



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

## **DISPOSICIÓN N° 10510**

BUENOS AIRES, **04 DE DICIEMBRE DE 2015.-**  
BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000087-15-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

### **CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones GADOR SA 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. 4º de dicho Decreto).

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

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación,



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*  
**DISPOSICIÓN N° 10510**

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\_VERSION02.PDF / 0 - 24/06/2015 15:26:33 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-1372-15-3.

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 1886/14.

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



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"  
**DISPOSICIÓN N° 10510**

Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial COMPLERA y nombre/s genérico/s EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO - RILPIVIRINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por GADOR SA , 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\_VERSION04.PDF / 0 - 31/07/2015 09:25:21,

PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 31/07/2015 09:25:21, PROYECTO

DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 02/03/2015 09:12:43,

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 31/07/2015 09:25:21.

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.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*

## **DISPOSICIÓN N° 10510**

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

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

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

ARTICULO 8°: 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°: 1-0047-2001-000087-15-5



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **COMPLERA®**

**EMTRICITABINA 200 mg, RILPIVIRINA 25 mg, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

**Lea este folleto atentamente antes de iniciar su tratamiento con esta medicina.**

- Guarde este folleto. Podría tener que leerlo nuevamente.
- Si tiene preguntas adicionales, **CONSULTE A SU MÉDICO.**
- Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve grave, o si nota cualquier efecto secundario que no aparece en este folleto, informe a su médico.

**Importante: Consulte a su médico o farmacéutico acerca de los medicamentos que no deben utilizarse junto con COMPLERA.** Para obtener más información, vea la sección "¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar COMPLERA?".

Lea esta Información para el paciente antes de comenzar a tomar COMPLERA y cada vez que se lo vuelvan a recetar. Podría haber información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con su médico acerca de su afección médica o su tratamiento.

### **¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de COMPLERA?**

**COMPLERA puede provocar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:**

**1. Acumulación de ácido en la sangre (acidosis láctica).** Puede producirse acidosis láctica en algunas personas que toman COMPLERA o medicamentos similares (análogos de nucleósidos). La **acidosis láctica** constituye una emergencia médica grave que puede provocar la muerte.

La identificación temprana de la acidosis láctica puede resultar difícil, dado que los síntomas pueden parecer síntomas de otros problemas de salud. **Llame a su médico de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes síntomas, que podrían ser signos de acidosis láctica:**

- Sensación de mucha debilidad o cansancio.
- Dolor muscular inusual (anormal).
- Dificultad para respirar.
- Dolor de estómago con:
  - náuseas (malestar estomacal),

- vómitos.
- Sensación de frío, especialmente en los brazos y las piernas.
- Mareos o aturdimiento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

**2. Problemas hepáticos graves.** Pueden presentarse problemas hepáticos graves en personas que utilizan COMPLERA o medicamentos similares. En algunos casos, estos problemas hepáticos pueden ocasionar la muerte. El hígado puede aumentar de tamaño (hepatomegalia), y es posible que se forme grasa en el hígado (esteatosis) por tomar COMPLERA.

**Llame de inmediato a su médico si presenta cualquiera de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:**

- La piel o la parte blanca de los ojos se pone amarilla (ictericia).
- Orina oscura "del color del té".
- Heces (deposiciones) de color claro.
- Pérdida del apetito durante varios días o más.
- Náuseas.
- Dolor de estómago.

**Es posible que sea más propenso a tener acidosis láctica o problemas hepáticos graves si es mujer, si tiene mucho sobrepeso (obesidad), o si ha estado tomando COMPLERA o algún medicamento similar conteniendo análogos de nucleósidos durante un tiempo prolongado.**

**3. Empeoramiento de la infección por hepatitis B.** Si además tiene una infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y deja de tomar COMPLERA, su infección por el VHB puede empeorar (rebrotar). Un "rebrote" es la reaparición repentina de la infección por el VHB que regresa con mayor agresividad que antes. COMPLERA no está aprobado para el tratamiento del VHB, por lo que debe hablar con su médico acerca del tratamiento contra el VHB.

- No deje que se le agote COMPLERA. Repita la receta o hable con su médico antes de que se le agoten por completo los comprimidos de COMPLERA.
- No interrumpa el uso de COMPLERA sin antes hablar con su médico.
- Si deja de tomar COMPLERA, su médico tendrá que examinar su estado de salud con frecuencia y le realizará análisis de sangre de forma periódica para verificar el estado de su infección por el VHB. Informe a su médico sobre cualquier síntoma nuevo o inusual que presente después de interrumpir el uso de COMPLERA.

## ¿Qué es COMPLERA?

COMPLERA es un medicamento de venta con receta para el VIH (virus de inmunodeficiencia humana). El VIH es el virus que causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

COMPLERA se emplea para tratar la infección por VIH-1 en:

- adultos que **nunca** antes habían tomado medicamentos contra el VIH y que tienen una cantidad de VIH en su sangre (lo que se llama la "carga viral") no superior a 100.000 copias/ml antes de comenzar a tomar COMPLERA,
- y
- ciertos adultos con una carga viral inferior a 50 copias/ml cuando comienzan a tomar COMPLERA, para sustituir sus medicamentos actuales contra el VIH.

Su médico determinará su carga viral

COMPLERA contiene 3 medicamentos (rilpivirina, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato) combinados en un comprimido. Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato son inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI) del VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana). Rilpivirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (INNTI) del VIH-1.

No se sabe si COMPLERA es seguro y eficaz en niños menores de 18 años.

### COMPLERA puede ayudar a:

- Reducir la cantidad de VIH presente en la sangre.
- Aumentar la cantidad de glóbulos blancos denominados linfocitos (T) CD4+ en su sangre que ayudan a combatir otras infecciones.

La reducción de la cantidad de VIH y el aumento de los linfocitos (T) CD4+ en su sangre pueden ayudar a mejorar el sistema inmunitario. Esto podría reducir el riesgo de muerte o de adquirir infecciones que pueden aparecer cuando el sistema inmunitario se debilita (infecciones oportunistas).

### COMPLERA no cura las infecciones por el VIH ni el SIDA.

Debe permanecer en continuo tratamiento contra el VIH para controlar la infección causada por este virus y disminuir las enfermedades relacionadas con el VIH.

Debe evitar hacer cosas que puedan pasar la infección por VIH-1 a otros.

- No comparta ni reutilice agujas u otros equipos de inyección.
- No comparta objetos personales que puedan tener sangre u otros líquidos corporales, como cepillos de dientes y cuchillas de afeitarse.
- No mantenga ningún tipo de relación sexual sin protección. Siempre tome los mayores recaudos de seguridad al tener relaciones sexuales, usando un preservativo de látex o poliuretano para reducir la probabilidad del contacto sexual

con cualquier líquido corporal, como el semen, las secreciones vaginales o la sangre.

Consulte a su médico si tiene alguna pregunta acerca de cómo prevenir la transmisión del VIH a otras personas.

### ¿Quiénes no deben tomar COMPLERA?

No tome COMPLERA si:

- **está tomando alguno de los siguientes medicamentos:**
- medicamentos antiepilépticos:
  - carbamazepina
  - oxcarbazepina
  - fenobarbital
  - fenitoína
- medicamentos contra la tuberculosis:
  - rifampicina
  - rifapentina
- medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) para ciertos problemas estomacales o intestinales:
  - dexlansoprazol
  - esomeprazol
  - lansoprazol
  - omeprazol
  - pantoprazol sódico
  - rabeprazol
- más de 1 dosis del medicamento esteroideo dexametasona o fosfato sódico de dexametasona
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

### ¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar COMPLERA?

Antes de tomar COMPLERA, informe a su médico si usted:

- Tiene problemas hepáticos, incluida la infección por el virus de la hepatitis B o C.
- Tiene problemas renales.

- Alguna vez ha tenido un problema de salud mental.
- Tiene problemas óseos.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si COMPLERA puede dañar a un bebé en gestación.

**Registro de embarazos.** Existe un registro de embarazos para las mujeres que toman medicamentos antirretrovirales durante el embarazo. El propósito de este registro es recopilar información sobre su salud y la de su bebé. Hable con su médico sobre cómo participar en este registro.

- Está amamantando o planea amamantar. No debe amamantar si tiene VIH debido al riesgo de transmitir el VIH al niño. No amamante si está tomando COMPLERA. Al menos dos de los medicamentos que contiene COMPLERA pueden pasar a su hijo a través de la leche materna. No sabemos si esto podría dañar a su bebé. Hable con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé.

**Hable con su médico acerca de todos los medicamentos que usa,** incluidos medicamentos, vitaminas y suplementos a base de hierbas, tanto de venta con receta como de venta libre.

**COMPLERA puede afectar la manera en que actúan otros medicamentos, y los otros medicamentos pueden afectar la manera en que actúa COMPLERA, lo que puede ocasionar efectos secundarios graves.** Si utiliza determinados medicamentos con COMPLERA, la cantidad de COMPLERA presente en el cuerpo puede ser demasiado baja y es posible que no ayude a controlar su infección por el VIH. El virus del VIH presente en el cuerpo podría volverse resistente a COMPLERA o a otros medicamentos similares para el VIH.

- COMPLERA proporciona un tratamiento completo para la infección por el VIH. No utilice otros medicamentos contra el VIH junto con COMPLERA.

**Si toma COMPLERA, no debe tomar:**

- Otros medicamentos que contienen tenofovir.
- Otros medicamentos que contienen emtricitabina o lamivudina o rilpivirina, a menos que se lo recomiende su médico y esté tomando rifabutina.
- Adefovir.

**Especialmente informe a su médico si toma:**

- Rifabutina, un medicamento para tratar algunas infecciones bacterianas. Hable con su médico o farmacéutico sobre la cantidad correcta de rilpivirina que debe tomar.
- Un antiácido que contiene aluminio, hidróxido de magnesio o carbonato de calcio. Si toma un antiácido durante el tratamiento con COMPLERA, tome el antiácido al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de haber tomado COMPLERA.
- Un medicamento para bloquear la acidez de su estómago, incluidos cimetidina, famotidina, nizatidina o clorhidrato de ranitidina. Si toma uno de estos medicamentos durante el tratamiento con COMPLERA, tome el bloqueador de la

acidez al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de haber tomado COMPLERA.

- Cualquiera de estos medicamentos (si se toman por la boca o en inyección):
  - claritromicina
  - eritromicina
  - fluconazol
  - itraconazol
  - ketoconazol
  - metadona
  - posaconazol
  - telitromicina
  - voriconazol
- Ciertos medicamentos que pueden afectar al funcionamiento de los riñones, incluidos aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir y valganciclovir.

**Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro de si su medicamento es alguno de los que están incluidos en la lista anterior.**

**Debe conocer los medicamentos que toma. Haga una lista de sus medicamentos y muéstrela a su médico y su farmacéutico cuando le receten un medicamento nuevo.** Su médico y su farmacéutico pueden informarle si puede utilizar estos medicamentos junto con COMPLERA. No comience a utilizar ningún medicamento nuevo mientras tome COMPLERA sin antes hablar con su médico o farmacéutico. Puede solicitar a su médico o farmacéutico una lista de los medicamentos que pueden interactuar con COMPLERA.

#### **¿Cómo debo tomar COMPLERA?**

- **Permanezca bajo la atención de su médico durante el tratamiento con COMPLERA.**
- **Tome COMPLERA exactamente como se lo indique su médico.**
- **COMPLERA se debe tomar siempre con alimentos.** Es importante que tome COMPLERA con alimentos para ayudar a que el cuerpo reciba la cantidad adecuada de medicamento. Las bebidas proteicas no reemplazan los alimentos. Si su médico decide suspender COMPLERA y le cambia a nuevos medicamentos para tratar el VIH que incluyen comprimidos de rilpivirina, los comprimidos de rilpivirina solo se deben tomar con una comida.
- **No cambie la dosis ni interrumpa el uso de COMPLERA sin antes hablar con su médico.** Consulte a su médico de forma regular mientras tome COMPLERA.

- Si omite una dosis de COMPLERA dentro de las 12 horas del momento en que generalmente la toma, tome esta dosis de COMPLERA **con alimentos** lo antes posible. Luego, tome la siguiente dosis de COMPLERA en el horario habitual programado. Si omite una dosis de COMPLERA y han pasado más de 12 horas desde el momento en que generalmente la toma, espere, y luego tome la siguiente dosis de COMPLERA en el horario habitual programado.
- No tome una cantidad mayor que la dosis que le recetaron para compensar una dosis omitida.
- Cuando se le comience a agotar el suministro de COMPLERA, obtenga más de su médico o de la farmacia. Es muy importante que no se le agoten los comprimidos de COMPLERA. La cantidad de virus presente en la sangre puede aumentar si se interrumpe el medicamento, aunque sea durante un período breve.
- Si toma una dosis excesiva de COMPLERA, debe 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 Toxicología.**

#### **¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de COMPLERA?**

**COMPLERA puede ocasionar efectos secundarios graves:**

- Vea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de COMPLERA?”.
- **Erupción cutánea y reacciones alérgicas severas.** La erupción cutánea es un efecto secundario común de COMPLERA. En ocasiones las erupciones pueden ser serias. Comuníquese inmediatamente con su médico si usted presenta una erupción. En algunos casos, las erupciones y las reacciones alérgicas pueden requerir tratamiento hospitalario.

Si usted desarrolla una erupción asociada con alguno de los siguientes síntomas, deje de tomar COMPLERA y comuníquese con su médico u obtenga asistencia médica en forma inmediata:

- Reacciones alérgicas severas que provocan hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, lo que puede provocar dificultad para tragar o respirar.
- Llagas en la boca o ampollas en el cuerpo.
- Inflamación de los ojos (conjuntivitis).
- Fiebre, orina oscura o dolor en el lado derecho del área estomacal (dolor abdominal).

- Pueden aparecer **problemas renales nuevos o pueden empeorar los problemas renales existentes**, tales como la insuficiencia renal, en algunas personas que toman COMPLERA. Su médico debe realizar análisis de sangre para comprobar el estado de sus riñones antes de comenzar el tratamiento con COMPLERA. Si ha tenido problemas renales en el pasado o necesita tomar otro medicamento que puede causar problemas renales, es posible que su médico necesite realizarle análisis de sangre para verificar el estado de los riñones durante el tratamiento con COMPLERA.
- **Depresión o cambios en el estado de ánimo. Informe a su médico de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes síntomas:**
  - Sensación de tristeza o desesperanza.
  - Sensación de ansiedad o inquietud.
  - Pensamientos de autoinfligirse daños (suicidio) o ha intentado hacerse daño.
- **Cambios en las enzimas hepáticas.** Las personas con antecedentes de infección por el virus de la hepatitis B o C, o con ciertos cambios en las enzimas hepáticas pueden correr un mayor riesgo de desarrollar problemas hepáticos nuevos o de empeoramiento de los mismos durante el tratamiento con COMPLERA. Los problemas hepáticos también pueden aparecer en personas sin antecedentes de enfermedad hepática. Es posible que su médico necesite realizarle análisis para comprobar sus enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento con COMPLERA.
- Pueden presentarse **problemas óseos** en algunas personas que toman COMPLERA. Los problemas óseos incluyen dolor óseo y ablandamiento o adelgazamiento de los huesos (lo que podría causar fracturas). Es posible que su médico necesite realizarle pruebas adicionales para verificar el estado de los huesos.
- Pueden producirse **cambios en la grasa corporal** en las personas que utilizan un medicamento contra el VIH. Estos cambios pueden consistir en una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("joroba de búfalo"), los senos y alrededor de la parte principal del cuerpo (el tronco). También puede producirse pérdida de grasa en las piernas, los brazos y la cara. No se conocen la causa ni el efecto a largo plazo de estos trastornos en la salud.
- Cuando comienza a tomar medicamentos contra el VIH, pueden producirse **cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria)**. Es posible que su sistema inmunitario se fortalezca y comience a combatir infecciones que han permanecido ocultas en el cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su médico si comienza a tener síntomas nuevos después de comenzar a tomar el medicamento contra el VIH.

