Uso concomitante para el cual se recomienda precaución

Inhibidores de las enzimas CYP

Se ha observado que la administración concomitante de ODEFSEY y medicamentos que inhiben la actividad de la enzima CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

Medicamentos que producen prolongación de QT

ODEFSEY se debe utilizar con precaución cuando se administra junto con un medicamento asociado a un riesgo conocido de Torsade de Pointes (ver sección 7.1)

Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana *in vitro*. No se sabe si emtricitabina o tenofovir alafenamida son inhibidores de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico *in vitro*.

Las interacciones entre ODEFSEY o sus componentes individuales y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran a continuación en la Tabla 2 (el aumento está indicado como "↑"; la disminución, como "↓"; la ausencia de cambios, como "↔").

Tabla 2: Interacciones entre ODEFSEY o sus componentes individuales y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio del AUC, C _{máx} , y C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con ODEFSEY
ANTIINFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol (400 mg una vez al día)/Rilpivirina ¹	<p>Ketoconazol: AUC: ↓ 24 % C_{mín}: ↓ 66 % C_{máx}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↑ 49 % C_{mín}: ↑ 76 % C_{máx}: ↑ 30 % Inhibición de CYP3A</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ C_{máx}: ↑ Inhibición de la P-gp</p> <p>Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida (inhibición de P-gp).</p>	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio del AUC, $C_{m\acute{a}x}$, y $C_{m\acute{i}n}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con ODEFSEY
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de ODEFSEY. Se prevé que la administración concomitante de estos antifúngicos aumente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inhibición de P-gp).	No se recomienda la administración concomitante.
Antimicobacterianos		
Rifampicina/Rilpivirina	<p>Rifampicina: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$: N/A $C_{m\acute{a}x}$: ↔</p> <p>25-desacetil-rifampicina: AUC: ↓ 9 % $C_{m\acute{i}n}$: N/A $C_{m\acute{a}x}$: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↓ 80 % $C_{m\acute{i}n}$: ↓ 89 % $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 69 % Inducción de CYP3A</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ $C_{m\acute{a}x}$: ↓ Inducción de la P-gp</p> <p>Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. Es probable que la administración concomitante cause disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).</p>	La administración concomitante está contraindicada.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio del AUC, $C_{m\acute{a}x}$, y $C_{m\acute{i}n}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con ODEFSEY
Rifapentina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de ODEFSEY. Es probable que la administración concomitante cause disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).	La administración concomitante está contraindicada.
Rifabutina (300 mg una vez al día)/Rilpivirina ¹	<p>Rifabutina: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$: ↔ $C_{m\acute{a}x}$: ↔</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$: ↔ $C_{m\acute{a}x}$: ↔</p>	La administración concomitante está contraindicada.
Rifabutina (300 mg una vez al día)/Rilpivirina	<p>Rilpivirina: AUC: ↓ 42 % $C_{m\acute{i}n}$: ↓ 48 % $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 31 % Inducción de CYP3A</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ $C_{m\acute{a}x}$: ↓ Inducción de la P-gp</p> <p>Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. Es probable que la administración concomitante cause disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).</p>	
Antibióticos macrólidos		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio del AUC, $C_{m\acute{a}x}$, y $C_{m\acute{i}n}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con ODEFSEY
Claritromicina Eritromicina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de ODEFSEY. La combinación de ODEFSEY con estos antibióticos macrólidos puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inhibición de la P-gp).	No se recomienda la administración concomitante.
Antivirales		
Boceprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de ODEFSEY.	No se recomienda la administración concomitante.
Telaprevir (750 mg cada 8 horas)/Rilpivirina	<p>Telaprevir: AUC: ↓ 5 % $C_{m\acute{i}n}$: ↓ 11 % $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 3 %</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↑ 78 % $C_{m\acute{i}n}$: ↑ 93 % $C_{m\acute{a}x}$: ↑ 49 %</p>	Boceprevir o telaprevir tienen el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida, basándose en los datos <i>in vitro</i> .
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg una vez al día)/Rilpivirina	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 2 % $C_{m\acute{i}n}$: ↑ 2 % $C_{m\acute{a}x}$: ↑ 1 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 5 % $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 4 %</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 8 % $C_{m\acute{i}n}$: ↑ 10 % $C_{m\acute{a}x}$: ↑ 8 %</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↓ 5 % $C_{m\acute{i}n}$: ↓ 7 % $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 3 %</p>	No es necesario ajustar la dosis.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32 % $C_{m\acute{a}x}$: ↑ 3 %	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio del AUC, $C_{máx}$, y $C_{mín}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con ODEFSEY
Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/Rilpivirina (25 mg una vez al día)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↑ 21 %</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ $C_{mín}$: ↔ $C_{máx}$: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis.
Simeprevir (150 mg una vez al día)/Rilpivirina	<p>Simeprevir: AUC: ↑ 6 % $C_{mín}$: ↓ 4 % $C_{máx}$: ↑ 10 %</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↑ 12 % $C_{mín}$: ↑ 25 % $C_{máx}$: ↑ 4 %</p>	No es necesario ajustar la dosis,
ANTIÉPILÉPTICOS		
Carbamazepina: Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de ODEFSEY. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).	La administración concomitante está contraindicada.
GLUCOCÓRTICOIDES		
Dexametasona (sistémica, excepto para uso en dosis única)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de ODEFSEY. Se esperan disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina dependientes de la dosis (Inducción de CYP3A).	La administración concomitante está contraindicada.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio del AUC, $C_{máx}$, y $C_{mín}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con ODEFSEY