Los efectos secundarios más frecuentes de COMPLERA incluyen:

- dificultad para dormir (insomnio)
- sueños anormales
- dolor de cabeza

- mareos
- diarrea
- náuseas
- erupción cutánea
- cansancio
- depresión

Otros efectos secundarios frecuentes incluyen:

- vómitos
- dolor o molestias estomacales
- alteración del color de la piel (pequeñas manchas o pecas)
- dolor

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le provoque molestias o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de COMPLERA. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento profesional acerca de los efectos secundarios.

#### **Comunicación de efectos no deseados**

***Si usted experimenta un efecto no deseado, consulte a su médico, aún si ese efecto no se encuentre listado en este prospecto. También puede contactarse con el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, teléfono +54 (11) 4858-9000 o [farmacovigilancia@gador.com.ar](mailto:farmacovigilancia@gador.com.ar).***

*“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT*

*responde 0800-333-1234”*

Mediante la comunicación de efectos no deseados, usted puede contribuir a conocer más acerca seguridad de este medicamento.

### Conservación de COMPLERA

- COMPLERA debe conservarse hasta 25°C (eventualmente entre 15°C y 30°C).
- Conserve COMPLERA en su envase original y mantenga el envase bien cerrado.
- No use COMPLERA si le falta el sello que cubre la abertura del frasco o si el sello está dañado.

**Mantenga COMPLERA y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### Información general sobre COMPLERA:

En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines distintos de los indicados en un prospecto de información para el paciente. No use COMPLERA para una afección para la cual no se haya recetado. No administre COMPLERA a otras personas, aun cuando tengan los mismos síntomas que usted; podría ser perjudicial para ellos.

Este prospecto resume la información más importante sobre COMPLERA. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar a su médico o farmacéutico que le proporcionen la información sobre COMPLERA escrita para profesionales de la salud. **¿Cuáles son los ingredientes de COMPLERA?**

**Principios activos:** emtricitabina, clorhidrato de rilpivirina y tenofovir disoproxil fumarato.

**Ingredientes inactivos:** almidón pregelatinizado, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, povidona, polisorbato 20. El recubrimiento pelicular de los comprimidos (Opadry II púrpura 33G100000) contiene polietilenglicol, hipromelosa, lactosa monohidrato, triacetina, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, laca de aluminio FD&C N° 2 azul y laca de aluminio FD&C N° 6 amarilla.

COMPLERA, EMTRIVA, TRUVADA y VIREAD son marcas comerciales de Gilead Sciences, Inc., o de sus compañías relacionadas. Todas las demás marcas comerciales a las que se hace referencia en este documento pertenecen a sus respectivos propietarios.

© Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR/UR-JUL15-US-MAY15

Elaborado en Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canada y Foster City, EE.UU.

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

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Es una Unidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Código de Registro N°

Fecha de última revisión: / /

ABENIACAR Adelmo Federico  
Apoderado  
Gador S.A.  
30.50098718.5

GRECO Olga Noemi  
Directora Técnica  
Gador S.A.  
30-50098718-5

Gilead Sciences Inc.  
Olga N. Greco Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

### COMPLERA®

EMTRICITABINA 200 mg, RILPIVIRINA 25 mg, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto de **COMPLERA®** contiene:

Emtricitabina	200 mg
Rilpivirina (equivalente a 27,5 mg de Rilpivirina CIH)	25 mg
Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de Tenofovir disoproxil)	300 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Povidona, Almidón pregelatinizado, Polisorbato 20, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II púrpura 33G100000	c.s.

### 1. ACCIÓN TERAPÉUTICA

COMPLERA es una combinación de dosis fijas de los fármacos antirretrovirales emtricitabina, rilpivirina y tenofovir disoproxil fumarato.

Código ATC: J05AR08

### 2. INDICACIONES

COMPLERA está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con ARN del VIH-1 menor o igual a 100.000 copias/ml al comienzo del tratamiento, y en ciertos pacientes adultos con supresión virológica definida como ARN del VIH-1 <50 copias/ml y con un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento para sustituir su régimen de tratamiento antirretroviral actual.

- Deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con COMPLERA en pacientes adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral:
- La cantidad de sujetos que presentaron fracaso virológico, definido como ARN del VIH-1  $\geq 50$  copias/ml, fue mayor en los sujetos tratados con rilpivirina que tenían un valor de ARN del VIH-1 superior a 100.000 copias/ml al comienzo del tratamiento, en comparación con los sujetos tratados con rilpivirina que tenían un valor de ARN del VIH-1 inferior o igual a 100.000 copias/ml.
- Independientemente del nivel de ARN del VIH-1 al comienzo del tratamiento, un mayor número de sujetos tratados con rilpivirina con un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> presentó fracaso virológico en comparación con los sujetos tratados con rilpivirina con un recuento de linfocitos CD4+ superior o igual a 200 células/mm<sup>3</sup>.



- La tasa de fracasos virológicos observados en los sujetos tratados con rilpivirina arrojó una tasa más alta de resistencia general al tratamiento y de resistencia cruzada a la clase de inhibidores no análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa en comparación con el efavirenz.
- La cantidad de sujetos que desarrollaron resistencia asociada con el tenofovir y la lamivudina/emtricitabina fue mayor en los sujetos tratados con rilpivirina que en los tratados con efavirenz.
- La eficacia de COMPLERA se estableció en pacientes con supresión virológica, definida como ARN del VIH-1 <50 copias/ml, con un régimen estable que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir. Se deben tener en cuenta los siguientes puntos al considerar la sustitución del régimen actual por COMPLERA en adultos con supresión virológica:
  - Los pacientes no deben tener antecedentes de fracaso virológico.
  - Los pacientes deben haber presentado una supresión estable durante al menos 6 meses antes de cambiar de tratamiento.
  - Los pacientes deben estar recibiendo actualmente su primer o segundo régimen antirretroviral antes de cambiar de tratamiento.
  - Los pacientes no deben tener en la actualidad ni tener antecedentes de resistencia a ninguno de los tres componentes de COMPLERA.
- Se recomienda un monitoreo adicional del ARN del VIH-1 y de la tolerabilidad del régimen después de sustituir el tratamiento a fin de evaluar cualquier posible fracaso o rebote virológico.

No se recomienda el uso de COMPLERA en pacientes menores de 18 años.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

#### 3.1 DESCRIPCIÓN

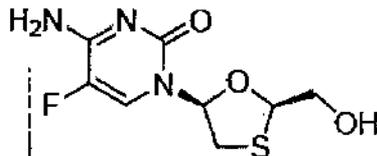
COMPLERA es un comprimido de dosis fijas combinadas de dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1 (INTI) (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) y un inhibidor no análogo de nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) (rilpivirina). La emtricitabina es un análogo de nucleósido sintético de la citidina. Tenofovir DF *in vivo* se convierte en tenofovir, un fosfonato nucleósido acíclico (nucleótido) análogo del 5'-monofosfato de adenosina.

Los comprimidos de COMPLERA se administran por vía oral.



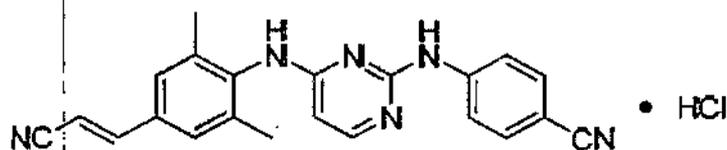
**Emtricitabina:** El nombre químico de la emtricitabina es 5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. La emtricitabina es el enantiómero (-) de un tioanálogo de la citidina, que se diferencia de otros análogos de la citidina por tener un flúor en la posición 5.

La fórmula molecular es  $C_8H_{10}FN_3O_3S$  y su peso molecular es 247,24. Tiene la siguiente fórmula estructural:



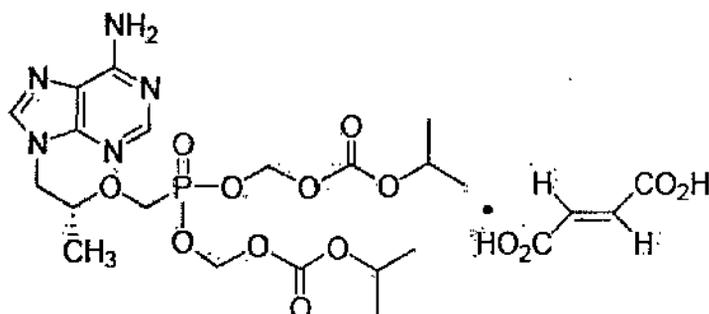
La emtricitabina es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino que tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 112 mg por ml a 25 °C.

**Rilpivirina:** La rilpivirina se encuentra disponible en forma de sal de clorhidrato. El nombre químico del clorhidrato de rilpivirina es monoclorhidrato de 4-[[4-[[4-[(*E*)-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo. La fórmula molecular es  $C_{22}H_{18}N_6 \cdot HCl$  y su peso molecular es 402,88. El clorhidrato de rilpivirina tiene la siguiente fórmula estructural:



El clorhidrato de rilpivirina es un polvo de color blanco a casi blanco. El clorhidrato de rilpivirina es prácticamente insoluble en agua con un amplio rango de pH.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** El tenofovir DF es una sal de ácido fumárico del éster bis-isopropoxycarboniloximetilo derivado del tenofovir. El nombre químico del tenofovir DF es fumarato de 9-[(*R*)-2-[[bis[[isopropoxycarbonil]oxi]-metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1). La fórmula molecular es  $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$  y su peso molecular es 635,52. Tiene la siguiente fórmula estructural:



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

### 3.2 ACCIÓN FARMACOLÓGICA - FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### 3.2.1 Mecanismo de acción

COMPLERA es una combinación de dosis fijas de los fármacos antirretrovirales emtricitabina, rilpivirina y tenofovir disoproxil fumarato [ver *Microbiología* (3.2.4)].

#### 3.2.2 Farmacodinamia

##### *Efectos en el electrocardiograma*

El efecto de la rilpivirina con la dosis recomendada de 25 mg una vez por día en el intervalo QTcF se evaluó en un estudio aleatorizado, cruzado, controlado con placebo y principio activo (400 mg de moxifloxacina una vez por día), realizado en 60 adultos sanos, con 13 mediciones tomadas durante un plazo de 24 horas en estado estacionario. Las diferencias medias máximas seriadas (límite superior de confianza del 95%) en el intervalo QTcF respecto del placebo después de la corrección basal fueron de 2,0 (5,0) milisegundos (es decir, por debajo del umbral de interés clínico).

Al estudiar dosis supraterapéuticas de 75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día de rilpivirina en adultos sanos, las diferencias medias máximas seriadas (límite superior de confianza del 95%) en el intervalo QTcF respecto del placebo después de la corrección basal fueron de 10,7 (15,3) y 23,3 (28,4) milisegundos, respectivamente. La administración en estado estacionario de rilpivirina en dosis de 75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día produjo una  $C_{máx}$  media en estado estacionario aproximadamente 2,6 veces y 6,7 veces, respectivamente, más alta que la  $C_{máx}$  media observada con la dosis recomendada de rilpivirina de 25 mg una vez por día [ver *Advertencias y precauciones* (7.2)].



### 3.2.3 Farmacocinética

**COMPLERA:** Al administrarse con alimentos (el contenido calórico total de la comida fue de aproximadamente 400 kcal, con alrededor de 13 gramos de grasa), las exposiciones de rilpivirina, emtricitabina y tenofovir fueron bioequivalentes al comparar COMPLERA con las cápsulas de EMTRIVA (emtricitabina 200 mg) más comprimidos de rilpivirina (25 mg) más comprimidos de VIREAD (tenofovir disoproxil fumarato 300 mg) luego de la administración de dosis únicas a sujetos sanos (N=34).

La administración de dosis únicas de comprimidos de COMPLERA a sujetos sanos en ayunas produjo una exposición a la rilpivirina aproximadamente un 25% más alta en comparación con la administración de cápsulas de EMTRIVA (200 mg) más comprimidos de rilpivirina (25 mg) más comprimidos de VIREAD (300 mg), mientras las exposiciones de la emtricitabina y el tenofovir fueron similares (N=15).

**Emtricitabina:** Luego de la administración oral, la emtricitabina se absorbe y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1-2 horas de haber administrado la dosis. Luego de la administración oral de dosis múltiples de EMTRIVA a 20 sujetos infectados por el VIH-1, la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática media en estado estacionario de la emtricitabina fue de  $1,8 \pm 0,7$   $\mu\text{g}$  por ml y el ABC durante un intervalo de 24 horas de administración de las dosis fue de  $10,0 \pm 3,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}$  por ml. La media de la concentración valle plasmática en estado estacionario al cabo de 24 horas de haber administrado la dosis fue de  $0,09$   $\mu\text{g}$  por ml. La biodisponibilidad absoluta media de las cápsulas de EMTRIVA fue del 93%. Menos del 4% de la emtricitabina se une a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* dentro de un rango de  $0,02$  a  $200$   $\mu\text{g}$  por ml. Luego de la administración de emtricitabina radiomarcada, aproximadamente el 86% se recupera en la orina, aproximadamente el 14% se recupera en las heces, y el 13% se recupera en forma de metabolitos en la orina. Los metabolitos de la emtricitabina incluyen diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9% de la dosis) y el conjugado con ácido glucurónico (aproximadamente el 4% de la dosis). La emtricitabina se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, y tiene una depuración renal en adultos con depuración de creatinina  $>80$  ml por minuto de  $213 \pm 89$  ml por minuto (media  $\pm$  DE). La semivida plasmática de la emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

**Rilpivirina:** Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de la rilpivirina en sujetos adultos sanos y en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo. La exposición a la rilpivirina fue, en general, más baja en los sujetos infectados por el VIH-1 que en los sujetos sanos. Después de la administración oral, la  $C_{m\acute{a}x}$  de la rilpivirina se alcanza en el plazo de 4-5 horas. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de la rilpivirina.

**Tabla 1** Cálculos del análisis farmacocinético poblacional correspondientes a la dosis de 25 mg de rilpivirina una vez por día en sujetos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo (datos combinados obtenidos de ensayos de fase 3 hasta la semana 96)



Parámetro	25 mg de rilpivirina una vez por día N=679
ABC <sub>24h</sub> (ng·h/ml)	
Media ± desviación estándar	2235 ± 851
Mediana (rango)	2096 (198 - 7307)
C <sub>0h</sub> (ng/ml)	
Media ± desviación estándar	79 ± 35
Mediana (rango)	73 (2 - 288)

Aproximadamente el 99,7% de la rilpivirina se une a las proteínas plasmáticas *in vitro*, principalmente a la albúmina. Los experimentos *in vitro* indican que la rilpivirina se modifica principalmente a través del metabolismo oxidativo por acción del sistema del citocromo CYP3A. La semivida de eliminación terminal de la rilpivirina es de aproximadamente 50 horas. Después de la administración oral de dosis únicas de <sup>14</sup>C-rilpivirina, un promedio del 85% y 6,1% de la radiactividad pudo recuperarse en las heces y la orina, respectivamente. En las heces, la rilpivirina inalterada representó un promedio del 25% de la dosis administrada. En la orina, se detectaron solo cantidades traza de rilpivirina inalterada (menos del 1% de la dosis).