Omeprazol (20 mg una vez al día)/Rilpivirina ¹	<p>Omeprazol: AUC: ↓ 14 % $C_{mín}$: N/A $C_{máx}$: ↓ 14 %</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↓ 40 % $C_{mín}$: ↓ 33 % $C_{máx}$: ↓ 40 %</p> <p>Menor absorción, aumento del pH gástrico</p>	La administración concomitante está contraindicada.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de ODEFSEY. Se esperan disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico).	La administración concomitante está contraindicada.
PRODUCTOS DE ORIGEN VEGETAL		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de ODEFSEY. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).	La administración concomitante está contraindicada.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_2		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio del AUC, $C_{máx}$, y $C_{mín}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con ODEFSEY
<p>Famotidina (40 mg dosis única tomada 12 horas antes de la rilpivirina)/Rilpivirina¹</p> <p>Famotidina (40 mg dosis única tomada 2 horas antes de la rilpivirina)/Rilpivirina¹</p> <p>Famotidina (40 mg dosis única tomada 4 horas antes de la rilpivirina)/Rilpivirina¹</p>	<p>Rilpivirina: AUC: ↓ 9 % $C_{mín}$: N/A $C_{máx}$: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↓ 76 % $C_{mín}$: N/A $C_{máx}$: ↓ 85 % Menor absorción, aumento del pH gástrico</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↑ 13 % $C_{mín}$: N/A $C_{máx}$: ↑ 21 %</p>	<p>Sólo se deben utilizar los antagonistas de los receptores H₂ que puedan administrarse una vez al día. Se debe utilizar una estricta pauta de dosificación, con ingesta de los antagonistas de los receptores H₂ al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de ODEFSEY</p>
<p>Cimetidina Nizatidina Ranitidina</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de ODEFSEY. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico).</p>	
ANTIÁCIDOS		
<p>Antiácidos (por ejemplo, hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio)</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de ODEFSEY. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico).</p>	<p>Los antiácidos sólo se deben administrar al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de ODEFSEY.</p>
ANTICONCEPTIVOS ORALES		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio del AUC, $C_{m\acute{a}x}$, y $C_{m\acute{i}n}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con ODEFSEY
<p>Etinilestradiol (0,035 mg una vez al día)/Rilpivirina</p> <p>Noretindrona (1 mg una vez al día)/Rilpivirina</p>	<p>Etinilestradiol: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$: ↔ $C_{m\acute{a}x}$: ↑ 17 %</p> <p>Noretindrona: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$: ↔ $C_{m\acute{a}x}$: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔* $C_{m\acute{i}n}$: ↔* $C_{m\acute{a}x}$: ↔*</p> <p>*basado en controles históricos</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis.</p>
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
<p>Metadona (60-100 mg una vez al día, dosis individualizada)/Rilpivirina</p>	<p>R(-) metadona: AUC: ↓ 16 % $C_{m\acute{i}n}$: ↓ 22 % $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 14 %</p> <p>S(+) metadona: AUC: ↓ 16 % $C_{m\acute{i}n}$: ↓ 21 % $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 13 %</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔* $C_{m\acute{i}n}$: ↔* $C_{m\acute{a}x}$: ↔*</p> <p>*basado en controles históricos</p>	<p>No se requieren ajustes de dosis.</p> <p>Se recomienda una monitorización clínica ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.</p>
ANALGÉSICOS		
<p>Paracetamol (500 mg dosis única)/Rilpivirina¹</p>	<p>Paracetamol: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$: N/A $C_{m\acute{a}x}$: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis.</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio del AUC, $C_{máx}$, y $C_{mín}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con ODEFSEY
	$C_{mín}$: ↑ 26 % $C_{máx}$: ↔	
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina/Rilpivirina	Digoxina: AUC: ↔ $C_{mín}$: N/A $C_{máx}$: ↔	No es necesario ajustar la dosis.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatrán etexilato	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de ODEFSEY No se puede excluir un riesgo de aumentos de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán (inhibición intestinal de la P-gp).	La administración concomitante debe utilizarse con precaución.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de ODEFSEY. Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina aumente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inhibición de gpP).	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina (850 mg dosis única)/Rilpivirina	Metformina: AUC: ↔ $C_{mín}$: N/A $C_{máx}$: ↔	No es necesario ajustar la dosis.
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		
Atorvastatina (40 mg una vez al día)/Rilpivirina ¹	Atorvastatina: AUC: ↔ $C_{mín}$: ↓ 15 % $C_{máx}$: ↑ 35 % Rilpivirina: AUC: ↔ $C_{mín}$: ↔ $C_{máx}$: ↓ 9 %	No es necesario ajustar la dosis.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (FDE-5)		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio del AUC, $C_{m\acute{a}x}$, y $C_{m\acute{i}n}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con ODEFSEY
Sildenafil (50 mg dosis única)/Rilpivirina ¹	Sildenafil: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$: N/A $C_{m\acute{a}x}$: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ $C_{m\acute{i}n}$: ↔ $C_{m\acute{a}x}$: ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Vardenafilo Tadalafilo	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de ODEFSEY. Estos son medicamentos pertenecientes a la misma clase por lo que se podrían predecir interacciones similares.	No es necesario ajustar la dosis.
HIPNÓTICOS/SEDANTES		
Midazolam (2,5 mg por vía oral, una vez al día)/Tenofovir alafenamida . Midazolam (1 mg por vía intravenosa, una vez al día)/Tenofovir alafenamida	Midazolam: AUC: ↑ 12 % $C_{m\acute{i}n}$: N/A $C_{m\acute{a}x}$: ↑ 2 % Midazolam: AUC: ↑ 8 % $C_{m\acute{i}n}$: N/A $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 1 %	No es necesario ajustar la dosis.

N/A = no aplicable

¹ Este estudio de interacciones ha sido realizado con una dosis superior a la dosis recomendada de rilpivirina clorhidrato para evaluar el efecto máximo sobre el medicamento administrado de forma concomitante. La recomendación de administración es aplicable a la dosis recomendada de rilpivirina de 25 mg una vez al día.

Estudios realizados con otros medicamentos

Sobre la base de los estudios de interacciones medicamentosas realizados con los componentes de ODEFSEY, no se esperan interacciones clínicamente significativas cuando ODEFSEY se combina con los siguientes medicamentos: buprenorfina, naloxona, norbuprenorfina y norgestimato/etinil estradiol.

7.3 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

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

Los datos de los estudios preclínicos de rilpivirina clorhidrato no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, distribución del fármaco, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Se observó en roedores toxicidad hepática asociada a la inducción de enzimas hepáticas. En perros se observaron efectos similares a colestasis.

Estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas con rilpivirina revelaron un potencial tumorigénico específico para estas especies, pero no se consideran de relevancia para los seres humanos.

Los estudios preclínicos de tenofovir alafenamida en ratas y perros mostraron los huesos y el riñón como los órganos diana primarios para la toxicidad. La toxicidad ósea fue observada en forma de reducción de la densidad mineral ósea en ratas y perros a unas exposiciones a tenofovir al menos cuatro veces superiores a las esperadas después de la administración de ODEFSEY. Hubo una mínima infiltración de histiocitos presente en el ojo de perros a exposiciones a tenofovir alafenamida y tenofovir aproximadamente 4 y 17 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de ODEFSEY.

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

Dado que existe una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de tenofovir alafenamida en comparación con tenofovir disoproxil fumarato, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-posnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofovir disoproxil fumarato. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. 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-posnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

El uso de ODEFSEY se debe acompañar del empleo de métodos anticonceptivos efectivos (ver sección 7.2).

Embarazo

Registros de embarazos con antirretrovirales:

A fin de monitorear los resultados fetales de las mujeres embarazadas expuestas a ODEFSEY, se ha establecido un registro de embarazos con antirretrovirales (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR). Se recomienda a los médicos que registren a las pacientes en el sitio web: www.apregistry.com, o que lo comuniquen llamando al +54 11 4858 9000 (extensión 229) o enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.

No hay estudios adecuados y bien controlados de ODEFSEY o de sus componentes en mujeres embarazadas.

No obstante, existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no se asocia a malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción con emtricitabina o tenofovir alafenamida (ver sección 7.3). Los estudios realizados en animales han mostrado que rilpivirina atraviesa la placenta de forma limitada. No se sabe si existe transferencia placentaria de rilpivirina en las mujeres embarazadas. No hubo efectos teratógenos con rilpivirina en ratas y conejos.

ODEFSEY solamente se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Emtricitabina se excreta en la leche materna. Se desconoce si rilpivirina o tenofovir alafenamida se excretan en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que tenofovir se excreta en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de todos los componentes de ODEFSEY en recién nacidos/lactantes, por lo tanto ODEFSEY no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de ODEFSEY en la fertilidad. Los estudios realizados en animales no indican efectos dañinos de emtricitabina, rilpivirina clorhidrato o tenofovir alafenamida sobre la fertilidad (ver sección 7.3).

Uso pediátrico

Ver secciones *Posología y forma de administración (4) and Farmacocinética (3.2.2)*.

Uso geriátrico

Ver secciones *Posología y forma de administración (4) and Farmacocinética (3.2.2)*.

Insuficiencia renal e insuficiencia hepática

Ver secciones *Posología y forma de administración (4) and Farmacocinética (3.2.2)*.

8. ESTUDIOS CLÍNICOS

No se dispone de datos de estudios clínicos de ODEFSEY en pacientes infectados por el VIH-1. La eficacia clínica de ODEFSEY fue establecida a partir de estudios realizados con emtricitabina+tenofovir alafenamida cuando se administraban con elvitegravir+cobicistat como comprimido de CDF de E/C/F/TAF; y a partir de estudios con rilpivirina cuando se administraba con FTC/TDF como componentes individuales o como un comprimido de CDF de FTC/RPV/TDF.

Pautas posológicas que contienen emtricitabina+tenofovir alafenamida

Pacientes adultos sin tratamiento previo y suprimidos virológicamente, infectados por VIH-1

En el estudio GS-US-292-0104 y el estudio GS-US-292-0111, los pacientes recibieron E/C/F/TAF (n = 866) o bien elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (E/C/F/TDF) (n = 867) una vez al día, ambos administrados como comprimidos CDF.

La media de edad fue de 36 años (intervalo 18-76), el 85% eran hombres, el 57% blancos, el 25% negros y el 10% asiáticos. La media del ARN del VIH-1 plasmático basal fue de 4,5 log₁₀ copias/mL (intervalo 1,3-7,0) y el 23 % de los pacientes tenía cargas virales basales de > 100.000 copias/mL. La media de la cuenta basal de células CD4+ fue de 427 células/mm³ (intervalo 0-1.360) y el 13 % tenía cifras de células CD4+ < 200 células/mm³.

En los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111, E/C/F/TAF cumplió los criterios de no inferioridad en cuanto a la consecución de un ARN del VIH-1 < 50 copias/mL al compararlo con E/C/F/TDF. Los resultados combinados de los tratamientos a las 48 y a las 96 semanas se muestran en la Tabla 3.

En el estudio GS-US-292-0109, se evaluaron la eficacia y la seguridad de cambiar desde EFV/FTC/TDF, FTC/TDF más atazanavir (potenciado con cobicistat o con ritonavir) o comprimido CDF de E/C/F/TDF a E/C/F/TAF en un estudio abierto aleatorizado de adultos infectados por el VIH-1 suprimidos virológicamente (ARN del VIH-1 < 50 copias/mL) (n = 959 cambiaron a E/C/F/TAF, n = 477 permanecieron con la pauta basal). Los pacientes tenían una media de edad de 41 años (intervalo 21-77), el 89% eran hombres, el 67% blancos y el 19% negros. La media de la cuenta basal de células CD4+ era de 697 células/mm³ (intervalo 79-1.951).