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Luego de la administración oral de una dosis única de 300 mg de VIREAD a sujetos infectados por el VIH-1 en ayunas, se alcanzó la C<sub>máx</sub> al cabo de una hora. Los valores de C<sub>máx</sub> y de ABC fueron 0,30 ± 0,09 µg por ml y 2,29 ± 0,69 µg·h por ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral del tenofovir de VIREAD en sujetos en ayunas es aproximadamente del 25%. Menos del 0,7% del tenofovir se une a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* dentro de un rango de 0,01 a 25 µg por ml. Aproximadamente el 70-80% de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera en forma de fármaco inalterado en la orina en el plazo de 72 horas de haber administrado la dosis. El tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, y tiene una depuración renal en adultos con depuración de creatinina >80 ml por minuto de 243,5 ± 33,3 ml por minuto (media ± DE). Después de una dosis oral única, la semivida de eliminación terminal del tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

#### *Efectos de los alimentos en la absorción oral*

El ensayo sobre el efecto de los alimentos para COMPLERA evaluó dos tipos de comidas. El ensayo definió una comida de 390 kcal que contenía 12 g de grasa como una comida ligera, y una comida de 540 kcal que contenía 21 g de grasa como una comida normal. En relación con las condiciones de ayuno, la administración de COMPLERA a sujetos adultos sanos con los dos tipos de comidas dio lugar a mayores exposiciones de la rilpivirina y el tenofovir. La C<sub>máx</sub> y el ABC de la rilpivirina aumentaron un 34% y un 9% con una comida ligera, mientras que aumentaron un 26% y un 16% con una comida estándar, respectivamente. La C<sub>máx</sub> y el ABC de tenofovir aumentaron un 12% y un 28% con una comida ligera, mientras que aumentaron un 32% y un 38% con una comida estándar, respectivamente. Las exposiciones a la emtricitabina no se vieron afectadas por los alimentos.



No se evaluaron los efectos en la exposición de rilpivirina, emtricitabina y tenofovir al administrar COMPLERA con una comida rica en grasas.

COMPLERA se debe administrar con alimentos.

#### *Poblaciones especiales*

##### Raza

*Emtricitabina:* No se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas a la raza luego de la administración de EMTRIVA.

*Rilpivirina:* El análisis farmacocinético poblacional de la rilpivirina en sujetos infectados por el VIH-1 indicó que la raza no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición a la rilpivirina.

*Tenofovir disoproxil fumarato:* No hubo cantidades suficientes de grupos raciales y étnicos diferentes de la raza caucásica como para poder determinar adecuadamente las posibles diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones luego de la administración de VIREAD.

##### Sexo

No se han observado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre los hombres y las mujeres para la emtricitabina, la rilpivirina y el tenofovir DF.

##### Pacientes pediátricos

Se ha estudiado la emtricitabina en sujetos pediátricos de 3 meses a 17 años de edad. Se ha estudiado el tenofovir DF en sujetos adolescentes (entre 12 y menos de 18 años de edad). No se ha establecido la farmacocinética de la rilpivirina en sujetos pediátricos.

##### Pacientes geriátricos

No se ha evaluado exhaustivamente la farmacocinética de la emtricitabina, la rilpivirina y el tenofovir en sujetos de edad avanzada (65 años o más) [ver *Uso en poblaciones específicas (7.4.4)*].

##### Pacientes con disfunción renal

*Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato:* La farmacocinética de la emtricitabina y del tenofovir DF se altera en los sujetos con disfunción renal. En los sujetos con depuración de creatinina inferior a 50 ml por minuto o con enfermedad renal terminal que requieren diálisis, se incrementaron la  $C_{máx}$  y el ABC de la emtricitabina y del tenofovir [ver *Advertencias y precauciones (7.1.3)* y *Uso en poblaciones específicas (7.4.5)*].

*Rilpivirina:* El análisis farmacocinético poblacional indicó que la exposición a la rilpivirina fue similar en los sujetos infectados por el VIH-1 con disfunción renal leve en comparación con los sujetos infectados por el VIH-1 con función renal normal. Se dispone de información limitada o nula acerca de la farmacocinética de la rilpivirina en pacientes con disfunción renal moderada o grave, o en pacientes con enfermedad renal terminal, y las concentraciones de rilpivirina pueden incrementarse debido a la alteración de la absorción,



la distribución y el metabolismo del fármaco como consecuencia de la disfunción renal [ver *Uso en poblaciones específicas (7.4.5)*].

#### Pacientes con disfunción hepática

*Emtricitabina:* No se ha estudiado la farmacocinética de la emtricitabina en sujetos con disfunción hepática; sin embargo, la emtricitabina no es metabolizada significativamente por las enzimas hepáticas, por lo que el impacto de la disfunción hepática debería ser limitado.

*Rilpivirina:* La rilpivirina se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. En un estudio en el que se realizó la comparación de 8 sujetos con disfunción hepática leve (puntaje A de Child Pugh) con 8 controles correspondientes, y la comparación de 8 sujetos con disfunción hepática moderada (puntaje B de Child Pugh) con 8 controles correspondientes, la exposición a dosis múltiples de rilpivirina fue un 47% más alta en los sujetos con disfunción hepática leve y un 5% más alta en los sujetos con disfunción hepática moderada [ver *Uso en poblaciones específicas (7.4.6)*].

*Tenofovir disoproxil fumarato:* Se ha estudiado la farmacocinética del tenofovir luego de una dosis de 300 mg de VIREAD en sujetos no infectados por el VIH con disfunción hepática de moderada a grave. No se observaron alteraciones sustanciales en la farmacocinética del tenofovir en los sujetos con disfunción hepática en comparación con los sujetos con función normal.

#### Coinfección por los virus de la hepatitis B y/o C

No se ha evaluado exhaustivamente la farmacocinética de la emtricitabina y del tenofovir DF en pacientes coinfectados con los virus de la hepatitis B y/o C. El análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección por los virus de la hepatitis B y/o C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición a la rilpivirina.

#### Evaluación de las interacciones medicamentosas

COMPLERA es un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1; por lo tanto, COMPLERA no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para el VIH. No se proporciona información acerca de posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales. Consulte la ficha técnica de VIREAD y EMTRIVA, según sea necesario.

Los estudios de interacciones medicamentosas descritos se llevaron a cabo con la emtricitabina, la rilpivirina o el tenofovir DF como fármacos individuales; no se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con COMPLERA.

*Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato:* Los estudios clínicos e *in vitro* sobre la farmacocinética de las interacciones medicamentosas han demostrado que la posibilidad de interacciones mediadas por el CYP en las que intervienen la emtricitabina y el tenofovir con otras especialidades farmacéuticas es baja.

La emtricitabina y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones, mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se han observado



interacciones medicamentosas a causa de competencia por la excreción renal; sin embargo, la coadministración de emtricitabina y tenofovir DF con fármacos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir y/o el fármaco coadministrado [ver *Interacciones farmacológicas (7.2.6)*].

Los fármacos que disminuyen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o tenofovir.

Se realizaron estudios de interacciones medicamentosas para la emtricitabina y los siguientes medicamentos: tenofovir DF y famciclovir. El tenofovir aumentó la  $C_{\min}$  de la emtricitabina un 20% (intervalo de confianza [IC] del 90%: [ $\uparrow 12$  a  $\uparrow 29$ ]), y no tuvo ningún efecto en la  $C_{\max}$  y el ABC de la emtricitabina. La emtricitabina no tuvo ningún efecto en la  $C_{\max}$ , el ABC y la  $C_{\min}$  del tenofovir. La coadministración de emtricitabina y famciclovir no tuvo ningún efecto en la  $C_{\max}$  o el ABC de ninguno de los dos medicamentos.

Se realizaron estudios de interacciones medicamentosas para el tenofovir DF y los siguientes medicamentos: entecavir, metadona, anticonceptivos orales (etinilestradiol/norgestimato), ribavirina y tacrolimus. El tacrolimus aumentó la  $C_{\max}$  del tenofovir un 13% (IC del 90%: [ $\uparrow 1$  a  $\uparrow 27$ ]), y no tuvo ningún efecto en el ABC y la  $C_{\min}$  del tenofovir. El tenofovir no tuvo ningún efecto en la  $C_{\max}$ , el ABC y la  $C_{\min}$  del tacrolimus.

La  $C_{\max}$ , el ABC y la  $C_{\min}$  del tenofovir no se vieron afectados por la presencia de entecavir. El tenofovir aumentó el ABC del entecavir un 13% (IC del 90%: [ $\uparrow 11$  a  $\uparrow 15$ ]), y no tuvo ningún efecto en la  $C_{\max}$  y la  $C_{\min}$  del entecavir.

El tenofovir no tuvo ningún efecto en la  $C_{\max}$ , el ABC y la  $C_{\min}$  de la metadona o el etinilestradiol/norgestimato, ni en la  $C_{\max}$  y el ABC de la ribavirina.

**Rilpivirina:** La rilpivirina es metabolizada principalmente por las enzimas del citocromo CYP3A, por lo que los fármacos que inducen o inhiben CYP3A pueden afectar la depuración de la rilpivirina. La coadministración de COMPLERA y fármacos que inducen CYP3A puede ocasionar una disminución en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia. La coadministración de COMPLERA y fármacos que inhiben CYP3A puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. La coadministración de COMPLERA con fármacos que aumentan el pH gástrico puede ocasionar una disminución en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la rilpivirina y a la clase de INNTI.

Es poco probable que la rilpivirina en dosis de 25 mg una vez por día tenga un efecto clínicamente relevante en la exposición de especialidades farmacéuticas metabolizadas por las enzimas del CYP.

En la Tabla 2, se resumen los efectos de la coadministración de otros fármacos en los valores de ABC,  $C_{\max}$  y  $C_{\min}$  de la rilpivirina. En la Tabla 3, se resumen los efectos de la coadministración de rilpivirina en los valores de ABC,  $C_{\max}$  y  $C_{\min}$  de otros fármacos. Para obtener información acerca de las recomendaciones clínicas, vea *Interacciones farmacológicas (7.2)*.

**Tabla 2 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de la rilpivirina en presencia de los fármacos coadministrados**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de rilpivirina	N <sup>a</sup>	Cambio % medio en los parámetros farmacocinéticos de la rilpivirina <sup>a</sup> (IC del 90%) <sup>b</sup>		
				C <sub>máx</sub>	ABC	C <sub>min</sub>
Acetaminofeno	dosis única de 500 mg	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↑ 9 (↑ 1 a ↑ 18)	↑ 16 (↑ 10 a ↑ 22)	↑ 26 (↑ 16 a ↑ 38)
Atorvastatina	40 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 9 (↓ 21 a ↑ 6)	↓ 10 (↓ 19 a ↓ 1)	↓ 10 (↓ 16 a ↓ 4)
Clorzoxazona	dosis única de 500 mg administrada 2 horas después de la rilpivirina	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↑ 17 (↑ 8 a ↑ 27)	↑ 25 (↑ 16 a ↑ 35)	↑ 18 (↑ 9 a ↑ 28)
Etinilestradiol/noretindrona	0,035 mg una vez por día/1 mg una vez por día	25 mg una vez por día	16	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>
Famotidina	dosis única de 40 mg administrada 12 horas antes de la rilpivirina	dosis única de 150 mg <sup>c</sup>	24	↓ 1 (↓ 16 a ↑ 16)	↓ 9 (↓ 22 a ↑ 7)	ND
	dosis única de 40 mg administrada 2 horas antes de la rilpivirina	dosis única de 150 mg <sup>c</sup>	23	↓ 85 (↓ 88 a ↓ 81)	↓ 76 (↓ 80 a ↓ 72)	ND
	dosis única de 40 mg administrada 4 horas antes de la rilpivirina	dosis única de 150 mg <sup>c</sup>	24	↑ 21 (↑ 6 a ↑ 39)	↑ 13 (↑ 1 a ↑ 27)	ND
Ketoconazol	400 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	15	↑ 30 (↑ 13 a ↑ 48)	↑ 49 (↑ 31 a ↑ 70)	↑ 76 (↑ 57 a ↑ 97)
Metadona	dosis individualizada de 60-100 mg una vez por día	25 mg una vez por día	12	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>
Omeprazol	20 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 40 (↓ 52 a ↓ 27)	↓ 40 (↓ 49 a ↓ 29)	↓ 33 (↓ 42 a ↓ 22)



	300 mg una vez por día	25 mg una vez por día	18	↓ 31 (↓ 38 a ↓ 24)	↓ 42 (↓ 48 a ↓ 35)	↓ 48 (↓ 54 a ↓ 41)
--	------------------------	-----------------------	----	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Rifabutina

300 mg una vez por día      50 mg una vez por día      18      ↑ 43 (↑ 30  
↑ 56)<sup>e</sup>      ↑ 16 (↑ 6  
to ↑ 26)<sup>e</sup>      ↓ 7 (↓ 15  
to ↑ 1)<sup>e</sup>

Rifampicina	600 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 69 (↓ 73 a ↓ 64)	↓ 80 (↓ 82 a ↓ 77)	↓ 89 (↓ 90 a ↓ 87)
Sildenafil	Dosis única de 50 mg	75 mg una vez por día	16	↓ 8 (↓ 15 a ↓ 1)	↓ 2 (↓ 8 a ↑ 5)	↑ 4 (↓ 2 a ↑ 9)
Telaprevir	750 mg cada 8 horas	25 mg una vez por día	16	↑ 49 (↑ 20 a ↑ 84)	↑ 78 (↑ 44 a ↑ 120)	↑ 93 (↑ 55 a ↑ 141)
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 4 (↓ 19 a ↑ 13)	↑ 1 (↓ 13 a ↑ 18)	↓ 1 (↓ 17 a ↑ 16)

ND = no disponible

- N = número máximo de sujetos para  $C_{m\acute{a}x}$ , ABC o  $C_{m\acute{i}n}$
- Aumento = ↑; disminución = ↓; sin efecto = ↔
- El estudio de interacciones se realizó con una dosis más alta que la dosis recomendada de rilpivirina (25 mg una vez por día), y se evaluó el efecto máximo en el fármaco coadministrado.
- Comparación basada en los controles históricos.
- El grupo de referencia para la comparación consistió en 25 mg de rilpivirina al día administrada sola.