En el estudio GS-US-292-0109, el cambio desde una pauta basada en tenofovir disoproxil fumarato a E/C/F/TAF fue superior a la hora de mantener un ARN del VIH-1 < 50 copias/mL en comparación con permanecer con el régimen basal. Los resultados combinados de los tratamientos a las 48 semanas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados virológicos de los estudios GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 en la semana 48 y la semana 96^a, y GS-US-292-0109 en la semana 48^a

	Pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento, en los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 ^b				Adultos suprimidos virológicamente en el estudio GS-US-292-0109	
	Semana 48		Semana 96		Semana 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Pauta basal (n = 477)
ARN del VIH-1 < 50 copias/mL	92%	90%	87%	85%	97%	93%
Diferencia entre tratamientos	2,0% (IC del 95%: -0,7% a 4,7%)		1,5% (IC del 95%: -1,8% a 4,8%)		4,1% (IC del 95%: 1,6% a 6,7%, p < 0,001 ^c)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/mL^d	4%	4%	5%	4%	1%	1%
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48 ó 96	4%	6%	9%	11%	2%	6%
Abandonaron el medicamento del estudio debido a EA o ^e	1%	2%	1%	2%	1%	1%
Abandonaron el medicamento del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/mL ^f	2%	4%	6%	7%	1%	4%
Datos ausentes durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	1%	< 1%	2%	1%	0%	< 1%
ARN del VIH-1 < 20 copias/mL	84%	84%	82%	80%		
Diferencia entre tratamientos	0,4% (IC del 95%: -3,0% a 3,8%)		1,5% (IC del 95%: -2,2% a 5,2%)			
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/mL con la pauta de tratamiento previo^d						
EFV/FTC/TDF					96%	90%

	Pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento, en los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 ^b				Adultos suprimidos virológicamente en el estudio GS-US-292-0109	
	Semana 48		Semana 96		Semana 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Pauta basal (n = 477)
FTC/TDF más refuerzo con atazanavir					97 %	92%
E/C/F/TDF					98 %	97 %

- a La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive); la ventana de la semana 96 fue entre los días 630 y 713 (ambos inclusive).
- b En ambos estudios se estratificó a los pacientes según su ARN del VIH-1 basal (≤ 100.000 copias/mL, > 100.000 copias/mL a ≤ 400.000 copias/mL o > 400.000 copias/mL), según la cuenta de células CD4+ (< 50 células/ μ l, $50-199$ células/ μ l o ≥ 200 células/ μ l) y según la región (EE. UU. o fuera de EE. UU.)
- c El valor de p para la prueba de superioridad que comparaba los porcentajes de éxito virológico fue el de la prueba de CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) estratificada según la pauta de tratamiento previo (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF más refuerzo con atazanavir o E/C/F/TDF).
- d Incluye a los pacientes que tenían ≥ 50 copias/mL en la ventana de la semana 48 o 96, los pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/mL.
- e Incluye a los pacientes que abandonaron debido a un AA o a la 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.
- f Incluye a los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

En los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111, la tasa de eficacia virológica fue similar entre los subgrupos de pacientes (edad, sexo, raza, ARN basal del VIH-1 en la basal o cuenta de células CD4+ al inicio).

El aumento medio con respecto al valor basal en la cuenta de células CD4+ fue 230 células/mm³ en los pacientes tratados con E/C/F/TAF y 211 células/mm³ en los pacientes tratados con E/C/F/TDF ($p = 0,024$) en la semana 48.

Pautas posológicas que contienen rilpivirina

Pacientes adultos sin tratamiento previo, infectados por VIH-1

La eficacia de rilpivirina se basó en el análisis de datos de 96 semanas a partir de dos estudios aleatorizados, controlados, doble ciego, en pacientes sin tratamiento previo (TMC278-C209 y subconjunto de emtricitabina+tenofovir disoproxil fumarato en TMC278-C215).

En el análisis combinado de TMC278-C209 y TMC278-C215 de 1096 pacientes que recibieron una pauta anterior (PA) de FTC/TDF, las características demográficas y basales fueron equilibradas entre los grupos de rilpivirina y efavirenz (EFV). La

mediana de edad fue de 36 años, el 78 % eran varones y el 62 % blancos y un 24% negros/afroamericanos. La mediana del ARN del VIH-1 plasmático fue de 5,0 log₁₀ copias/mL y la mediana de la cuenta de células CD4+ fue de 255 células/mm³.

La respuesta global y un análisis de subgrupos de la respuesta virológica (ARN del VIH-1 < 50 copias/mL) tanto a las 48 semanas como a las 96 semanas, y el fracaso virológico, desde la carga viral basal o (datos combinados de los dos estudios clínicos de fase III, TMC278-C209 y TMC278-C215, para pacientes que recibieron la PA de FTC/TDF) se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de los estudios TMC278-C209 y TMC278-C215 (datos agrupados de los pacientes que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con FTC/TDF) en la semana 48 (primario) y la semana 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Semana 48		Semana 96	
Respuesta global (ARN del VIH-1 < 50 copias/mL (TLOVR ^a)) ^b	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
Por carga viral basal (copias/mL)				
≤ 100.000	89,6 % (258/288)	84,8 % (217/256)	83,7 % (241/288)	80,8 % (206/255)
> 100.000	76,7 % (201/262)	80,3 % (233/290)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
Sin respuesta				
Fracaso virológico (todos los pacientes)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
Por carga viral basal (copias/mL)				
≤ 100.000	4,2 % (12/288)	2,3 % (6/256)	5,9 % (17/288)	2,4 % (6/255)
> 100.000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Muerte	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Abandonaron debido a evento adverso (EA)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Abandonaron por motivos distintos de un EA, ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirina

a ITT TLOVR = Intención de tratar, tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica.

b La diferencia en la tasa de respuesta en la semana 48 es del 1 % (intervalo de confianza del 95%, -3 % a 6 %) usando una aproximación normal.

- c Hubo 17 nuevos fracasos virológicos entre el análisis primario de la semana 48 y la semana 96 (6 pacientes con carga viral basal \leq 100,000 copias/mL y 11 pacientes con carga viral basal $>$ 100,000 copias/mL). También hubo reclasificaciones en el análisis primario de la semana 48 siendo la más frecuente la reclasificación de fracaso virológico a abandonaron por motivos distintos de un EA.
- d Hubo 10 nuevos fracasos virológicos entre el análisis primario de la semana 48 y la semana 96 (3 pacientes con carga viral basal \leq 100,000 copias/mL y 7 pacientes con carga viral basal $>$ 100,000 copias/mL). También hubo reclasificaciones en el análisis primario de la semana 48 siendo la reclasificación más frecuente de fracaso virológico a abandonaron por motivos distintos de un EA.
- e p. ej., pérdida para el seguimiento, falta de cumplimiento, retiraron el consentimiento.

FTC/TDF + rilpivirina no fue inferior a la hora de lograr un ARN del VIH-1 $<$ 50 copias/mL comparado con FTC/TDF+efavirenz.

Regímenes terapéuticos que contienen rilpivirina

Pacientes infectados por el VIH-1 suprimidos virológicamente

Estudio GS-US-264-0106: la eficacia y la seguridad de cambiar desde un IP potenciado con ritonavir en combinación con dos ITRAN a FTC/RPV/TDF se evaluó en un estudio abierto aleatorizado de adultos infectados por el VIH-1 suprimidos virológicamente. Los pacientes tenían que haber sido suprimidos de forma estable (ARN del VIH-1 $<$ 50 copias/mL) durante al menos 6 meses antes del cambio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 a cambiar a FTC/RPV/TDF en el momento basal (n = 317), o bien permanecer con el régimen basal durante 24 semanas (n = 159) antes de cambiar a FTC/RPV/TDF durante 24 semanas adicionales (grupo de cambio retardado, n = 152). Los pacientes tenían una media de edad de 42 años (intervalo 19-73), el 88 % eran hombres, el 77 % blancos y el 17 % negros. La media de la cuenta basal de células CD4+ era de 584 células/mm³ (intervalo 42-1.484).

En la semana 24, el cambio a FTC/RPV/TDF no fue inferior en mantener un ARN del VIH-1 $<$ 50 copias/mL en comparación con los pacientes que permanecieron con ritonavir-IP en combinación con dos ITRAN (94 % (297/317) en comparación con el 90 % (143/159), diferencia de tratamientos [IC del 95 %]: +3,8 % [-1,6 % a 9,1 %]).

Entre los pacientes en el grupo que permaneció con el régimen basal y la mantuvo durante 24 semanas y luego cambió a FTC/RPV/TDF, el 92 % (140/152) de los pacientes tenían ARN del VIH-1 $<$ 50 copias/mL después de 24 semanas de FTC/RPV/TDF, lo cual es coherente con los resultados de la semana 24 para los pacientes que cambiaron a FTC/RPV/TDF en la situación basal.

En la semana 48, el 89 % (283/317) de los pacientes asignados aleatoriamente a cambiar a FTC/RPV/TDF tenían ARN del VIH-1 $<$ 50 copias/mL, un 3 % (8/317) se consideraron fracasos virológicos (ARN del VIH-1 \geq 50 copias/mL), y en un 8 % (26/317) no se dispuso de información en la ventana de la semana 48.

Hubo 7/317 pacientes (2 %) en el grupo de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato y 6/152 pacientes (4 %) en el grupo de cambio retrasado que abandonaron la

medicación del estudio permanentemente debido a un evento adverso surgido durante el tratamiento (EAST). Ningún paciente abandonó el estudio debido a un EAST en el grupo que permaneció con el régimen basal.

Estudio GS-US-264-0111: La eficacia, la seguridad y la farmacocinética de cambiar desde un CDF de EFV/FTC/TDF a un CDF de FTC/RPV/TDF se evaluaron en un estudio abierto realizado en adultos infectados por el VIH-1 suprimidos virológicamente. Los pacientes fueron cambiados sin un periodo de reposo farmacológico. Entre los 49 pacientes que recibieron al menos una dosis de FTC/RPV/TDF, el 100 % de los pacientes permaneció suprimido (ARN del VIH-1 < 50 copias/mL) en la semana 12 y la semana 24. En la semana 48, el 94 % (46/49) de los pacientes permaneció suprimido, y un 4 % (2/49) se consideraron fracasos virológicos (ARN del VIH-1 \geq 50 copias/mL), y 1 paciente (2 %) no tenía datos en la ventana de la semana 48 debido a una violación del protocolo, siendo el último dato de ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/mL.

Pacientes adultos infectados por el VIH-1 con insuficiencia renal leve o moderada

En el estudio GS-US-292-0112, se evaluaron la eficacia y la seguridad del comprimido de E/C/F/TAF FDC en un estudio clínico abierto de 242 pacientes infectados por el VIH-1 suprimidos virológicamente con insuficiencia renal leve o moderada (TFGecc: 30-69 mL/min).

La media de la edad fue de 58 años (intervalo 24-82), con 63 pacientes (26 %) \geq 65 años. El 79 % eran hombres, el 63% blancos, el 18 % negros y el 14% asiáticos. Treinta y cinco por ciento de los pacientes estaban en una pauta de tratamiento que no contenía tenofovir disoproxil fumarato. La mediana de la TFGecc basal fue 56 mL/min, y un 33 % de los pacientes tenía una TFGecc de 30 a 49 mL/min. La media de la cuenta basal de células CD4+ era de 664 células/mm³ (intervalo 126-1.813).

En la semana 48, el 92 % (222/242 pacientes) mantenía un ARN del VIH-1 < 50 copias/mL después de cambiar a un comprimido CDF de E/C/F/TAF. Tres pacientes tuvieron un fracaso virológico en la semana 48.

Cambios en las mediciones de la densidad mineral ósea

En los estudios realizados con pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previo, E/C/F/TAF se asoció con reducciones más bajas de la densidad mineral ósea (DMO; medida mediante análisis DEXA de la cadera y la columna lumbar) en comparación con E/C/F/TDF después de 96 semanas de tratamiento. Se observaron ligeras mejorías en la DMO, 48 semanas después de cambiar a E/C/F/TAF en comparación con el mantenimiento de la pauta que contiene tenofovir disoproxil fumarato.