**Tabla 3 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de los fármacos coadministrados en presencia de rilpivirina**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de rilpivirina	N <sup>a</sup>	Cambio % medio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado <sup>b</sup> (IC del 90%)		
				$C_{m\acute{a}x}$	ABC	$C_{m\acute{i}n}$



Acetaminofeno	dosis única de 500 mg	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 3 (↓ 14 a ↑ 10)	↓ 9 (↓ 14 a ↓ 3)	ND
Atorvastatina	40 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↑ 35 (↑ 8 a ↑ 68)	↑ 4 (↓ 3 a ↑ 12)	↓ 15 (↓ 31 a ↑ 3)
2-hidroxi-atorvastatina			16	↑ 58 (↑ 33 a ↑ 87)	↑ 39 (↑ 29 a ↑ 50)	↑ 32 (↑ 10 a ↑ 58)
4-hidroxi-atorvastatina			16	↑ 28 (↑ 15 a ↑ 43)	↑ 23 (↑ 13 a ↑ 33)	ND
Clorzoxazona	dosis única de 500 mg administrada 2 horas después de rilpivirina	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 2 (↓ 15 a ↑ 13)	↑ 3 (↓ 5 a ↑ 13)	ND
Digoxina	dosis única de 0,5 mg	25 mg una vez por día	22	↑ 6 (↓ 3 a ↑ 17)	↓ 2 (↓ 7 a ↑ 4) <sup>d</sup>	ND
Etinilestradiol	0,035 mg una vez por día	25 mg una vez por día	17	↑ 17 (↑ 6 a ↑ 30)	↑ 14 (↑ 10 a ↑ 19)	↑ 9 (↑ 3 a ↑ 16)
Noretindrona	1 mg una vez por día		17	↓ 6 (↓ 17 a ↑ 6)	↓ 11 (↓ 16 a ↓ 6)	↓ 1 (↓ 10 a ↑ 8)
Ketoconazol	400 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	14	↓ 15 (↓ 20 a ↓ 10)	↓ 24 (↓ 30 a ↓ 18)	↓ 66 (↓ 75 a ↓ 54)
R(-) metadona	dosis individualizada de 60-100 mg una vez por día	25 mg una vez por día	13	↓ 14 (↓ 22 a ↓ 5)	↓ 16 (↓ 26 a ↓ 5)	↓ 22 (↓ 33 a ↓ 9)
S(+) metadona			13	↓ 13 (↓ 22 a ↓ 3)	↓ 16 (↓ 26 a ↓ 4)	↓ 21 (↓ 33 a ↓ 8)
Metformina	dosis única de 850 mg	25 mg una vez por día	20	↑ 2 (↓ 5 a ↑ 10)	↓ 3 (↓ 10 a ↑ 6)*	ND
Omeprazol	20 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	15	↓ 14 (↓ 32 a ↑ 9)	↓ 14 (↓ 24 a ↓ 3)	ND



Rifampicina	600 mg una vez por día		16	↑ 2 (↓ 7 a ↑ 12)	↓ 1 (↓ 8 a ↑ 7)	ND
25-desacetilrifampicina		150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↔ (↓ 13 a ↑ 15)	↓ 9 (↓ 23 a ↑ 7)	ND
Sildenafil	dosis única de 50 mg		16	↓ 7 (↓ 20 a ↑ 8)	↓ 3 (↓ 13 a ↑ 8)	ND
N-desmetil-sildenafil		75 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 10 (↓ 20 a ↑ 2)	↓ 8 (↓ 15 a ↓ 1) <sup>d</sup>	ND
Telaprevir	750 mg cada 8 horas	25 mg una vez por día	13	↓ 3 (↓ 21 a ↑ 21)	↓ 5 (↓ 24 a ↑ 18)	↓ 11 (↓ 33 a ↑ 18)
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↑ 19 (↑ 6 a ↑ 34)	↑ 23 (↑ 16 a ↑ 31)	↑ 24 (↑ 10 a ↑ 38)

ND = no disponible

- N = número máximo de sujetos para  $C_{m\acute{a}x}$ , ABC o  $C_{m\acute{i}n}$
- Aumento = ↑; disminución = ↓; sin efecto = ↔
- El estudio de interacciones se realizó con una dosis más alta que la dosis recomendada de rilpivirina (25 mg una vez por día).
- $ABC_{(0-0.5)}$
- N (número máximo de sujetos con datos) para  $ABC_{(0-\infty)} = 15$

### 3.2.4 Microbiología

#### Mecanismo de acción

**Emtricitabina:** La emtricitabina, un nucleósido sintético análogo de la citidina, se fosforila por acción de enzimas celulares para formar el 5'-trifosfato de emtricitabina. El 5'-trifosfato de emtricitabina inhibe la actividad de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1 al competir con el sustrato natural 5'-trifosfato de desoxicitidina y al ser incorporado al ADN viral incipiente, lo que produce la terminación de la cadena. El 5'-trifosfato de emtricitabina es un inhibidor débil de las ADN polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\epsilon$  de mamíferos, y de la ADN polimerasa  $\gamma$  mitocondrial.

**Rilpivirina:** La rilpivirina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH-1 del grupo de las diarilpirimidinas, e inhibe la replicación del VIH-1 mediante la inhibición no competitiva de la TI del VIH-1. La rilpivirina no inhibe las ADN polimerasas  $\alpha$  y  $\beta$  ni la ADN polimerasa  $\gamma$  mitocondrial de células humanas.



*Tenofovir disoproxil fumarato:* El tenofovir DF es un diéster de fosfonato nucleósido acíclico análogo del monofosfato de adenosina. El tenofovir DF requiere la hidrólisis inicial del diéster para su conversión a tenofovir y fosforilaciones subsiguientes por medio de enzimas celulares para formar el difosfato de tenofovir. El difosfato de tenofovir inhibe la actividad de la TI del VIH-1 al competir con el sustrato natural 5'-trifosfato de desoxiadenosina y, una vez incorporado al ADN, por la terminación de la cadena de ADN. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las ADN polimerasas  $\alpha$  y  $\beta$  de mamíferos y de la ADN polimerasa y mitocondrial.

#### Actividad antiviral

*Emtricitabina, rilpivirina y tenofovir disoproxil fumarato:* La combinación triple de emtricitabina, rilpivirina y tenofovir no mostró actividad antagonista en cultivo celular.

*Emtricitabina:* Se evaluó la actividad antiviral de la emtricitabina contra aislamientos clínicos y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, la línea celular MAGI-CCR5 y células mononucleares de sangre periférica. Los valores que lograron el 50% de la concentración efectiva ( $CE_{50}$ ) para la emtricitabina estuvieron en el rango de 0,0013-0,64  $\mu$ M. La emtricitabina en cultivo celular mostró actividad antiviral contra los clados A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (los valores de  $CE_{50}$  variaron entre 0,007 y 0,075  $\mu$ M), y también actividad específica contra la cepa del VIH-2 (los valores de  $CE_{50}$  variaron entre 0,007 y 1,5  $\mu$ M). No se observaron efectos antagonistas en estudios de combinaciones farmacológicas de la emtricitabina con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (abacavir, lamivudina, estavudina, tenofovir, zidovudina), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina y rilpivirina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir).

*Rilpivirina:* La rilpivirina exhibió actividad contra cepas de laboratorio del VIH-1 salvaje en una línea de linfocitos T con infección aguda, y la mediana de  $CE_{50}$  correspondiente al VIH-1<sub>III B</sub> fue de 0,73 nM. La rilpivirina en cultivo celular demostró tener una actividad limitada contra el VIH-2, con una mediana de  $CE_{50}$  de 5220 nM (rango de 2510 a 10830 nM). La rilpivirina demostró actividad antiviral contra un amplio panel de aislamientos primarios del grupo M del VIH-1 (subtipos A, B, C, D, F, G y H), con valores de  $CE_{50}$  que variaron de 0,07 a 1,01 nM, y fue menos activa contra los aislamientos primarios del grupo O, con valores de  $CE_{50}$  que variaron de 2,88 a 8,45 nM. La actividad antiviral de la rilpivirina no fue antagonista cuando se combinó con los INNTI efavirenz, etravirina o nevirapina; los IN(t)TI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina; los inhibidores de la proteasa amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o tipranavir; el inhibidor de la fusión enfuvirtida; el antagonista del correceptor CCR5 maraviroc; o el inhibidor de la transferencia de cadena mediada por la integrasa raltegravir.

*Tenofovir disoproxil fumarato:* Se evaluó la actividad antiviral del tenofovir contra aislamientos clínicos y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, monocitos/macrófagos primarios y linfocitos de sangre periférica. Los valores de  $CE_{50}$



correspondientes al tenofovir estuvieron dentro del rango de 0,04–8,5  $\mu\text{M}$ . El tenofovir en cultivo celular mostró actividad antiviral contra los clados A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de  $\text{CE}_{50}$  variaron entre 0,5–2,2  $\mu\text{M}$ ), así como también mostró actividad específica contra la cepa del VIH-2 (los valores de  $\text{CE}_{50}$  variaron entre 1,6  $\mu\text{M}$ –5,5  $\mu\text{M}$ ). No se observaron efectos antagonistas en estudios de combinaciones farmacológicas del tenofovir con INTI (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina), INNTI (delavirdina, efavirenz, nevirapina y rilpivirina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir).

## Resistencia

### *En cultivo celular*

*Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato:* Se han seleccionado aislamientos del VIH-1 en cultivo celular con susceptibilidad reducida a la emtricitabina o al tenofovir. La susceptibilidad reducida a la emtricitabina estuvo asociada con sustituciones M184V/I en la TI del VIH-1. Los aislamientos del VIH-1 seleccionados por el tenofovir expresaron una sustitución K65R en la TI del VIH-1 y mostraron una reducción de 2–4 veces en la susceptibilidad al tenofovir. Además, fue seleccionada por el tenofovir una sustitución K70E en la TI del VIH-1, resultando en una reducción de bajo nivel en la susceptibilidad al abacavir, la emtricitabina, la lamivudina y el tenofovir.

*Rilpivirina:* Se seleccionaron cepas resistentes a la rilpivirina en cultivo celular, que abarcaron desde el VIH-1 salvaje de diferentes orígenes y subtipos hasta el VIH-1 resistente a INNTI. Las sustituciones de aminoácidos observadas con frecuencia que aparecieron y redujeron la susceptibilidad fenotípica a la rilpivirina incluyeron: L100I, K101E, V106I y A, V108I, E138K y G, Q, R, V179F e I, Y181C e I, V189I, G190E, H221Y, F227C, y M230I y L.

### *En sujetos infectados por el VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral*

En el análisis de resistencia de la semana 96 realizado con los datos combinados obtenidos de sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los ensayos clínicos de fase 3 C209 y C215, la aparición de resistencia fue mayor entre los virus de los sujetos en el grupo de rilpivirina más emtricitabina/tenofovir DF que en el grupo de efavirenz más emtricitabina/tenofovir DF, y fue dependiente de la carga viral basal. En el análisis de resistencia con los datos combinados, el 61% (47/77) de los sujetos que reunían los requisitos para el análisis de resistencia (sujetos del análisis de resistencia) en el grupo de rilpivirina más emtricitabina/tenofovir DF presentó virus con resistencia genotípica y/o fenotípica a la rilpivirina, en comparación con el 42% (18/43) de los sujetos del análisis de resistencia en el grupo de efavirenz más emtricitabina/tenofovir DF que presentó resistencia genotípica y/o fenotípica al efavirenz. Asimismo, apareció resistencia genotípica y/o fenotípica a la emtricitabina o al tenofovir en los virus del 57% (44/77) de los sujetos del análisis de resistencia en el grupo de la rilpivirina, en comparación con el 26% (11/43) en el grupo del efavirenz.

Las sustituciones de INNTI que aparecieron en el análisis de resistencia a la rilpivirina de



los virus de los sujetos incluyeron V90I, K101E/P/T, E138K/A/Q/G, V179I/L, Y181C/I, V189I, H221Y, F227C/L y M230L, que estuvieron asociadas con un cambio fenotípico dentro del rango de 2,6-621 veces para la rilpivirina. La sustitución E138K apareció con mayor frecuencia durante el tratamiento con rilpivirina, comúnmente en combinación con la sustitución M184I. Las sustituciones M184I o V asociadas con la resistencia a la emtricitabina y la lamivudina y las sustituciones asociadas con la resistencia a INTI (K65R/N, A62V, D67N/G, K70E, Y115F, K219E/R) aparecieron con mayor frecuencia en los sujetos del análisis de resistencia a la rilpivirina que en los sujetos del análisis de resistencia al efavirenz (ver la Tabla 4).

En el análisis de resistencia de los virus de los sujetos con cargas virales basales  $\leq 100.000$  copias/ml, las sustituciones de resistencia a los INNTI e INTI aparecieron con menor frecuencia en comparación con los virus de los sujetos con cargas virales basales  $> 100.000$  copias/ml: el 23% (10/44) en comparación con el 77% (34/44) de las sustituciones de resistencia a los INNTI y el 20% (9/44) en comparación con el 80% (35/44) de las sustituciones de resistencia a los INTI. Esta diferencia se observó también con las sustituciones de resistencia individuales a la emtricitabina/lamivudina y el tenofovir: el 22% (9/41) en comparación con el 78% (32/41) para M184I/V y el 0% (0/8) en comparación con el 100% (8/8) para K65R/N. Además, en el análisis de resistencia de los virus de los sujetos con recuentos basales de linfocitos CD4+  $\geq 200$  células/mm<sup>3</sup>, las sustituciones de resistencia a los INNTI y/o los INTI aparecieron con menor frecuencia en comparación con los virus de los sujetos con recuentos basales de linfocitos CD4+  $< 200$  células/mm<sup>3</sup>: el 32% (14/44) en comparación con el 68% (30/44) de las sustituciones de resistencia a los INNTI y el 27% (12/44) en comparación con el 73% (32/44) de las sustituciones de resistencia a los INTI.



**Tabla 4** Proporción de sustituciones de la transcriptasa inversa que aparecen con frecuencia en el virus VIH-1 de los sujetos del análisis de resistencia<sup>a</sup> que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los ensayos de fase 3 combinados TMC278-C209 y TMC278-C215 en el análisis de la semana 96

	C209 y C215 N=1096	
	Rilpivirina + FTC/TDF N=550	Efavirenz + FTC/TDF N=546
Sujetos que calificaron para el análisis de resistencia	14% (77/550)	8% (43/546)
Sujetos con datos de resistencia posbasales evaluables	70	31
<b>Sustituciones de INNTI emergentes<sup>b</sup></b>		
Cualquiera	63% (44/70)	55% (17/31)
V90I	14% (10/70)	0
K101E/P/T/Q	19% (13/70)	10% (3/31)
K103N	1% (1/70)	39% (12/31)
E138K/A/Q/G	40% (28/70)	0
E138K+M184I <sup>c</sup>	30% (21/70)	0
V179I/D	6% (4/70)	10% (3/31)
Y181C/I/S	13% (9/70)	3% (1/31)
V189I	9% (6/70)	0
H221Y	10% (7/70)	0
<b>Sustituciones de INTI emergentes<sup>d</sup></b>		
Cualquiera	63% (44/70)	32% (10/31)
M184I/V	59% (41/70)	26% (8/31)
K65R/N	11% (8/70)	6% (2/31)
A62V, D67N/G, K70E, Y115F, o K219E/R <sup>e</sup>	20% (14/70)	3% (1/31)

- Sujetos que reunieron los requisitos para el análisis de resistencia.
- V90, L100, K101, K103, V106, V108, E138, V179, Y181, Y188, V189, G190, H221, P225, F227 y M230.
- Esta combinación de sustituciones de INTI e INNTI constituye un subconjunto de los sujetos con la sustitución E138K.
- A62V, K65R/N, D67N/G, K70E, L74I, Y115F, M184V/I, L210F, K219E/R.
- Estas sustituciones aparecieron adicionalmente a las sustituciones primarias M184V/I o K65R; A62V (n=2), D67N/G (n=3), K70E (n=4), Y115F (n=2), K219E/R (n=8) en los sujetos del análisis de resistencia a la rilpivirina.



### En sujetos con supresión virológica infectados por el VIH-1

Estudio 106: Hasta la semana 48, cuatro sujetos que cambiaron a COMPLERA (4 de los 469 sujetos, 0,9%) y un sujeto que mantuvo su régimen basado en un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (1 de los 159 sujetos, 0,6%) desarrollaron resistencia genotípica y/o fenotípica a uno de los medicamentos del estudio. Los cuatro sujetos con aparición de resistencia con COMPLERA presentaron indicios de resistencia a la emtricitabina y tres de los sujetos presentaron indicios de resistencia a la rilpivirina.

### Resistencia cruzada

*Rilpivirina, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato:*

### En cultivo celular

No se ha demostrado que se genere resistencia cruzada significativa entre las variantes de VIH-1 resistentes a la rilpivirina y las resistentes a la emtricitabina o al tenofovir, ni entre las variantes resistentes a la emtricitabina o al tenofovir y las resistentes a la rilpivirina.

*Rilpivirina:*

### Virus mutante de INNTI dirigido al sitio

Se ha observado resistencia cruzada entre los INNTI. Las sustituciones únicas de INNTI correspondientes a K101P, Y181I e Y181V redujeron 52 veces, 15 veces y 12 veces la susceptibilidad a la rilpivirina, respectivamente. La combinación de E138K y M184I redujo 6,7 veces la susceptibilidad a la rilpivirina, en comparación con 2,8 veces para la sustitución E138K sola. La sustitución K103N no mostró susceptibilidad reducida a la rilpivirina por sí misma. Sin embargo, la combinación de K103N y L100I produjo una susceptibilidad a rilpivirina siete veces menor. En otro estudio, la sustitución Y188L produjo una susceptibilidad a la rilpivirina nueve veces menor en los aislamientos clínicos y seis veces menor en los mutantes dirigidos al sitio. Las combinaciones de 2 o 3 sustituciones asociadas con la resistencia a INNTI produjeron una disminución de la susceptibilidad a la rilpivirina (cambio dentro del rango de 3,7-554 veces) en el 38% y el 66% de los mutantes, respectivamente.