Cambios en las mediciones de la función renal

En los estudios realizados con pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previo, E/C/F/TAF se asoció con un menor impacto sobre los parámetros de seguridad renal (medidos por la TFGecc, el cociente proteína/creatinina en orina y el cociente

albúmina/creatinina en orina) en comparación con E/C/F/TDF después de 96 semanas de tratamiento (ver también sección 7.1).

Población pediátrica

Pauta con emtricitabina+tenofovir alafenamida

En el estudio GS-US-292-0106, se evaluó la eficacia, la seguridad y farmacocinética del comprimido de E/C/F/TAF FDC en un estudio abierto de 50 adolescentes infectados por el VIH-1, sin tratamiento anterior. Los pacientes tenían una media de edad de 15 años (intervalo 12-17), el 56 % eran mujeres, el 12 % asiáticos y el 88 % negros. Al inicio, la mediana del ARN del VIH-1 plasmático fue de 4,7 log₁₀ copias/mL, la mediana de la cuenta de células CD4+ fue de 456 células/mm³ (intervalo de 95 a 1.110) y la mediana de CD4+% fue del 23 % (intervalo 7-45). En conjunto, el 22 % tenía un ARN del VIH-1 plasmático basal > 100.000 copias/mL.

A las 48 semanas, el 92 % (46/50) alcanzaron un ARN del VIH-1 < 50 copias/mL, de forma similar a las tasas de respuesta en los estudios con adultos infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento previo. No se detectaron resistencias emergentes a E/C/F/TAF hasta la semana 48.

Regímenes terapéuticos que contiene rilpivirina

La farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de 25 mg de rilpivirina una vez al día, en combinación con una PA seleccionada por el investigador que contiene dos ITRAN, se evaluaron en el estudio TMC278-C213, un estudio abierto de un solo grupo en fase II en pacientes pediátricos infectados por VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento antiretroviral, de 12 a < 18 años de edad y con un peso mínimo de 32 kg. La mediana de la duración de la exposición de los pacientes fue de 63,5 semanas.

Los 36 pacientes tenían una mediana de edad de 14,5 años y el 55,6 % eran mujeres, el 88,9 % negros y el 11,1 % asiáticos. La mediana del ARN del VIH-1 plasmático basal fue de 4,8 log₁₀ copias/mL y la mediana de la cuenta basal de células CD4+ fue de 414 células/mm³. La proporción de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/mL en la semana 48 (TLOVR) fue 72,2 % (26/36). La combinación de ITRAN utilizada con mayor frecuencia junto con rilpivirina fue FTC/TDF (24 sujetos [66,7 %]).

La proporción de pacientes con respuesta fue mayor en los sujetos con una carga viral basal ≤ 100.000 copias/mL (78,6 %, 22/28) en comparación con aquellos con una carga viral basal > 100.000 copias/mL (50,0 %, 4/8). La proporción de fracasos virológicos fue de 22,2 % (8/36).

9. REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

No se dispone de datos de estudios clínicos de ODEFSEY en pacientes infectados por el VIH-1. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los estudios clínicos de pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que tomaron

emtricitabina+tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir+cobicistat fueron náuseas (10 %), diarrea (7 %) y cefalea (6 %).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los estudios clínicos de pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que tomaron rilpivirina clorhidrato en combinación con emtricitabina+tenofovir disoproxil fumarato fueron náuseas (9 %), mareos (8 %), sueños anormales (8 %), cefalea (6 %), diarrea (5 %) e insomnio (5 %).

Tabla resumen de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se ha basado en los datos de la seguridad de todos de estudios de fase II y III en los que 2.396 pacientes recibieron emtricitabina+tenofovir alafenamida administrado con elvitegravir+cobicistat como un comprimido de combinación de dosis fija, datos obtenidos de 686 pacientes en los estudios controlados TMC278-C209 y TMC278-C215 en el tratamiento antirretroviral de adultos infectados por VIH-1 que no habían recibido tratamiento anterior, que recibieron 25 mg de rilpivirina una vez al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, y en la experiencia posterior a la comercialización con emtricitabina/rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato.

Las reacciones adversas de la Tabla 5 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y la mayor frecuencia observada. Las frecuencias se definen como sigue: 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 5: Tabla de reacciones adversas

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes:	Disminución de la cuenta de leucocitos ¹ , disminución de la hemoglobina ¹ , disminución de la cuenta de plaquetas ¹
Poco frecuentes:	anemia ²
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes:	síndrome de reconstitución inmune ¹
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Muy frecuentes:	aumento del colesterol total (en ayuno) ¹ , aumento del colesterol LDL (en ayuno) ¹
Frecuentes:	disminución del apetito ¹ , aumento de triglicéridos (en ayuno) ¹
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Muy frecuentes:	insomnio ¹
Frecuentes:	depresión ¹ , sueños anormales ^{1, 3} , trastornos del sueño ¹ , humor deprimido ¹
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes:	cefalea ^{1, 3} , mareo ^{1, 3}
Frecuentes:	somnolencia ¹
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	

Frecuencia	Reacción adversa
Muy frecuentes:	náuseas ^{1, 3} , aumento de la amilasa pancreática ¹
Frecuentes:	dolor abdominal ^{1, 3} , vómitos ^{1, 3} , aumento de la lipasa ¹ , malestar abdominal ¹ , sequedad de boca ¹ , flatulencia ³ , diarrea ³
Poco frecuentes:	dispepsia ³
<i>Trastornos hepato biliares</i>	
Muy frecuentes:	aumento de transaminasas (AST y/o ALT) ¹
Frecuentes:	aumento de la bilirrubina ¹
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	erupción cutánea ^{1, 3}
Poco frecuentes:	reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos ^{4, 5} , angioedema ^{2, 6} , prurito ³
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuentes:	artralgia ³
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga ^{1, 2}

¹ Reacciones adversas identificadas a partir de estudios clínicos con rilpivirina.