### En sujetos infectados por el VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral

Teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de cultivos celulares disponibles, es probable que cualquiera de las siguientes sustituciones de aminoácidos, cuando se encuentran presentes al inicio, disminuya la actividad antiviral de la rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L, y la combinación de L100I + K103N.

Es probable que se genere resistencia cruzada al efavirenz, la etravirina y/o la nevirapina después del fracaso virológico y el desarrollo de resistencia a la rilpivirina. En un análisis realizado a las 96 semanas con los datos combinados obtenidos de sujetos que recibieron rilpivirina en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los ensayos clínicos de fase 3 TMC278-C209 y TMC278-C215, 43 de los 70 (61%) de los sujetos del análisis de resistencia a la rilpivirina con datos de resistencia posbasales presentaron virus con susceptibilidad reducida a la rilpivirina ( $\geq 2,5$  veces). De estos, el 84% (n=36/43) tenía



resistencia al efavirenz (cambio  $\geq 3,3$  veces), el 88% (n=38/43) tenía resistencia a la etravirina (cambio  $\geq 3,2$  veces) y el 60% (n=26/43) tenía resistencia a la nevirapina (cambio  $\geq 6$  veces). En el grupo de efavirenz, 3 de los 15 (20%) sujetos del análisis de resistencia al efavirenz tenían virus con resistencia a la etravirina y a la rilpivirina, y el 93% (14/15) tenía resistencia a la nevirapina. Los virus de los sujetos que presentaron fracaso virológico mientras recibían rilpivirina en combinación con emtricitabina/tenofovir DF desarrollaron más sustituciones asociadas con la resistencia a INNTI que generaron más resistencia cruzada a la clase de INNTI y tuvieron una mayor probabilidad de mostrar resistencia cruzada a todos los INNTI de la clase que los sujetos que presentaron un fracaso durante el tratamiento con efavirenz.

**Emtricitabina:** Los aislamientos resistentes a la emtricitabina (M184V/I) presentaron resistencia cruzada a la lamivudina, pero conservaron la susceptibilidad a la didanosina, la estavudina, el tenofovir, la zidovudina y los INNTI (delavirdina, efavirenz, nevirapina y rilpivirina) en cultivo celular. Los aislamientos del VIH-1 que contienen la sustitución K65R, seleccionados *in vivo* por el abacavir, la didanosina y el tenofovir, demostraron una susceptibilidad reducida a la inhibición ejercida por la emtricitabina. Los virus que albergan sustituciones que reducen la susceptibilidad a la estavudina y la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) o a la didanosina (L74V) permanecieron sensibles a la emtricitabina. El VIH-1 que contenía las sustituciones K103N asociadas con la resistencia a INNTI o las sustituciones asociadas con la rilpivirina fue susceptible a la emtricitabina.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Las sustituciones K65R y K70E seleccionadas por el tenofovir también son seleccionadas en algunos pacientes infectados por el VIH-1 que recibieron tratamiento con abacavir o didanosina. Los aislamientos del VIH-1 con las sustituciones K65R y K70E también mostraron una susceptibilidad reducida a la emtricitabina y la lamivudina. Por lo tanto, puede generarse resistencia cruzada entre estos INTI en los pacientes cuyo virus alberga la sustitución K65R. Los aislamientos del VIH-1 obtenidos de pacientes (N=20) cuyo VIH-1 expresó una media de 3 sustituciones de aminoácidos de la TI asociadas con la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) disminuyeron 3,1 veces la susceptibilidad al tenofovir.

Los sujetos cuyo virus expresó una sustitución L74V sin sustituciones asociadas con la resistencia a la zidovudina (N=8) tuvieron una respuesta reducida a VIREAD. Se dispone de datos limitados sobre los pacientes cuyo virus expresó una sustitución Y115F (N=3), una sustitución Q151M (N=2) o una inserción T69 (N=4); todos ellos tuvieron una respuesta reducida.

El VIH-1 que contiene las sustituciones K103N e Y181C asociadas con la resistencia a INNTI o que contiene sustituciones asociadas con la rilpivirina fue susceptible al tenofovir.

#### 4. DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

**Adultos:** La dosis recomendada de COMPLERA consiste en un comprimido administrado por vía oral una vez por día con alimentos [ver *Acción farmacológica - Farmacología clínica* (3.2.3)].



**Disfunción renal:** Dado que COMPLERA es una combinación de dosis fijas, no debe recetarse a pacientes que requieran una reducción de la dosis, como aquellos que tienen disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml por minuto).

**Coadministración de rifabutina:** Si se coadministra COMPLERA con rifabutina, se recomienda administrar un comprimido adicional de 25 mg de rilpivirina una vez por día, de forma concomitante con COMPLERA y con una comida durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutina [Ver *Interacciones farmacológicas (7.2.5)* y *Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.3)*].

## 5. FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN

COMPLERA se comercializa en forma de comprimidos. Cada comprimido contiene 200 mg de emtricitabina (FTC), 27,5 mg de clorhidrato de rilpivirina (equivalentes a 25 mg de rilpivirina) y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF o TDF, equivalentes a 245 mg de disoproxilo de tenofovir).

Los comprimidos son de color rosa violáceo, con forma de cápsula, están recubiertos con película, y presentan grabado en bajorrelieve la inscripción "GSI" en un lado y ninguna inscripción del otro lado.

## 6. CONTRAINDICACIONES

COMPLERA no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas CYP3A o el aumento del pH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a COMPLERA o a la clase de INNTI [ver *Interacciones farmacológicas (7.2)* y *Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.3)*]:

- Los anticonvulsivantes carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina;
- Los inhibidores de la bomba de protones, como dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- El glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);
- La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).



## **7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **7.1 GENERALES**

#### **7.1.1 Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis**

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos, incluido el tenofovir DF, un componente de COMPLERA, en combinación con otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se produjeron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución al administrar análogos de nucleósidos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática; sin embargo, también se han informado casos que se produjeron en pacientes que no tenían factores de riesgo conocidos. El tratamiento con COMPLERA debe suspenderse en todos los pacientes que presenten resultados clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de las transaminasas).

#### **7.1.2 Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB**

Se recomienda que se realicen análisis para detectar la presencia del virus de la hepatitis B crónica en todos los pacientes con VIH-1 antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. COMPLERA no está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el VHB, y no se han establecido la seguridad ni la eficacia de COMPLERA en pacientes coinfectados por el VHB y el VIH-1. Se han informado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VHB y el VIH-1 que han suspendido el tratamiento con emtricitabina o tenofovir DF, dos de los componentes de COMPLERA. En algunos pacientes infectados por el VHB que recibieron tratamiento con EMTRIVA® (emtricitabina), las exacerbaciones de la hepatitis B estuvieron asociadas con descompensación hepática e insuficiencia hepática. Debe monitorearse rigurosamente a los pacientes que estén coinfectados por el VIH-1 y el VHB, con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con COMPLERA. Si corresponde, puede estar justificado el inicio de un tratamiento contra la hepatitis B.

#### **7.1.3 Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal**

Se han informado casos de disfunción renal, entre los que se incluyen insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso de tenofovir DF [ver *Reacciones adversas (9.2)*].



Se recomienda evaluar la depuración de creatinina estimada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y según sea adecuado desde el punto de vista clínico durante el tratamiento con COMPLERA. En los pacientes con riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que han presentado anteriormente eventos renales mientras recibían dipivoxilo de adefovir, se recomienda evaluar la depuración de creatinina estimada, el fósforo sérico, la glucosa en orina y las proteínas en orina antes de iniciar COMPLERA y periódicamente durante el tratamiento con COMPLERA.

Debe evitarse administrar COMPLERA con el uso reciente o concomitante de un fármaco nefrotóxico (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [AINE] múltiples o a altas dosis) [Ver *Interacciones farmacológicas (7.2.3)*]. Se han informado casos de insuficiencia renal aguda tras iniciar AINE múltiples o a altas dosis en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estar estables con tenofovir DF. Algunos pacientes necesitaron internación y terapias de sustitución de la función renal. En caso de ser necesario, se deben considerar las alternativas a los AINE en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

El dolor óseo persistente o que empeora, el dolor de extremidades, las fracturas y/o el dolor o debilidad muscular pueden ser manifestaciones de una tubulopatía renal proximal y deben dar lugar a una evaluación de la función renal en los pacientes de riesgo.

La emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones; sin embargo, no sucede así con la rilpivirina. Dado que COMPLERA es un producto de combinación y no se puede modificar la dosis de los componentes individuales, los pacientes con depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml por minuto no deben recibir COMPLERA.

#### **7.1.4 Trastornos depresivos**

Se ha informado la reacción adversa "trastornos depresivos" (estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, estado de ánimo alterado, pensamientos negativos, intento de suicidio, ideación suicida) con el uso de rilpivirina. Durante los ensayos de fase 3 (N=1368) hasta 96 semanas, la incidencia de trastornos depresivos (independientemente de la causalidad y la gravedad) informada entre los sujetos que recibieron rilpivirina (N=686) o efavirenz (N=682) fue del 9% y del 8%, respectivamente. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve o moderada. La incidencia de trastornos depresivos de grados 3 y 4 (independientemente de la causalidad) fue del 1% tanto para la rilpivirina como para el efavirenz. La incidencia de suspensiones del tratamiento a causa de los trastornos depresivos entre los sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz fue del 1% en cada grupo. Se informó ideación suicida en 4 sujetos de cada grupo mientras que se informó intento de suicidio en 2 sujetos del grupo de la rilpivirina. Los pacientes con síntomas depresivos graves deben someterse a una evaluación médica inmediata para analizar la posibilidad de que los síntomas estén relacionados con COMPLERA y, de ser así, determinar si los riesgos de continuar con el tratamiento superan los beneficios.



### 7.1.5 Hepatotoxicidad

Se han informado eventos adversos hepáticos en pacientes que recibieron un régimen que contenía rilpivirina. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente, o aumentos marcados en las pruebas hepáticas antes del tratamiento pueden correr un mayor riesgo de agravación o de desarrollar aumentos en las pruebas de la función hepática con el uso de COMPLERA. Se han informado algunos casos de toxicidad hepática en pacientes que recibieron un régimen que contenía rilpivirina que no tenían enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables. Se recomienda realizar análisis de laboratorio apropiados antes de iniciar el tratamiento y monitorear la hepatotoxicidad durante el tratamiento con COMPLERA en pacientes con enfermedad hepática subyacente, como hepatitis B o C, o en pacientes con aumentos marcados en las pruebas hepáticas antes de iniciar el tratamiento. Asimismo, se deberá considerar el monitoreo con pruebas hepáticas en los pacientes sin disfunción hepática preexistente ni otros factores de riesgo.

### 7.1.6 Efectos óseos del tenofovir DF

#### *Densidad mineral ósea:*

En los ensayos clínicos en adultos infectados por el VIH-1, el tenofovir DF estuvo asociado a disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (DMO) y aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un aumento del recambio óseo con respecto a los comparadores. Las concentraciones séricas de la hormona paratiroidea y de 1,25-vitamina D también fueron más altos en los sujetos que recibieron tenofovir DF. Para obtener información adicional, consulte la ficha técnica de VIREAD® (tenofovir DF).

Se desconocen los efectos de los cambios asociados con el tenofovir DF en la DMO y en los marcadores bioquímicos sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo de fracturas en el futuro. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, es posible que el uso de tales suplementos sea beneficioso para todos los pacientes. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas.

#### *Defectos de mineralización:*

Se han informado casos de osteomalacia asociada con tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a las fracturas, en relación con el uso de tenofovir DF [ver *Reacciones adversas* (9.2)].

Se han informado asimismo casos de artralgia y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Deben considerarse la hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a la tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal



que presenten síntomas óseos o musculares persistentes o empeoramiento de los mismos mientras reciben productos que contienen tenofovir DF [ver Advertencias y precauciones (7.1.3)].

#### **7.1.7 Coadministración con otros productos**

COMPLERA no debe administrarse simultáneamente con otras especialidades farmacéuticas que contengan los principios activos emtricitabina o tenofovir DF, ni con especialidades farmacéuticas que contengan lamivudina, ni con dipivoxilo de adefovir. COMPLERA no debe administrarse con rilpivirina a menos que sea necesario para el ajuste de la dosis (p. ej., con rifabutin) [ver Dosificación y modo de administración (4) e Interacciones farmacológicas (7.2.5)].

#### **7.1.8 Redistribución de las grasas**

Se ha observado una redistribución/acumulación de la grasa corporal, que incluye obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical ("joroba de búfalo"), emaciación periférica, emaciación facial, agrandamiento de las mamas y "aspecto cushingoide" en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral. Se desconocen el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se ha establecido una relación causal.

#### **7.1.9 Síndrome de reconstitución inmunitaria**

Se han informado casos de síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado, incluidos los componentes de COMPLERA. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden presentar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o indolentes [como la infección causada por *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) o la tuberculosis], lo que puede requerir evaluación y tratamiento adicionales.

Se han informado asimismo casos de trastornos autoinmunitarios (como, por ejemplo, enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmunitaria, aunque el tiempo hasta la aparición es más variable y se pueden producir muchos meses después de iniciar el tratamiento.

#### **7.1.10 Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad**

Se han reportado reacciones cutáneas y de hipersensibilidad severas durante la experiencia posterior a la comercialización, incluyendo casos de Reacción a Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) con regímenes conteniendo rilpivirina. Mientras algunas de las reacciones cutáneas se acompañaron de síntomas constitucionales como fiebre, otras reacciones cutáneas se asociaron con disfunción orgánica, incluyendo elevaciones en los resultados de los análisis bioquímicos séricos hepáticos. Durante los estudios clínicos de fase 3, se reportaron erupciones cutáneas relacionadas con el tratamiento de al menos Grado 2 de severidad en el 1% de los pacientes que recibían rilpivirina más emtricitabina/tenofovir DF. En general, la mayoría de las erupciones cutáneas fueron de Grado 1 o 2 y ocurrieron durante las primeras cuatro



a seis semanas de tratamiento [véase *Reacciones Adversas* (9.1 y 9.2)].

Se debe interrumpir el tratamiento con COMPLERA inmediatamente si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad severas, incluyendo -pero sin limitarse al listado que se presenta- erupción cutánea severa o erupción cutánea acompañada por fiebre, ampollas, compromiso de las mucosas, conjuntivitis, edema facial, angioedema, hepatitis o eosinofilia. Debe controlarse el estado clínico general incluyendo parámetros de laboratorio, e iniciar la terapia apropiada.

## 7.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### **Consulte también Contraindicaciones (6) y Acción Farmacológica – Farmacología Clínica (3.2.3)**

COMPLERA es un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1; por lo tanto, COMPLERA no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales. No se proporciona información acerca de posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales. Consulte la ficha técnica de VIREAD y EMTRIVA, según sea necesario.

Se debe tener precaución al recetar COMPLERA con fármacos que pueden reducir la exposición a la rilpivirina [ver *Contraindicaciones (6), y Acción Farmacológica - Farmacología clínica (3.2..3)*].

En sujetos sanos, se ha demostrado que la administración de dosis supraterapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día) prolonga el intervalo QTc del electrocardiograma [ver *Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.2)*]. COMPLERA debe utilizarse con precaución cuando se coadministre con un fármaco que se sabe conlleva riesgo de *torsade de pointes*.

No se realizaron ensayos de interacciones medicamentosas con el comprimido de dosis fijas combinadas. Se llevaron a cabo estudios de interacciones medicamentosas con la emtricitabina, la rilpivirina o el tenofovir DF, los componentes de COMPLERA. Esta sección describe las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que se producen con COMPLERA [ver *Dosificación y modo de administración (4), Contraindicaciones (6) y Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.3)*].

### **7.2.1 Fármacos que inducen o inhiben las enzimas CYP3A**

La rilpivirina es metabolizada principalmente por la enzima 3A del citocromo P450 (CYP), por lo que los fármacos que inducen o inhiben las CYP3A pueden afectar la depuración de la rilpivirina [ver *Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.3), Contraindicaciones (6)*]. La coadministración de rilpivirina y fármacos que inducen las CYP3A puede ocasionar disminución en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la rilpivirina o a la clase de INNTI. La coadministración de rilpivirina y fármacos que inhiben las CYP3A puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.



Es poco probable que la rilpivirina en dosis de 25 mg una vez por día tenga un efecto clínicamente relevante en la exposición de fármacos metabolizados por las enzimas del CYP.

### **7.2.2 Fármacos que aumentan el pH gástrico**

La coadministración de rilpivirina con fármacos que aumentan el pH gástrico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la rilpivirina o a la clase de INNTI [ver *Tabla 5*].

### **7.2.3 Fármacos que afectan la función renal**

Debido a que la emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de COMPLERA con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de emtricitabina, tenofovir y/u otros fármacos que se eliminan por vía renal. Los ejemplos de fármacos que se eliminan por secreción tubular activa incluyen, entre otros, aciclovir, dipivoxilo de adefovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y AINE múltiples o a dosis altas [ver *Advertencias y precauciones (7.1.3)*].

### **7.2.4 Fármacos que prolongan el intervalo QT**

Se dispone de información limitada sobre la posibilidad de una interacción farmacodinámica entre la rilpivirina y los fármacos que prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. En un estudio realizado en sujetos sanos, se ha demostrado que la administración de dosis supraterapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día) prolonga el intervalo QTc del electrocardiograma [ver *Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.2)*]. COMPLERA debe utilizarse con precaución cuando se coadministre con un fármaco que se sabe conlleva riesgo de *torsade de pointes*.

### **7.2.5 Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas**

En la *Tabla 5*, se resume la información importante sobre las interacciones medicamentosas relacionadas con COMPLERA. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con la emtricitabina, la rilpivirina o el tenofovir DF como medicamentos individuales, y dichas interacciones pueden producirse con el uso de COMPLERA o constituyen posibles interacciones medicamentosas; no se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con COMPLERA [para consultar los datos farmacocinéticos, vea *Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.3)*, *Tablas 2-3*]. Las *tablas* incluyen interacciones potencialmente significativas, pero no abarcan todas ellas.



**Tabla 5 Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas<sup>a</sup>: Puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista.**

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración <sup>b</sup>	Comentario clínico
<b>Antiácidos:</b> antiácidos (p. ej., aluminio, hidróxido de magnesio o carbonato de calcio)	↔ rilpivirina (antiácidos administrados al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de la rilpivirina) ↓ rilpivirina (ingesta concomitante)	La combinación de COMPLERA y antiácidos debe utilizarse con precaución, dado que la coadministración puede ocasionar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (aumento del pH gástrico). Los antiácidos deben administrarse únicamente al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.
<b>Antimicobacterianos:</b> rifabutina	↓ rilpivirina <sup>c</sup>	El uso concomitante de COMPLERA con rifabutina puede producir reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A). Si se coadministra COMPLERA con rifabutina, se recomienda un comprimido adicional de 25 mg de rilpivirina una vez por día administrado de forma concomitante con COMPLERA y con una comida durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutina.
<b>Antimicóticos azoles:</b> fluconazol itraconazol ketoconazol posaconazol voriconazol	↑ rilpivirina <sup>c,d</sup> ↓ ketoconazol <sup>c,d</sup>	El uso concomitante de COMPLERA con antimicóticos azoles puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere un ajuste de la dosis cuando se coadministra COMPLERA con antimicóticos azoles. Cuando se coadministran antimicóticos azoles con COMPLERA, debe realizarse un monitoreo clínico para detectar infecciones micóticas intercurrentes.



Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración <sup>b</sup>	Comentario clínico
<b>Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>:</b> cimetidina famotidina nizatidina ranitidina	↔ rilpivirina <sup>c,d</sup> (famotidina administrada 12 horas antes de la rilpivirina o 4 horas después de la rilpivirina)  ↓ rilpivirina <sup>c,d</sup> (famotidina administrada 2 horas antes de la rilpivirina)	La combinación de COMPLERA y antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> debe utilizarse con precaución dado que la coadministración puede ocasionar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (aumento del pH gástrico). Los antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> deben administrarse únicamente al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.
<b>Antibióticos macrólidos o cetólidos:</b> claritromicina eritromicina telitromicina	↑ rilpivirina ↔ claritromicina ↔ eritromicina ↔ telitromicina	El uso concomitante de COMPLERA con claritromicina, eritromicina o telitromicina puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A). Siempre que sea posible, deben considerarse otras alternativas, como la azitromicina.
<b>Analgésicos narcóticos:</b> metadona	↓ R(-) metadona <sup>c</sup> ↓ S(+) metadona <sup>c</sup> ↔ rilpivirina <sup>c</sup> ↔ metadona <sup>c</sup> (cuando se usa con tenofovir)	No se requieren ajustes de la dosis al iniciar la coadministración de metadona con COMPLERA. Sin embargo, se recomienda realizar un monitoreo clínico, dado que es posible que sea necesario ajustar el tratamiento de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.

- Esta tabla no incluye todas las interacciones.
- Aumento = ↑; disminución = ↓; sin efecto = ↔
- La interacción se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas son previstas.
- Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis más alta que la dosis recomendada de rilpivirina. Las recomendaciones posológicas se aplican a la dosis recomendada de rilpivirina, que consiste en 25 mg una vez por día.

### 7.2.6 Fármacos sin interacciones observadas ni previstas con COMPLERA

No se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la emtricitabina y los siguientes medicamentos: famciclovir o tenofovir DF. De modo similar, en los estudios realizados en sujetos sanos, no se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre el tenofovir DF y los siguientes medicamentos: entecavir, metadona, anticonceptivos orales, ribavirina o tacrolimus.

Tampoco se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la rilpivirina y los siguientes medicamentos: acetaminofeno, atorvastatina, clorzoxazona, etinilestradiol, noretindrona, sildenafil, telaprevir o tenofovir DF. La rilpivirina



no exhibió un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la digoxina o metformina. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se coadministra rilpivirina con ribavirina.

### 7.3 CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD

*Emtricitabina:* En estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con la emtricitabina, no se observaron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en ratones tratados con dosis de hasta 750 mg por kg por día (26 veces la exposición sistémica humana con la dosis terapéutica de 200 mg por día) ni en ratas tratadas con dosis de hasta 600 mg por kg por día (31 veces la exposición sistémica humana con la dosis terapéutica).

La emtricitabina no fue genotóxica en la prueba bacteriana de retromutación (prueba de Ames) ni en los ensayos de linfoma de ratón o micronúcleos de ratón.

La emtricitabina no afectó la fertilidad en ratas machos con exposiciones aproximadamente 140 veces más altas ni en ratones machos y hembras con exposiciones aproximadamente 60 veces más altas (ABC) que en los seres humanos que recibieron la dosis diaria recomendada de 200 mg. La fertilidad fue normal en las crías de los ratones expuestos a diario desde antes del nacimiento (dentro del útero) hasta la madurez sexual, con exposiciones diarias (ABC) aproximadamente 60 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada de 200 mg.

*Rilpivirina:* Se evaluó el potencial cancerígeno de la rilpivirina mediante la administración por sonda oral a ratones y ratas hasta 104 semanas. Se administraron dosis diarias de 20, 60 y 160 mg por kg por día a ratones, y se administraron dosis de 40, 200, 500 y 1500 mg por kg por día a ratas. En las ratas, no se observaron neoplasias relacionadas con el fármaco. En los ratones, la rilpivirina tuvo resultados positivos para neoplasias hepatocelulares, tanto en machos como en hembras. Es posible que los hallazgos hepatocelulares observados en los ratones sean específicos de roedores. Con las dosis más bajas evaluadas en los estudios de carcinogenicidad, las exposiciones sistémicas (según los valores de ABC) a la rilpivirina fueron 21 veces (ratones) y 3 veces (ratas) mayores, en comparación con las exposiciones observadas en los seres humanos con la dosis recomendada (25 mg una vez por día).

La rilpivirina tuvo resultados negativos, tanto en ausencia como en presencia de un sistema de activación metabólica, en el ensayo de retromutación de Ames *in vitro* y en el de linfoma de ratón *in vitro* para la clastogenicidad. La rilpivirina no indujo daño cromosómico en la prueba de micronúcleos *in vivo* en ratones.

En un estudio realizado en ratas, no se observaron efectos en el apareamiento ni en la fertilidad al administrar hasta 400 mg de rilpivirina por kg por día, una dosis de rilpivirina que mostró toxicidad materna. Esta dosis está asociada con una exposición que es aproximadamente 40 veces más alta que la exposición obtenida en seres humanos con la dosis recomendada de 25 mg una vez por día.

*Tenofovir disoproxil fumarato:* Se llevaron a cabo estudios a largo plazo de carcinogenicidad oral del tenofovir DF en ratones y ratas, con exposiciones



aproximadamente hasta 16 veces (ratones) y 5 veces (ratas) mayores a las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica para la infección por el VIH-1. Con la dosis alta en ratones hembras, se incrementaron los adenomas hepáticos, con exposiciones 16 veces mayores que las de los seres humanos. En las ratas, el estudio arrojó resultados negativos en cuanto a hallazgos de carcinogénesis con exposiciones hasta 5 veces mayores que las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica.

El tenofovir DF fue mutagénico en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro* y negativo en una prueba de mutagenicidad bacteriana (prueba de Ames) *in vitro*. En un ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*, el tenofovir DF tuvo resultados negativos cuando se administró a ratones machos.

No hubo efectos en la fertilidad, la capacidad de apareamiento ni el desarrollo embrionario temprano cuando se administró tenofovir DF a ratas machos con una dosis equivalente a 10 veces la dosis para seres humanos, sobre la base de las comparaciones de la superficie corporal, durante 28 días antes del apareamiento y a las ratas hembras durante 15 días antes del apareamiento hasta el séptimo día de gestación. Sin embargo, se observó una alteración del ciclo estral en las ratas hembras.

## 7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 7.4.1 Embarazo

#### *Categoría B para el embarazo*

*Emtricitabina:* No se observó un aumento en la incidencia de variaciones y malformaciones fetales en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con la emtricitabina en ratones con exposiciones (área bajo la curva [ABC]) aproximadamente 60 veces más altas y en conejos con exposiciones aproximadamente 120 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada.

*Rilpivirina:* Los estudios realizados en animales no han mostrado ningún indicio de toxicidad embrionaria o fetal ni efectos en la función reproductora. En las crías de las ratas y conejas tratadas con rilpivirina durante la preñez y la lactancia, no se observaron efectos toxicológicamente significativos en los criterios de valoración del desarrollo. Las exposiciones en los niveles embriofetales sin efectos adversos observados en ratas y conejos fueron respectivamente 15 y 70 veces más altas que la exposición en seres humanos con la dosis recomendada de 25 mg una vez por día.

*Tenofovir disoproxil fumarato:* Se han realizado estudios sobre la reproducción en ratas y conejos con dosis hasta 14 y 19 veces la dosis para seres humanos, sobre la base de las comparaciones de la superficie corporal, que no revelaron ningún indicio de deterioro de la fertilidad ni de daño al feto a causa del tenofovir.

Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados realizados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre permiten predecir la respuesta en seres humanos, COMPLERA debe administrarse durante



el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

*Registro de embarazos con antirretrovirales:* A fin de monitorear los resultados en los fetos de mujeres embarazadas expuestas a COMPLERA, se ha establecido un registro de embarazos concebidos durante tratamientos con antirretrovirales. Se recomienda que los médicos registren a las pacientes que queden embarazadas en el siguiente sitio de internet: [www.apregistry.com](http://www.apregistry.com), o se comuniquen al +54 11 4858 9000 (interno 229) o a [farmacovigilancia@gador.com.ar](mailto:farmacovigilancia@gador.com.ar).

#### **7.4.2 Madres en período de lactancia**

**Se recomienda que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH.**

*Emtricitabina:* Las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas por VIH-1 muestran que la emtricitabina se excreta en la leche materna. Los niños amamantados cuyas madres reciban tratamiento con emtricitabina pueden correr el riesgo de desarrollar resistencia viral a la emtricitabina. Se desconocen otros riesgos asociados a la emtricitabina en niños amamantados cuyas madres reciban tratamiento con emtricitabina.

*Rilpivirina:* Los estudios realizados con ratas en período de lactancia y sus crías indican que la rilpivirina se encontraba presente en la leche de las ratas. No se sabe si la rilpivirina se excreta en la leche materna de los seres humanos.

*Tenofovir disoproxil fumarato:* Las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas por VIH-1 en la primera semana después del parto muestran que el tenofovir se excreta en la leche materna. Se desconoce el impacto de esta exposición en los niños amamantados.

Debido a la posibilidad tanto de transmisión del VIH como de reacciones adversas graves en los lactantes, **se debe indicar a las madres que no amamenten a sus hijos si están recibiendo COMPLERA.**

#### **7.4.3 Uso pediátrico**

No se recomienda el uso de COMPLERA en pacientes menores de 18 años porque no todos los componentes individuales de COMPLERA cuentan con recomendaciones posológicas, de seguridad y de eficacia para todos los grupos de edades pediátricas [ver *Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.3)*].

#### **7.4.4 Uso geriátrico**

Los estudios clínicos realizados con emtricitabina, rilpivirina o tenofovir DF no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años o más como para determinar si responden de modo diferente que los sujetos más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes de edad avanzada debe efectuarse con precaución, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disminución de las funciones hepática, renal o cardíaca, así como las enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos [ver *Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.3)*].



#### 7.4.5 Disfunción renal

Dado que COMPLERA es una combinación de dosis fijas, no debe recetarse a pacientes que requieran un ajuste de la dosis, como aquellos que tienen disfunción renal moderada, grave o terminal (depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml por minuto) o que requieren diálisis [ver *Advertencias y precauciones (7.1.3)*, *Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.3)*].

#### 7.4.6 Disfunción hepática

No se requiere ajustar la dosis de COMPLERA en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child Pugh) o moderada (clase B de Child Pugh). No se ha estudiado el efecto de COMPLERA en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child Pugh) [ver *Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.3)*].

### 7.5 TOXICOLOGÍA Y/O FARMACOLOGÍA EN ANIMALES

*Tenofovir disoproxil fumarato*: El tenofovir y el tenofovir DF administrados a ratas, perros y monos en estudios de toxicología con exposiciones (según los valores de ABC) equivalentes a 6 veces o más que las exposiciones observadas en los seres humanos ocasionaron toxicidad ósea. En los monos, la toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia. La osteomalacia observada en los monos mostró ser reversible al reducir la dosis o suspender el uso de tenofovir. En las ratas y los perros, la toxicidad ósea se manifestó en forma de disminución de la densidad mineral ósea. Se desconocen los mecanismos subyacentes de la toxicidad ósea.

Se observaron indicios de toxicidad renal en 4 especies animales. En estos animales, se observaron diversos grados de aumentos de creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, glucosuria, proteinuria, fosfaturia y/o calciuria, y de disminuciones del fosfato sérico. Estas toxicidades se observaron con exposiciones (según los valores de ABC) 2-20 veces más altas que las observadas en los seres humanos. No se conoce la relación de las anomalías renales, en particular la fosfaturia, con la toxicidad ósea.