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase 3 de emtricitabina+tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir+cobicistat, pero fue identificada en estudios clínicos o en la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Reacciones adversas identificadas a partir de estudios clínicos con emtricitabina+tenofovir alafenamida.

⁴ Reacción adversa identificada mediante la vigilancia poscomercialización para emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.

⁵ Esta reacción adversa no se observó en estudios clínicos controlados aleatorizados de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato, por lo tanto, la categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato o a todos sus componentes en estudios clínicos controlados aleatorizados (n = 1261). Ver *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*.

⁶ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para emtricitabina, pero no se observó en los estudios clínicos aleatorizados controlados, en adultos, o estudios clínicos de VIH pediátricos de emtricitabina. La categoría de frecuencia de poco frecuentes se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estos estudios clínicos (n = 1.563).

Resultados anómalos de laboratorio

Cambios en la creatinina sérica en pautas que contienen rilpivirina

Los datos combinados de los estudios clínicos de fase III TMC278-C209 y TMC278-C215 en pacientes que no habían recibido tratamiento previo también demuestran que la creatinina sérica aumentó y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) disminuyó durante 96 semanas de tratamiento con rilpivirina. La mayor parte de este aumento de la creatinina y la disminución de la TFGe se produjo durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. A lo largo de 96 semanas de tratamiento con

rilpivirina se observaron unos cambios medios de 0,1 mg/dL (intervalo: -0,3 mg/dL a 0,6 mg/dL) para la creatinina y -13,3 mL/min/1,73 m² (intervalo: -63,7 mL/min/1,73 m² a 40,1 mL/min/1,73 m²) para la TFGe. En los pacientes que entraron en los estudios con insuficiencia renal leve o moderada, el aumento de la creatinina sérica observado fue similar a lo observado en pacientes con función renal normal. Estos aumentos no reflejan un cambio en la tasa real de filtración glomerular (TFG).

Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos en pautas que contienen emtricitabina+tenofovir alafenamida

En estudios clínicos en pacientes que no habían recibido tratamiento previo, se observaron aumentos con respecto al valor basal en ambos grupos de tratamiento para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 96. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en los pacientes que recibieron emtricitabina+tenofovir alafenamida en comparación con los pacientes que recibieron emtricitabina+tenofovir disoproxil fumarato, a ambos se les administró elvitegravir+cobicistat como un comprimido de combinación de dosis fija ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en la semana 96 en el cociente colesterol total/colesterol HDL fue de 0,1 (-0,3; 0,7) en pacientes que recibieron emtricitabina+tenofovir alafenamida y de 0,0 (-0,4; 0,5) en pacientes que recibieron emtricitabina+tenofovir disoproxil fumarato ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

Cambios en las pruebas de laboratorio en pautas que contienen rilpivirina

A las 96 semanas, en los estudios clínicos de fase III C209 y C215 combinados de pacientes que no habían recibido tratamiento previo, en el grupo de rilpivirina+emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato la media del cambio con respecto al valor basal en el colesterol total (en ayunas) fue de 2 mg/dL, en el colesterol HDL (en ayunas) 4 mg/dL, en el colesterol LDL (en ayunas) -1 mg/dL y en los triglicéridos (en ayunas) -14 mg/dL. En el grupo de efavirenz+emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato la media del cambio con respecto al valor basal en el colesterol total (en ayunas) fue de 26 mg/dL, en el colesterol HDL (en ayunas) 11 mg/dL, en el colesterol LDL (en ayunas) 14 mg/dL y en los triglicéridos (en ayunas) 6 mg/dL. La implicancia clínica de estos hallazgos no ha sido demostrada.

Cortisol

En los estudios clínicos de fase III TMC278-C209 y TMC278-C215 combinados de pacientes que no habían recibido tratamiento previo, en la semana 96, hubo una media del cambio global con respecto al valor basal de cortisol de -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/L en el grupo de rilpivirina y de -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/L en el grupo de efavirenz. En la semana 96, el cambio medio con respecto al valor basal en la concentración de cortisol estimulado por ACTH fue menor en el grupo de rilpivirina (+18,4 ± 8,36 nmol/L) que en

el grupo de efavirenz (+54,1 ± 7,24 nmol/L). Los valores medios para el grupo de rilpivirina tanto para el cortisol basal como el estimulado por ACTH en la semana 96, se mantuvieron dentro del intervalo normal. Estos cambios en los parámetros de seguridad suprarrenal no fueron clínicamente relevantes. No hubo signos ni síntomas clínicos que sugirieran insuficiencia suprarrenal o disfunción gonadal en adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 7.1).

Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves); 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 7.1).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 7.1).

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos durante la experiencia poscomercialización de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato, incluyendo erupciones acompañadas por fiebre, ampollas, conjuntivitis, angioedema, elevaciones en las pruebas de la función hepática y/o eosinofilia.

Población pediátrica

La seguridad de emtricitabina+tenofovir alafenamida fue evaluada durante 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106) en el que 50 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina+tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir+cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. En este estudio, el perfil de seguridad en pacientes adolescentes fue similar al de los adultos (ver sección 8).

La evaluación de la seguridad de rilpivirina se basó en los datos a 48 semanas, de un estudio abierto de un solo grupo (TMC278-C213) en 36 pacientes pediátricos de 12 a < 18 años y con un peso mínimo de 32 kg. Ningún paciente interrumpió la toma de rilpivirina debido a reacciones adversas. No se identificaron nuevas reacciones

adversas en comparación a las observadas en adultos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 ó 2. Las reacciones adversas (todos los grados) muy frecuentes fueron cefalea, depresión, somnolencia y náuseas. No se informó de ningún resultado anómalo de laboratorio de grado 3-4 para AST/ALT o reacciones adversas de grado 3-4 de aumento de transaminasas (ver sección 8).