## 8. ESTUDIOS CLÍNICOS

### *En sujetos infectados por el VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral*

La eficacia de COMPLERA se basa en los análisis de los datos obtenidos durante 48 y 96 semanas en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados: el estudio C209 (ECHO) y el subgrupo con TRUVADA (emtricitabina/tenofovir DF) del estudio C215 (THRIVE), realizados en sujetos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo (N=1368). Los estudios tienen un diseño idéntico, excepto por el régimen de fondo. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir ya sea 25 mg de rilpivirina (N=686) una vez por día o 600 mg de efavirenz (N=682) una vez por día junto con un régimen de fondo. En el estudio C209 (N=690), el régimen de fondo consistió en emtricitabina/tenofovir DF. En el estudio C215 (N=678), el régimen de fondo consistió en 2 INTI: emtricitabina/tenofovir



DF (60%, N=406) o lamivudina/zidovudina (30%, N=204) o abacavir más lamivudina (10%, N=68).

Para los sujetos que recibieron emtricitabina/tenofovir DF (N=1096) en los estudios C209 y C215, la media de la edad fue de 37 años (rango: 18-78), el 78% era de sexo masculino, el 62% era de raza blanca, el 24% era de raza negra, y el 11% era de raza asiática. La media basal del recuento de linfocitos CD4+ era de 265 células/mm<sup>3</sup> (rango: 1-888) y el 31% tenía recuentos de linfocitos CD4+ <200 células/mm<sup>3</sup>. La mediana basal del ARN del VIH-1 plasmático era de 5 log<sub>10</sub> copias/ml (rango: 2-7). Los sujetos fueron estratificados según el ARN del VIH-1 basal. El 50% de los sujetos tenía cargas virales basales ≤100.000 copias/ml, el 39% de los sujetos tenía una carga viral basal de 100.000 copias/ml a 500.000 copias/ml, y el 11% de los sujetos tenía una carga viral basal >500.000 copias/ml.

Los resultados del tratamiento durante 96 semanas para el subconjunto de sujetos que recibieron emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (Tabla 6) concuerdan en general con los resultados del tratamiento para todos los sujetos que participaron. La incidencia de fracaso virológico fue mayor en el grupo de la rilpivirina que en el grupo del efavirenz en la semana 96. Los fracasos virológicos y las suspensiones por eventos adversos se produjeron principalmente en las primeras 48 semanas de tratamiento.

**Tabla 6 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de los estudios C209 y C215 (datos combinados correspondientes a los sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF) en la semana 96<sup>a</sup>**

	Rilpivirina + FTC/TDF	Efavirenz + FTC/TDF
	N=550	N=546
ARN del VIH-1 <50 copias/ml <sup>b</sup>	77%	77%
ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml <sup>c</sup>	14%	8%
<b>Sin datos virológicos en la ventana de la semana 96</b> <b>Motivos</b>		
Abandono del estudio debido a un evento adverso o la muerte <sup>d</sup>	4%	9%
Abandono del estudio por otros motivos <sup>e</sup> y el último ARN del VIH-1 disponible <50 copias/ml (o faltante)	4%	6%
Datos faltantes durante la ventana pero mientras se continuaba en el estudio	≤1%	<1%
<b>ARN del VIH-1 &lt;50 copias/ml por ARN del VIH-1 basal (copias/ml)</b>		



≤100.000	83%	80%
>100.000	71%	74%
<b>ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml<sup>c</sup> por ARN del VIH-1 basal (copias/ml)</b>		
≤100.000	7%	5%
>100.000	22%	12%
<b>ARN del VIH-1 &lt;50 copias/ml por recuento de linfocitos CD4+ basal (células/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	68%	72%
≥200	82%	79%
<b>ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml<sup>c</sup> por recuento de linfocitos CD4+ basal (células/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	27%	12%
≥200	8%	7%

- Los análisis se basaron en los datos de las últimas cargas virales observadas dentro de la ventana de la semana 96 (semanas 90-103).
- La diferencia prevista (IC del 95%) de la tasa de respuesta es 0,5% (-4,5% a 5,5%) en la semana 96.
- Incluye a los sujetos que tenían ≥50 copias/ml en la ventana de la semana 96; los sujetos que suspendieron el tratamiento en forma anticipada debido a la falta o pérdida de eficacia; los sujetos que suspendieron el tratamiento por motivos distintos de un evento adverso, la muerte o la falta o pérdida de eficacia y que, en el momento de la suspensión del tratamiento, tenían un valor de carga viral ≥50 copias/ml; y los sujetos que tuvieron un cambio en el régimen de fondo que no estaba permitido por el protocolo.
- Incluye a los sujetos que suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso o la muerte, si como consecuencia faltaban datos virológicos durante el tratamiento en la ventana de la semana 96.
- Incluye a los sujetos que suspendieron el tratamiento por motivos distintos de un evento adverso, la muerte o la falta o pérdida de eficacia, p. ej., consentimiento retirado, pérdida durante el seguimiento, etc.

En función de los datos combinados obtenidos de los estudios C209 y C215, el aumento medio del recuento de linfocitos CD4+ con respecto al valor basal en la semana 96 fue de 226 células/mm<sup>3</sup> para los sujetos tratados con rilpivirina más emtricitabina/tenofovir DF y de 223 células/mm<sup>3</sup> para los sujetos tratados con efavirenz más emtricitabina/tenofovir DF.

#### En sujetos con supresión virológica infectados por el VIH-1

En el estudio 106, un estudio aleatorizado y abierto en adultos con supresión virológica infectados por el VIH-1, se evaluó la eficacia y la seguridad de cambiar de un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir en combinación con dos INTI a COMPLERA. Los sujetos tenían que estar recibiendo su primer o su segundo régimen antirretroviral, sin antecedentes de fracaso virológico, no tener actualmente y sin antecedentes de resistencia a ninguno de los tres componentes de COMPLERA y deben haber presentado supresión (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) durante al menos 6 meses antes de la selección. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a cambiar a COMPLERA al inicio (grupo de COMPLERA, N = 317), o a permanecer con su régimen antirretroviral basal



durante 24 semanas (grupo de IRB, N = 159) y luego cambiar a COMPLERA durante otras 24 semanas (N = 152). Los sujetos tenían una media de edad de 42 años (intervalo: 19 a 73), el 88% era de sexo masculino, el 77% era blanco, el 17% era de negro y el 17% era hispano/latino. El recuento medio basal de linfocitos CD4+ era de 584 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 42 a 1484). La aleatorización se estratificó según el uso de tenofovir DF y/o lopinavir/ritonavir en el régimen basal.

Los resultados del tratamiento se presentan en la Tabla 7.

**Tabla 7 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en el estudio GS-US-264-0106**

	<b>COMPLERA</b>	<b>Permanecieron con su régimen basal (IRB)</b>
	<b>Semana 48<sup>a</sup></b>	<b>Semana 24<sup>b</sup></b>
	<b>N = 317</b>	<b>N = 159</b>
<b>ARN del VIH-1 &lt;50 copias/ml<sup>c</sup></b>	89% (283/317)	90% (143/159)
<b>ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml<sup>d</sup></b>	3% (8/317)	5% (8/159)
<b>Sin datos virológicos en la ventana de la semana 24</b>		
Abandono del medicamento del estudio debido a un EA o la muerte <sup>e</sup>	2% (7/317)	0%
Abandono del medicamento del estudio por otros motivos y último valor disponible de ARN del VIH-1 <50 copias/ml <sup>f</sup>	5% (16/317)	3% (5/159)
Datos faltantes durante la ventana pero recibe el medicamento del estudio	1% (3/317)	2% (3/159)

- La ventana de la semana 48 está entre los días 295 y 378 (inclusive).
- Para los sujetos en el grupo de IRB que mantuvieron su régimen basal durante 24 semanas y luego cambiaron a COMPLERA, la ventana de la semana 24 está entre el día 127 y el día de la primera dosis de COMPLERA.
- La diferencia prevista (IC del 95%) de la tasa de respuesta de cambiar a COMPLERA en la semana 48 en comparación con permanecer con el régimen basal en la semana 24 (en ausencia de resultados de la semana 48 del grupo de IRB por el diseño del estudio) es del -0,7% (-6,4% a 5,1%).
- Incluye a los sujetos con ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml dentro de la ventana temporal, a los sujetos que suspendieron el tratamiento por motivos de falta o pérdida de eficacia y a los sujetos que suspendieron el tratamiento por motivos distintos de un evento adverso o la muerte y que en el momento de la suspensión tenían una carga viral ≥50 copias/ml.
- Incluye a los sujetos que suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso o la muerte en cualquier punto de la ventana temporal desde el día 1 si, como consecuencia, esto dio lugar a la falta de datos virológicos durante el tratamiento en la ventana especificada.
- Incluye a los sujetos que suspendieron el tratamiento por motivos distintos de un evento adverso, la muerte o la falta o pérdida de eficacia, p. ej., retiro del consentimiento, pérdida durante el seguimiento, etc.



## 9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones farmacológicas adversas se analizan en otras secciones del prospecto:

- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis [ver Advertencias y precauciones (7.1.1)].
- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B [ver Advertencias y precauciones (7.1.2)].
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal [ver Advertencias y precauciones (7.13)].
- Trastornos depresivos [ver Advertencias y precauciones (7.1.4)].
- Hepatotoxicidad [ver Advertencias y precauciones (7.1.5)].
- Efectos óseos del tenofovir DF [ver Advertencias y precauciones (7.1.6)].
- Síndrome de reconstitución inmunitaria [ver Advertencias y precauciones (7.1.9)].
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad [ver Advertencias y precauciones (7.1.10)].

### 9.1 Reacciones adversas observadas en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos realizados con un determinado fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos realizados con otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

*En sujetos infectados por el VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral*

*Reacciones farmacológicas adversas emergentes del tratamiento que se observaron en los estudios C209 y C215:* La evaluación de seguridad de la rilpivirina, utilizada en combinación con otros fármacos antirretrovirales, se basa en los datos combinados en la semana 96 obtenidos de 1368 sujetos en los ensayos de fase 3 TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) realizados en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo. Un total de 686 sujetos recibieron rilpivirina en combinación con otros fármacos antirretrovirales como régimen de fondo; la mayoría (N=550) recibió emtricitabina/tenofovir DF como régimen de fondo. La cantidad de sujetos aleatorizados al grupo de control con efavirenz fue de 682; 546 de ellos recibieron emtricitabina + tenofovir DF como régimen de fondo [ver Estudios clínicos (8)]. La mediana de la duración de la exposición para los sujetos de cualquiera de los dos grupos de tratamiento fue de 104 semanas.



En la Tabla 8, se muestran las reacciones farmacológicas adversas (RFA) observadas en la semana 96 en sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz más emtricitabina/tenofovir DF como régimen de fondo. No se identificaron nuevos tipos de reacciones adversas entre la semana 48 y la semana 96. Las reacciones farmacológicas adversas observadas en este subconjunto de sujetos concordaron, en general, con las reacciones observadas en la población general de pacientes que participaron en estos estudios.

La proporción de sujetos que suspendieron el tratamiento con rilpivirina o efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF debido a una RFA, independientemente de la gravedad, fue del 2% y del 5%, respectivamente. Las RFA más frecuentes que provocaron la suspensión del tratamiento consistieron en trastornos psiquiátricos: 9 (1,6%) sujetos del grupo de rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF y 12 (2,2%) sujetos del grupo de efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF. Se produjeron eventos de erupción cutánea que provocaron la suspensión del tratamiento en 1 (0,2%) sujeto del grupo de rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF y en 10 (1,8%) sujetos del grupo de efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF.

#### *Reacciones farmacológicas adversas frecuentes*

En la Tabla 8, se muestran las RFA clínicas a la rilpivirina o al efavirenz de intensidad al menos moderada (grado  $\geq 2$ ) que se informaron en al menos el 2% de los sujetos adultos.



**Tabla 8 Reacciones farmacológicas adversas emergentes del tratamiento seleccionadas<sup>a</sup> (grados 2-4) que se informaron en  $\geq 2\%$  de los sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 96)**

	Rilpivirina + FTC/TDF	Efavirenz + FTC/TDF
	N=550	N=546
Trastornos gastrointestinales Náuseas	1%	2%
Trastornos del sistema nervioso Cefalea Mareos	2% 1%	2% 7%
Trastornos psiquiátricos Trastornos depresivos <sup>b</sup> Insomnio Sueños anormales	2% 2% 1%	2% 2% 3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Erupción cutánea	1%	5%

- Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos emergentes del tratamiento de grados 2-4 que se evaluaron como relacionados con el fármaco del estudio.
- Incluyen las reacciones farmacológicas adversas informadas como estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, estado de ánimo alterado, pensamientos negativos, intento de suicidio, ideación suicida.

**Rilpivirina:** Las reacciones farmacológicas adversas emergentes del tratamiento de intensidad al menos moderada (grado  $\geq 2$ ) que se produjeron en menos del 2% de los sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (N=686) en los estudios clínicos C209 y C215 incluyen (agrupadas por sistema corporal): vómitos, diarrea, molestias abdominales, dolor abdominal, fatiga, colecistitis, coleditiasis, disminución del apetito, somnolencia, trastornos del sueño, ansiedad, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis mesangioproliferativa y nefrolitiasis.

**En sujetos con supresión virológica infectados por el VIH-1**

No se identificaron reacciones adversas nuevas a COMPLERA en los sujetos estables con supresión virológica que cambiaron a COMPLERA desde un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir; sin embargo, la frecuencia de las reacciones adversas aumentó en un 20% (Estudio 106) tras cambiar a COMPLERA.

**Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato:** En los ensayos clínicos con emtricitabina o



tenofovir DF en combinación con otros antirretrovirales, se observaron las siguientes reacciones adversas:

Las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo en un ensayo clínico de fase 3 con emtricitabina y tenofovir DF en combinación con otro antirretroviral incluyen diarrea, náuseas, fatiga, cefalea, mareos, depresión, insomnio, sueños anormales y erupción cutánea. Además, las reacciones farmacológicas adversas que se produjeron en al menos el 5% de los sujetos con o sin tratamiento previo que recibieron emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en ensayos clínicos incluyen dolor abdominal, dispepsia, vómitos, fiebre, dolor, nasofaringitis, neumonía, sinusitis, infección en las vías respiratorias superiores, artralgia, dolor de espalda, mialgia, parestesia, neuropatía periférica (que incluye neuritis y neuropatía periféricas), ansiedad, aumento de la tos y rinitis.

Se han informado casos de alteración del color de la piel con una frecuencia mayor entre los sujetos tratados con emtricitabina; se manifestó con hiperpigmentación en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies que, en general, fue una reacción leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y significación clínica.

*Anomalías de laboratorio:* En la Tabla 9, se presentan los porcentajes de sujetos tratados con rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF o con efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 que presentaron anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento seleccionadas (grados 1 a 4), que representan la toxicidad de peor grado.



**Tabla 9 Anomalías de laboratorio seleccionadas (grados 1-4) informadas en sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 96)**

		Rilpivirina + FTC/TDF	Efavirenz + FTC/TDF
Anomalia en los parámetros de laboratorio (%)	Rango de toxicidad de DAIDS	N=550	N=546
<b>BIOQUÍMICA</b>			
Aumento de creatinina			
Grado 1	1,1-1,3 x LSN <sup>a</sup>	6%	1%
Grado 2	>1,3-1,8 x LSN	1%	1%
Grado 3	>1,8-3,4 x LSN	<1%	0
Grado 4	>3,4 x LSN	0	<1%
Aumento de AST			
Grado 1	1,25-2,5 x LSN	16%	19%
Grado 2	>2,5-5,0 x LSN	4%	7%
Grado 3	>5,0-10,0 x LSN	2%	3%
Grado 4	>10,0 x LSN	1%	1%
Aumento de ALT			
Grado 1	1,25-2,5 x LSN	19%	22%
Grado 2	>2,5-5,0 x LSN	5%	7%
Grado 3	>5,0-10,0 x LSN	1%	2%
Grado 4	>10,0 x LSN	1%	1%
Aumento de bilirrubina total			
Grado 1	1,1-1,5 x LSN	6%	<1%
Grado 2	>1,5-2,5 x LSN	3%	1%
Grado 3	>2,5-5,0 x LSN	1%	<1%
Aumento de colesterol total (en ayunas)			
Grado 1	200-239 mg/dl	14%	31%



Grado 2	240-300 mg/dl	6%	18%
Grado 3	>300 mg/dl	<1%	2%
Aumento de colesterol LDL (en ayunas)			



		Rilpivirina + FTC/TDF	Efavirenz + FTC/TDF
<b>Anomalía en los parámetros de laboratorio (%)</b>	<b>Rango de toxicidad de DAIDS</b>	<b>N=550</b>	<b>N=546</b>
Grado 1	130-159 mg/dl	13%	28%
Grado 2	160-190 mg/dl	5%	13%
Grado 3	>190 mg/dl	1%	4%
Aumento de triglicéridos (en ayunas)			
Grado 2	500-750 mg/dl	1%	2%
Grado 3	751-1200 mg/dl	1%	2%
Grado 4	>1200 mg/dl	0	1%

N = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

a. LSN = límite superior del valor normal.

Nota: Los porcentajes se calcularon en función de la cantidad de sujetos en la población por intención de tratar (*intent to treat*, ITT) con emtricitabina + tenofovir DF como régimen de fondo.

*Emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato*: Las siguientes anomalías de laboratorio se han informado anteriormente en sujetos que recibieron tratamiento con emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en otros ensayos clínicos: anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 correspondientes a aumento de amilasa pancreática ( $>2,0 \times$  LSN), aumento de amilasa sérica ( $>175$  U/l), aumento de lipasa ( $>3,0 \times$  LSN), aumento de fosfatasa alcalina ( $>550$  U/l), aumento o disminución de glucosa sérica ( $<40$  o  $>250$  mg/dl), aumento de glucosuria ( $\geq 3+$ ), aumento de creatinina cinasa (M:  $>990$  U/l; F:  $>845$  U/l), disminución de neutrófilos ( $<750/\text{mm}^3$ ) y aumento de hematuria ( $>75$  hematíes/CGA).

#### *Función suprarrenal*

En los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (N=686), hubo un cambio medio general en la semana 96 con respecto al valor basal de cortisol de  $-19,1$  (IC del 95%:  $-30,9$ ;  $-7,4$ ) nmol/l en el grupo de rilpivirina y de  $-0,6$  (IC del 95%:  $-13,3$ ;  $12,2$ ) nmol/l en el grupo de efavirenz. En la semana 96, el cambio medio con respecto al valor basal en los niveles de cortisol estimulado por la corticotropina fue inferior en el grupo de rilpivirina ( $+18,4 \pm 8,36$  nmol/l) que en el grupo de efavirenz ( $+54,1 \pm 7,24$  nmol/l). Los valores medios para el cortisol basal y el cortisol estimulado por la corticotropina en la semana 96 estuvieron dentro del rango normal. En general, no se produjeron eventos adversos graves, muertes ni suspensiones del tratamiento que puedan atribuirse claramente a la insuficiencia suprarrenal. Los efectos en la función suprarrenal fueron similares según los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos [IN(t)TI] de fondo.



### *Creatinina sérica*

En los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (N=686), hubo un pequeño aumento en la creatinina sérica durante las 96 semanas de tratamiento con rilpivirina. La mayor parte de este aumento se produjo dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento con un cambio medio de 0,1 mg/dl (rango: -0,3 mg/dl a 0,6 mg/dl) observado hasta la semana 96. En los sujetos que ingresaron en el ensayo con disfunción renal leve o moderada, el aumento de creatinina sérica observado fue similar al aumento observado en sujetos con función renal normal. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes y ningún sujeto suspendió el tratamiento debido a los aumentos en la creatinina sérica. Los aumentos en la creatinina fueron similares según los IN(t)TI de fondo.

### *Lípidos séricos*

En la Tabla 10, se presentan los cambios con respecto al valor basal en el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos.



**Tabla 10 Valores de lípidos informados en sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215<sup>a</sup>**

	Datos combinados obtenidos del análisis a las 96 semanas de los ensayos C209 y C215							
	Rilpivirina + FTC/TDF N=550				Efavirenz + FTC/TDF N=546			
	N	Valor basal	Semana 96		N	Valor basal	Semana 96	
Media		Media (mg/dl)	Media (mg/dl)	Cambio medio <sup>b</sup> (mg/dl)		Media (mg/dl)	Media (mg/dl)	Cambio medio <sup>b</sup> (mg/dl)
Colesterol total (en ayunas)	430	162	164	2	401	160	186	26
Colesterol HDL (en ayunas)	429	42	45	4	399	40	50	11
Colesterol LDL (en ayunas)	427	97	97	-1	397	96	110	14
Triglicéridos (en ayunas)	430	123	109	-14	401	127	133	6

N = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

- Se excluyen los sujetos que recibieron hipolipemiantes durante el periodo de tratamiento.
- El cambio con respecto al valor basal corresponde a la media de los cambios intrapaciente con respecto al valor basal para los pacientes que disponen del valor basal y del valor de la semana 96.

#### *Sujetos coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o la hepatitis C*

En los pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B o C que recibieron rilpivirina en los estudios C209 y C215, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue más alta que en los sujetos sin coinfección que recibieron rilpivirina. Se observó el mismo aumento en el grupo de efavirenz. La exposición farmacocinética a la rilpivirina en los sujetos coinfectados fue similar a la de los sujetos sin coinfección.

### **9.2 Experiencia poscomercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de los regímenes que contienen rilpivirina o tenofovir DF. Debido a que las reacciones que aparecen en el periodo poscomercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.



## COMPLERA

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad severas, incluyendo casos de Reacción a Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).

*Rilpivirina:*

### Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

*Emtricitabina:*

No se han identificado reacciones adversas poscomercialización para incluir en esta sección.

*Tenofovir disoproxil fumarato:*

### Trastornos del sistema inmunitario

Reacción alérgica, incluso angioedema

### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

### Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

### Trastornos hepatobiliares

Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (más comúnmente: AST, ALT, gamma GT)

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo y puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía

### Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrogénica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Astenia



Las siguientes reacciones adversas, indicadas bajo los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden producirse como consecuencia de una tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

## 10. SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, debe monitorearse al paciente para detectar cualquier indicio de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis con COMPLERA consiste en medidas generales de sostén, que incluyen el monitoreo de los signos vitales y ECG (intervalo QT), así como la observación del estado clínico del paciente.

*Emtricitabina:* Se dispone de experiencia clínica limitada con dosis superiores a la dosis terapéutica de EMTRIVA. En un estudio de farmacología clínica, se administraron dosis únicas de 1200 mg de emtricitabina a 11 sujetos. No se informaron reacciones adversas graves. No se conocen los efectos de dosis más altas.

El tratamiento con hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina durante un período de 3 horas de diálisis, iniciado dentro de 1,5 horas de haber administrado la dosis de emtricitabina (velocidad de flujo sanguíneo de 400 ml por minuto y velocidad de flujo del dializado de 600 ml por minuto). No se sabe si la emtricitabina puede eliminarse mediante diálisis peritoneal.

*Rilpivirina:* No hay ningún antídoto específico para tratar la sobredosis con rilpivirina. La experiencia de sobredosis con rilpivirina en seres humanos es limitada. Dado que la rilpivirina presenta un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, es poco probable que la diálisis elimine significativamente la rilpivirina.

Puede administrarse carbón activado para ayudar a eliminar el principio activo no absorbido.

*Tenofovir disoproxil fumarato:* Se dispone de experiencia clínica limitada con dosis superiores a la dosis terapéutica de 300 mg de VIREAD. En un estudio, se administraron 600 mg de tenofovir DF por vía oral a 8 sujetos durante 28 días, y no se informaron reacciones adversas graves. No se conocen los efectos de dosis más altas.

El tenofovir se elimina de forma eficiente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Después de una dosis única de 300 mg de VIREAD, una sesión de hemodiálisis de cuatro horas eliminó aproximadamente el 10% de la dosis administrada de tenofovir.

*“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 CONSERVACIÓN

Mantener el envase bien cerrado hasta 25°C (eventualmente entre 15°C y 30°C).

## 12 PRESENTACIÓN

COMPLERA se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**"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., Mississauga, Ontario, Canadá para Gilead Sciences Inc. Foster City, EE.UU.

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°

COMPLERA, EMTRIVA, TRUVADA y VIREAD son marcas comerciales de Gilead Sciences, Inc., o de sus compañías relacionadas. Todas las demás marcas comerciales a las que se hace referencia en este documento pertenecen a sus respectivos propietarios.

© Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados

AR/UR-JUL15-US-MAY15

Fecha de última revisión:   /  /  

  
firma  
Digital

LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



firma  
Digital

ABENIACAR Adelmo Federico  
Apoderado  
Gador S.A.  
30.50098718.5



firma  
Digital

GRECO Olga Noemí  
Directora Técnica  
Gador S.A.  
30-50098718-5

47

**PROYECTO DE ETIQUETA DE ENVASE PRIMARIO**

**COMPLERA®**

**EMTRICITABINA 200 mg, RILPIVIRINA 25 mg, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto de COMPLERA® contiene:

Emtricitabina	200 mg.
Rilpivirina (equivalente a 27,5 mg de Rilpivirina ClH)	25 mg
Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de Tenofovir disoproxil)	300 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Povidona, Almidón pregelatinizado, Polisorbato 20, Croscaramelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II púrpura 33G100000	c.s.

Posología: según prescripción médica.

Lote N°:

Vencimiento

Conservación: Mantener el envase bien cerrado a 25°C (eventualmente entre 15°C y 30°C).

**"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., Mississauga, Ontario, Canadá para Gilead Sciences Inc. EE.UU.

Representado, Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Bs. As. - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Contenido: 30 Comprimidos recubiertos.



**firma  
Digital**

LOPEZ Rogello Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



**firma  
Digital**

GRECO Olga Noemi  
Directora Técnica  
Gador S.A.  
30-50098718-5



**firma  
Digital**

ABENIACAR Adelmo Federico  
Apoderado  
Gador S.A.  
30.50098718.5

**PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO**

**COMPLERA®**

**EMTRICITABINA 200 mg, RILPIVIRINA 25 mg, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto de **COMPLERA®** contiene:

Emtricitabina	200 mg,
Rilpivirina (equivalente a 27,5 mg de Rilpivirina CIH)	25 mg
Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de Tenofovir disoproxil)	300 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Povidona, Almidón pregelatinizado, Polisorbato 20, Croscaramelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II púrpura 33G100000	c.s.

Posología: según prescripción médica.

Lote N°:

Vencimiento

Conservación: Mantener el envase bien cerrado a 25°C (eventualmente entre 15°C y 30°C).

"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., Mississauga, Ontario, Canadá para Gilead Sciences Inc. Foster City, EEUU.

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°

Contenido: 30 Comprimidos recubiertos.



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

 **firma**  
*Digital*

ABENIACAR Adelmo Federico  
Apoderado  
Gador S.A.  
30.50098718.5

 **firma**  
*Digital*

GRECO Olga Noemi  
Directora Técnica  
Gador S.A.  
30-50098718-5



9 de diciembre de 2015

**DISPOSICIÓN N° 10510**  
**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO**  
**DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**  
**CERTIFICADO N° 57834**  
**TROQUELES**  
**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000087-15-5**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg - RILPIVIRINA 25 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	637642

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 2191

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



BARLARO Claudia Alicia  
Bioquímica  
Dirección de Gestión de  
Información Técnica  
A.N.M.A.T.



Buenos Aires, 04 DE DICIEMBRE DE 2015.-

**DISPOSICIÓN N° 10510**

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

**CERTIFICADO N° 57834**

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: COMPLERA

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

Concentración: 200 mg - 300 mg - 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg - RILPIVIRINA 25 mg

<b>Excipiente (s)</b>
CELULOSA MICROCRISTALINA 210 mg NÚCLEO LACTOSA MONOHIDRATO 269,8 mg NÚCLEO POVIDONA 3,25 mg NÚCLEO ALMIDON PREGELATINIZADO 50 mg NÚCLEO POLISORBATO 20 0,35 mg NÚCLEO CROSCARMELOSA SODICA 76,1 mg NÚCLEO ESTEARATO DE MAGNESIO 13 mg NÚCLEO OPADRY II PURPURA 33G100000 34,5 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: FRASCO PEAD CON TAPA CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: FRASCO PEAD CON TAPA Y GEL DESECANTE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Otras condiciones de conservación: 25°C (15-30°C)

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 36 MESES

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

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AR08

Clasificación farmacológica: ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO

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

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: COMPLERA está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con ARN del VIH-1 menor o igual a 100.000 copias/ml al comienzo del tratamiento, y en ciertos pacientes adultos con supresión virológica definida como ARN del VIH-1 <50 copias/ml y con un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento para sustituir su régimen de tratamiento antirretroviral actual. • Deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con COMPLERA en pacientes adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral: • La cantidad de sujetos que presentaron fracaso virológico, definido como ARN del VIH-1 =50 copias/ml, fue mayor en los sujetos tratados con rilpivirina que tenían un valor de ARN del VIH-1 superior a 100.000 copias/ml al comienzo del tratamiento, en comparación con los sujetos tratados con rilpivirina que tenían un valor de ARN del VIH-1 inferior o igual a 100.000 copias/ml. •

Independientemente del nivel de ARN del VIH-1 al comienzo del tratamiento, un mayor número de sujetos tratados con rilpivirina con un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> presentó fracaso virológico en comparación con los sujetos tratados con rilpivirina con un recuento de linfocitos CD4+ superior o igual a 200 células/mm<sup>3</sup>. • La tasa de fracasos virológicos observados en los sujetos tratados con rilpivirina arrojó una tasa más alta de resistencia general al tratamiento y de resistencia cruzada a la clase de inhibidores no análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa en comparación con el efavirenz. • La cantidad de sujetos que desarrollaron resistencia asociada con el tenofovir y la lamivudina/emtricitabina fue mayor en los sujetos tratados con rilpivirina que en los tratados con efavirenz. • La eficacia de COMPLERA se estableció en pacientes con supresión virológica, definida como ARN del VIH-1 <50 copias/ml, con un régimen estable que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir. Se deben tener en cuenta los siguientes puntos al considerar la sustitución del régimen actual por COMPLERA en adultos con supresión virológica: • Los pacientes no deben tener antecedentes de fracaso virológico. • Los pacientes deben haber presentado una supresión estable durante al menos 6 meses antes de cambiar de tratamiento. • Los pacientes deben estar recibiendo actualmente su primer, o segundo régimen antirretroviral antes de cambiar de tratamiento. • Los pacientes no deben tener en la actualidad ni tener antecedentes de resistencia a ninguno de los tres componentes de COMPLERA. • Se recomienda un monitoreo adicional del ARN del VIH-1 y de la tolerabilidad del régimen después de sustituir el tratamiento a fin de evaluar cualquier posible fracaso o rebote virológico. No se

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 669  
(C1084AAD), CABA



recomienda el uso de COMPLERA en pacientes menores de 18 años

**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 (CANADÁ)

**b) Acondicionamiento primario:**

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

**c) Acondicionamiento secundario:**

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

**d) Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	4650 Y 6565-09	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

País de origen de elaboración: CANADÁ (CANADÁ)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS 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



AMÉRICA)

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000087-15-5



LOPEZ Rogello Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

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