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de emtricitabina+tenofovir alafenamida fue evaluada durante 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112) en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que, o bien nunca habían recibido tratamiento (n = 6), o bien eran pacientes suprimidos virológicamente (n = 242), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [TFGe_{CG}]: 30-69 mL/min). Los pacientes recibieron emtricitabina+tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir+cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal (ver sección 8).

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

La seguridad de emtricitabina+tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija fue evaluada en aproximadamente 70 pacientes coinfectados por VIH/VHB actualmente en tratamiento del VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249). Según esta experiencia limitada, el perfil de seguridad de ODEFSEY en pacientes coinfectados por VIH/VHB parece ser similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

En pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B o C que recibieron rilpivirina, la incidencia de elevación de enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes que recibieron rilpivirina y que no estaban coinfectados. La exposición farmacocinética de rilpivirina en pacientes coinfectados fue comparable a la de pacientes sin coinfección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com., o telefónicamente al 0800 220 2273.

10. SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 9), y administrar el tratamiento de apoyo si fuera necesario, incluyendo la

observación de la situación clínica del paciente y la monitorización de las constantes vitales y ECG (intervalo QT).

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con ODEFSEY. Hasta el 30 % de la dosis de emtricitabina puede eliminarse por hemodiálisis. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal. Puesto que rilpivirina presenta una elevada unión a proteínas, no es probable que la diálisis dé como resultado una eliminación significativa del principio activo.

La administración de carbón activado puede también utilizarse para ayudar a eliminar la rilpivirina clorhidrato que aún no se ha absorbido.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de Intoxicaciones”.

11. PRESENTACIÓN

ODEFSEY se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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

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.

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

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

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Elaborado en: Patheon Inc, Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá y/o Rottendorf Pharma GmbH, Ostenfelder Str. 51-61, Ennigerloh, Alemania.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última revisión: __/__/__

AR-OCT16-EU-JUN16 (v1.0)



anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia



anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973



anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

42

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

ODEFSEY™

EMTRICITABINA 200 mg - RILPIVIRINA 25 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO - 28,04 mg (equivalente a 25 mg de TENOFOVIR ALAFENAMIDA)

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Emtricitabina.....200 mg
Rilpivirina.....25 mg
(27,5 mg de Clorhidrato de Rilpivirina equivalente a 25 mg de Rilpivirina)
Tenofovir alafenamida fumarato.....28,04 mg
(equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida)

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Polisorbato 20, Povidona, Macrogol*, Alcohol polivinílico*, Talco*, Dióxido de titanio*, Óxido de hierro negro*.....c.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II Gris 85F17636.

POSOLOGÍA: según prescripción médica.

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

LOTE N°

VENCIMIENTO:

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Elaborado en: Patheon Inc, Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá y/o Rottendorf Pharma GmbH, Ostenfelder Str. 51-61, Ennigerloh, Alemania.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Sa

Certificado N°

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973



Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia



RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

ODEFSEY™

EMTRICITABINA 200 mg - RILPIVIRINA 25 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO - 28,04 mg (equivalente a 25 mg de TENOFOVIR ALAFENAMIDA)

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Emtricitabina.....200 mg
Rilpivirina.....25 mg
(27,5 mg de Clorhidrato de Rilpivirina equivalente a 25 mg de Rilpivirina)
Tenofovir alafenamida fumarato.....28,04 mg
(equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida)

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Polisorbato 20, Povidona, Macrogol*, Alcohol polivinílico*, Talco*, Dióxido de titanio*, Óxido de hierro negro*.....c.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II Gris 85F17636.

POSOLÓGIA: según prescripción médica.

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

LOTE N°

VENCIMIENTO:

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Elaborado en: Patheon Inc, Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá y/o Rottendorf Pharma GmbH, Ostenfelder Str. 51-61, Ennigerloh, Alemania.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

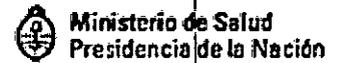
Certificado N°

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat



20 de abril de 2017

DISPOSICIÓN N° 3733

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

CERTIFICADO N° 58353

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000358-16-5

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

EMTRICITABINA 200 mg - RILPIVIRINA 25 mg COMO RILPIVIRINA 27,5 mg - TENOFOVIR
ALAFENAMIDA 25 mg COMO TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO 28,04 mg - COMPRIMIDO
RECUBIERTO

646239



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 19 DE ABRIL DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 3733

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

CERTIFICADO N° 58353

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: GILEAD SCIENCES, INC.

Representante en el país: GADOR S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6073

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ODEFSEY

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

Concentración: 200 mg - 25 mg - 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

EMTRICITABINA 200 mg - RILPIVIRINA 25 mg COMO RILPIVIRINA 27,5 mg -
TENOFOSFIR ALAFENAMIDA 25 mg COMO TENOFOSFIR ALAFENAMIDA FUMARATO 28,04 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 189,8 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 148,69 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 3,25 mg NÚCLEO 1
POLISORBATO 20 0,35 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 44,1 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 8,25 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 7,8 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 4,68 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 3,94 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,89 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,2 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: UN FRASCO CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AR19

Acción terapéutica: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

infecciones por VIH y combinaciones

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ODEFSEYTM está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH 1) sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITRNN), tenofovir o emtricitabina y con una carga viral de ARN del VIH 1 = 100.000 copias/mL

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON INC.	2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA, ONTARIO.		CANADA (CANADA)
ROTTENDORF PHARMA GMBH	OSTENFELDER STR.51-61	ENNIGERLOH	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON INC.	2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA, ONTARIO.		CANADA (CANADA)
ROTTENDORF PHARMA GMBH	OSTENFELDER STR. 51-61	ENNIGERLOH	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

d) Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	1256-16	DARWIN 429	- CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: CANADÁ (CANADÁ) - ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: CANADÁ (CANADÁ) - ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA) - CANADÁ (CANADÁ) - IRLANDA (IRLANDA)

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000358-16-5



CHIALE Carlos Alberto
 CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA