



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **8909**

BUENOS AIRES, 31 JUL 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017228-16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada STRIBILD / ELVITEGRAVIR - COBICISTAT - EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ELVITEGRAVIR 150 mg - COBICISTAT 150 mg - EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg; aprobada por Certificado N° 57.274.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **8909**

certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada STRIBILD / ELVITEGRAVIR - COBICISTAT - EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ELVITEGRAVIR 150 mg - COBICISTAT 150 mg - EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, aprobada por Certificado N° 57.274 y Disposición N°



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **8909**

6283/13, propiedad de la firma GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 538 a 584, 591 a 637 y 644 a 690, para los prospectos y de fojas 585 a 590, 638 a 643 y 691 a 696, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6283/13 los prospectos autorizados por las fojas 538 a 584 y la información para el paciente autorizada por las fojas 585 a 590, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.274 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

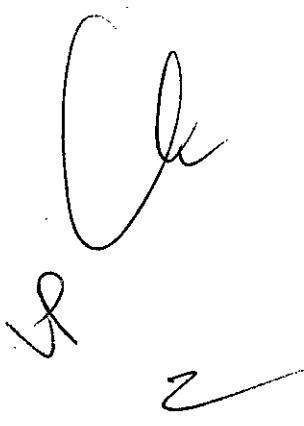
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017228-16-9

DISPOSICIÓN N° **8909**

Jfs

  
Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.





"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8909** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.274 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: STRIBILD / ELVITEGRAVIR - COBICISTAT - EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ELVITEGRAVIR 150 mg - COBICISTAT 150 mg - EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6283/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005989-13-8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1663/16 (prospectos de información para el paciente).-	Prospectos de fs. 538 a 584, 591 a 637 y 644 a 690, corresponde desglosar de fs. 538 a 584. Información para el paciente de fs. 585 a 590, 638 a 643 y 691 a 696, corresponde desglosar de fs. 585 a 590.-

*[Handwritten signature and initials]*



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.274 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...**31 JUL 2017**

Expediente N° 1-0047-0000-017228-16-9

DISPOSICIÓN N° **8909**

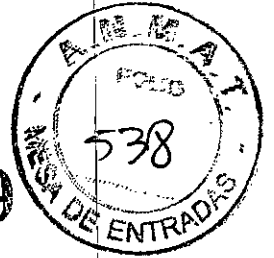
Jfs

Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

31 JUL 2017

B909



**PROYECTO DE PROSPECTO**

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

Industria Canadiense

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto de STRIBILD® contiene:

Elvitegravir	150 mg
Cobicistat	150 mg
Emtricitabina	200 mg
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg

Excipientes: Hidroxipropilcelulosa, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II verde 85F91215 c.s.

**1 ACCIÓN TERAPÉUTICA**

STRIBILD es una combinación de dosis fija de los medicamentos antivirales elvitegravir (reforzado con el inhibidor de la CYP3A cobicistat) emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF).

**CÓDIGO ATC: J05AR09**

**2 INDICACIONES**

STRIBILD está indicado como un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y en pacientes pediátricos de 12 años o más que pesan al menos 35 kg y que no tienen antecedentes de haber recibido tratamiento antirretroviral, o para reemplazar el régimen antirretroviral actual en aquellos pacientes con supresión virológica (ARN del VIH-1 inferior a 50 copias/ml) que hayan estado bajo un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses sin antecedentes de fracaso terapéutico ni sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a los componentes individuales de STRIBILD [ver Estudios Clínicos (8)].

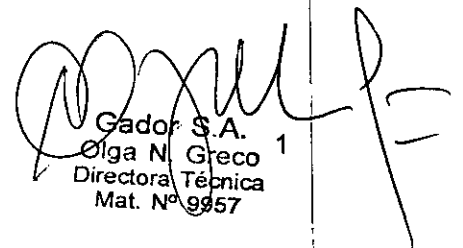
**3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

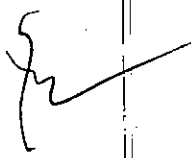
**3.1 DESCRIPCIÓN**

STRIBILD es un comprimido de combinación de dosis fija que contiene elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF para administración oral.

- Elvitegravir es un inhibidor de transferencia de cadenas de integrasa del VIH-1.

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO R. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



8909

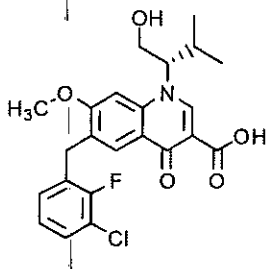


- Cobicistat es un inhibidor basado en un mecanismo de enzimas de citocromo P450 (CYP) de la familia CYP3A.
- Emtricitabina es un análogo de nucleósido sintético de la citidina.

Tenofovir DF se convierte *in vivo* a tenofovir, un fosfonato nucleósido acíclico (nucleótido) análogo de 5' adenosinmonofosfato. Cada comprimido contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir DF (equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir). Los comprimidos incluyen los siguientes ingredientes inactivos: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio, croscaramelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio. Los comprimidos están recubiertos con una película de material de revestimiento que contiene laca de aluminio carmín índigo (FD&C Azul N° 2), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

**Elvitegravir:** El nombre químico de elvitegravir es 6-(3-Cloro-2-fluorobenzilo)-1-[(2S)-1-hidroxi-3-metilbutano-2-il]-7-metoxi-4-oxo-1,4-ácido dihidroquinolina-3-carboxílico.

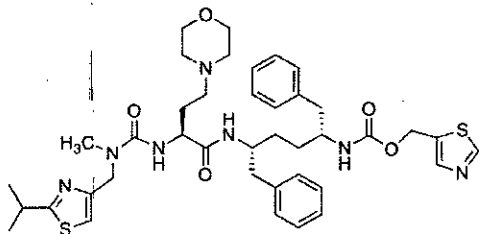
Tiene una fórmula molecular de  $C_{23}H_{23}ClFNO_5$  y un peso molecular de 447,9. Posee la siguiente fórmula estructural:



Elvitegravir es un polvo blanco a amarillo pálido con una solubilidad de menos de 0,3 microgramos por mL en agua a 20 °C.

**Cobicistat:** El nombre químico de cobicistat es 1,3-tiazol-5-ilmetil [(2R,5R)-5-[[[(2S)-2-[[metil[[2-(propano-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]carbamoil]amino]-4-(morfolin-4-il)butanoil]amino]-1,6-difenilhexano-2-il]carbamato.

Tiene una fórmula molecular de  $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$  y un peso molecular de 776,0. Posee la siguiente fórmula estructural:



Cobicistat es absorbido en el dióxido de silicio. Cobicistat sobre el dióxido de silicio es un sólido blanco a amarillo pálido con una solubilidad de 0,1 mg por mL en agua a 20 °C.

**Emtricitabina:** El nombre químico de emtricitabina es 5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. Emtricitabina es el enantiómero (-) de un tior

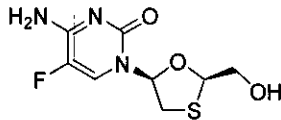
GADOR S.A.  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



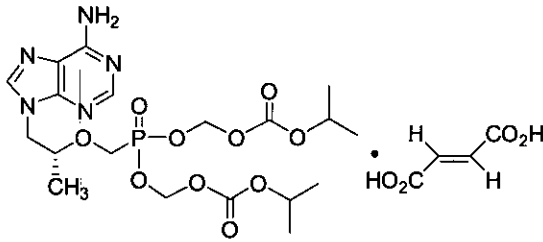
análogo de citidina, que difiere de los otros análogos de la citidina en que tiene un flúor en la posición 5.

Tiene una fórmula molecular de  $C_8H_{10}FN_3O_3S$  y un peso molecular de 247,25. Posee la siguiente fórmula estructural:



Emtricitabina es un polvo cristalino de blanco a blanco crema con una solubilidad de aproximadamente 112 mg por mL en agua a 25 °C.

**Tenofovir DF:** Tenofovir DF es una sal de ácido fumárico del éster bis-isopropoxicarboniloximetilo de tenofovir. El nombre químico de tenofovir DF es fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[[isopropoxicarbonil]oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1). Tiene una fórmula molecular de  $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$  y un peso molecular de 635,51. Posee la siguiente fórmula estructural:



Tenofovir DF es un polvo cristalino de blanco a blanco crema con una solubilidad de 13,4 mg por mL en agua a 25 °C. Todas las dosis están expresadas en términos de tenofovir DF excepto donde se menciona lo contrario.

### 3.2 ACCIÓN FARMACOLÓGICA – FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### 3.2.1 Mecanismo de acción

STRIBILD es una combinación de dosis fija de medicamentos antirretrovirales elvitegravir (reforzado con el inhibidor de la CYP3A cobicistat), emtricitabina y tenofovir DF [Consulte Microbiología (3.2.4)].

#### 3.2.2 Farmacodinamia

##### Efectos en el electrocardiograma

Se han realizado estudios completos de QT para elvitegravir y cobicistat. No se conoce el efecto de los otros dos componentes, tenofovir y emtricitabina, o el régimen de combinación de STRIBILD en el intervalo QT.

**Elvitegravir.** En un estudio exhaustivo del intervalo QT/QTc efectuado en 126 sujetos sanos, el elvitegravir (coadministrado con 100 mg de ritonavir) en dosis de 125 mg y 250 mg (0,83 y 1,67 veces la dosis incluida en STRIBILD) no afectó el intervalo QT/QTc ni prolongó el intervalo PR.

GADOR S.A.  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
 Olga N. Greco  
 Directora Técnica  
 Mat. N° 9957



8909



**Cobicistat:** En un estudio exhaustivo del intervalo QT/QTc efectuado en 48 sujetos sanos, el intervalo QT/QTc no se vio afectado al administrar una dosis única de 250 mg y 400 mg de cobicistat (1,67 y 2,67 veces la dosis incluida en STRIBILD). Se observó prolongación del intervalo PR en los sujetos que recibieron cobicistat. La diferencia media máxima (límite superior de confianza del 95 %) en el intervalo PR respecto del placebo después de la corrección según el valor basal fue de 9,5 (12,1) ms para la dosis de 250 mg de cobicistat y de 20,2 (22,8) para la dosis de 400 mg de cobicistat. Dado que la dosis de 150 mg de cobicistat incluida en el comprimido de dosis fijas combinadas de STRIBILD es menor que la dosis más baja evaluada en el estudio exhaustivo del intervalo QT, es poco probable que el tratamiento con STRIBILD provoque una prolongación del intervalo PR que sea clínicamente relevante.

#### Efectos en la creatinina sérica

El efecto del cobicistat en la creatinina sérica se investigó en un estudio de fase 1 efectuado en sujetos con una TFGe de al menos 80 ml por minuto (N=18) y con una TFGe de 50 a 79 ml por minuto (N=12). Se observó un cambio estadísticamente significativo en la TFGecg respecto del valor basal después de 7 días de tratamiento con 150 mg de cobicistat entre los sujetos con una TFGe de al menos 80 ml por minuto ( $-9,9 \pm 13,1$  ml/min) y los sujetos con una TFGe de 50 a 79 ml por minuto ( $-11,9 \pm 7,0$  ml por minuto). Estas reducciones en la TFGecg se revirtieron luego de suspender el tratamiento con cobicistat. No se observó ninguna modificación respecto del valor basal en la tasa de filtración glomerular real, determinada según el aclaramiento del fármaco sonda iohexol, luego del tratamiento con cobicistat entre los sujetos con una TFGe de al menos 50 ml por minuto, lo que indica que el cobicistat inhibe la secreción tubular de creatinina, que se manifiesta como una reducción en la TFGecg, sin afectar la tasa de filtración glomerular real.

### 3.2.3 Farmacocinética

En la tabla 1, se informan las propiedades farmacocinéticas de los componentes de STRIBILD. En la tabla 2, se presentan los parámetros farmacocinéticos de las dosis múltiples de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir.

**Tabla 1 Propiedades farmacocinéticas de los componentes de STRIBILD**

	Elvitegravir	Cobicistat	Emtricitabina	Tenofovir
<b>Absorción</b>				
T <sub>máx</sub> (h)	4	3	3	2
Efecto de una comida liviana (respecto de las condiciones de ayuno) <sup>a</sup>	↑34 % (↑19, ↑51)	↑3 % (↓10, ↑17)	↓5 % (↓9, 0)	↑24 % (↑18, ↑30)
Efecto de una comida alta en grasa (respecto de las condiciones de ayuno) <sup>a</sup>	↑87 % (↑66, ↑110)	↓17 % (↓27, ↓5)	↓4 % (↓8, 0)	↑23 % (↑17, ↑29)
<b>Distribución</b>				
% unido a las proteínas plasmáticas humanas	~99	~98	<4	<0,7

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. BUSTO  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

8909



	Elvitegravir	Cobicistat	Emtricitabina	Tenofovir
Fuente de los datos sobre la unión a las proteínas	<i>Ex vivo</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>
Relación sangre:plasma	0,73	0,5	0,6	NC
<b>Metabolismo</b>				
Metabolismo	CYP3A (principal) UGT1A1/3 (secundario)	CYP3A (principal) CYP2D6 (secundario)	No se metaboliza significativamente	
<b>Eliminación</b>				
Principal vía de eliminación	Metabolismo		Filtración glomerular y secreción tubular activa	
T <sub>1/2</sub> (h) <sup>b</sup>	12,9	3,5	10	12-18
% de la dosis que se excreta en la orina <sup>c</sup>	6,7	8,2	70	70-80
% de la dosis que se excreta en las heces <sup>c</sup>	94,8	86,2	13,7	NC

NC = no calculado.

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

**Tabla 2 Parámetros farmacocinéticos de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, y exposición a tenofovir luego de la administración oral de STRIBILD en sujetos infectados con VIH**

Parámetro Media ± DE [rango, mín:máx]	Elvitegravir <sup>a</sup>	Cobicistat <sup>b</sup>	Emtricitabina <sup>b</sup>	Tenofovir <sup>b</sup>
C <sub>máx</sub> (microgramos por mL)	1,7 ± 0,4 [0,4:3,7]	1,1 ± 0,4 [0,1:2,1]	1,9 ± 0,5 [0,6:3,6]	0,45 ± 0,2 [0,2:1,2]
AUC <sub>tau</sub> (microgramos·hora por mL)	23,0 ± 7,5 [4,4:69,8]	8,3 ± 3,8 [0,5:18,3]	12,7 ± 4,5 [5,2:34,1]	4,4 ± 2,2 [2,1:18,2]
C <sub>mínima</sub> (microgramos por mL)	0,45 ± 0,26 [0,05:2,34]	0,05 ± 0,13 [0,01:0,92]	0,14 ± 0,25 [0,04:1,94]	0,10 ± 0,08 [0,04:0,58]

DE=Desviación Estándar

- A partir del análisis farmacocinético de población, N=419.
- A partir del análisis farmacocinético intensivo, N=61-62, excepto cobicistat C<sub>mínima</sub> N=53.

**Poblaciones específicas**

**Pacientes con insuficiencia renal**

GADOR S.A.  
GUSTAVO F. OSTUN  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

8909



*Elvitegravir y cobicistat:* Se realizó un estudio de farmacocinética del cobicistat + elvitegravir en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal severa (aclaramiento estimado de creatinina menor a 30 mL por minuto). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de elvitegravir o cobicistat entre los sujetos sanos y los sujetos con insuficiencia renal severa.

*Emtricitabina y tenofovir DF:* La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir se altera en sujetos con aclaramiento estimado de creatinina por debajo de 50 mL por minuto o con enfermedad renal en etapa terminal que requiere diálisis, [Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.2) y Uso en Poblaciones Específicas (7.4.5)].

#### Pacientes con insuficiencia hepática

*Elvitegravir y cobicistat:* Se realizó un estudio de farmacocinética del cobicistat + elvitegravir en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia hepática moderada. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de elvitegravir o cobicistat entre los sujetos sanos y los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa (Clase C de Child-Pugh) en la farmacocinética de elvitegravir o cobicistat [Consulte Uso en Poblaciones Específicas (7.4.6)].

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

*Tenofovir DF:* Se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir después de una dosis de 300 mg de VIREAD (tenofovir DF) en sujetos sanos con insuficiencia hepática moderada a severa. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir entre los sujetos sanos y los sujetos con insuficiencia hepática.

#### Coinfección con los Virus de Hepatitis B y/o Hepatitis C

*Elvitegravir:* Los limitados datos del análisis farmacocinético poblacional (N=24) indicaron que la infección por el virus de hepatitis B y/o C no tuvo efecto clínicamente relevante sobre la exposición de elvitegravir reforzado con cobicistat.

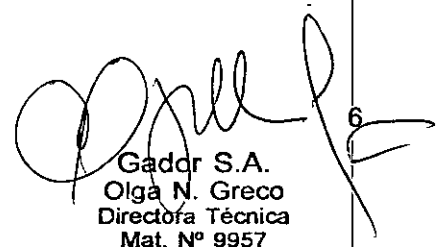
*Cobicistat:* Se recolectaron insuficientes datos de farmacocinética en los estudios clínicos para determinar el efecto de la infección por el virus de hepatitis B y/o C en la farmacocinética de cobicistat.

*Emtricitabina y Tenofovir:* La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir DF no ha sido completamente evaluada en sujetos coinfectados con el virus de hepatitis B y/o C.

#### Etnia

*Elvitegravir:* El análisis farmacocinético poblacional de elvitegravir en sujetos infectados con VIH-1 indicó que la etnia no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de elvitegravir reforzado con cobicistat.

GADOR S.A.  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

8909



**Cobicistat:** El análisis farmacocinético poblacional realizado en los sujetos infectados por el VIH-1 tratados con cobicistat indicó que la raza no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición al cobicistat.

**Emtricitabina:** No se identificaron diferencias farmacocinéticas atribuibles a la etnia después de la administración de emtricitabina.

**Tenofovir DF:** No se contó con la cantidad suficiente de sujetos de otros grupos raciales y étnicos aparte del caucásico para poder evaluar con precisión las diferencias potenciales de la farmacocinética entre estas poblaciones después de la administración de VIREAD (tenofovir DF).

### Sexo

No se observaron diferencias clínicas relevantes en la farmacocinética entre hombres y mujeres para elvitegravir reforzado con cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF.

### Pacientes Pediátricos

Las exposiciones (ABC) al elvitegravir y al tenofovir en 14 sujetos pediátricos de edad entre 12 y menos de 18 años que recibieron STRIBILD en el estudio 112 se incrementaron un 30 % y 37 %, respectivamente, en comparación con las exposiciones alcanzadas en los adultos luego de la administración de STRIBILD; no obstante, dichas exposiciones se consideraron aceptables de acuerdo con el perfil general de seguridad de estos fármacos y las evaluaciones de seguridad en función de la exposición. Los demás componentes de STRIBILD generaron exposiciones similares en los adolescentes en comparación con los adultos [ver *Uso en poblaciones específicas (7.4.3)*].

Se ha estudiado la emtricitabina en sujetos pediátricos a partir de 3 meses hasta 17 años de edad. Se ha estudiado el tenofovir DF en sujetos pediátricos a partir de 2 años hasta menos de 18 años de edad. No se ha establecido la farmacocinética de elvitegravir o cobicistat en sujetos pediátricos menores de 12 años de edad [Consulte *Uso en Poblaciones Específicas (7.4.3)*].

### Pacientes Geriátricos

No se ha evaluado completamente la farmacocinética de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir en pacientes geriátricos (65 años y mayores) [Consulte *Uso en Poblaciones Específicas (7.4.4)*].

### Evaluación de interacciones de fármacos

[Ver *Contraindicaciones (6)* e *Interacciones de fármacos (7.2)*]

Se realizaron estudios sobre la interacción fármaco-fármaco, descritos en las Tablas 3 y 4, con STRIBILD, elvitegravir (coadministrado con cobicistat o ritonavir), o cobicistat administrado solo.

GADOR, S.A.  
GOVERNADOR  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9957

8909



Como STRIBILD está indicado para uso como régimen completo para tratar la infección por VIH-1 y no se debería administrar con otros medicamentos antirretrovirales; no se provee información sobre las interacciones fármaco-fármaco con otros agentes antirretrovirales.

Se efectuó un estudio sobre las interacciones medicamentosas de STRIBILD con EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir). No se observó ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos del sofosbuvir, elvitegravir, o emtricitabina. Tampoco se observaron efectos en la  $C_{máx}$  o ABC del velpatasvir, GS-331007 (el metabolito circulante predominante del sofosbuvir), o del cobicistat, y no hubo efecto en la ABC del tenofovir. La  $C_{mín}$  del Velpatasvir aumentó un 37% (IC del 90%:[1.22 a 1.54]), la  $C_{mín}$  del GS-331007 aumentó un 45% (IC del 90%:[1.38 a 1.52]), la  $C_{mín}$  del cobicistat aumentó un 71% (IC del 90%:[1.54 a 1.90]), la  $C_{máx}$  del tenofovir aumentó un 36% (IC del 90%:[1.25 a 1.47]), y la  $C_{mín}$  del tenofovir aumentó un 45% (IC del 90%:[1.39 a 1.51]) [Consulte interacciones medicamentosas (7.2.5)].

La Tabla 3 muestra los efectos de fármacos coadministrados sobre la exposición de elvitegravir. La Tabla 4 muestra los efectos de elvitegravir o cobicistat sobre la exposición de fármacos coadministrados. Para obtener información con respecto a recomendaciones clínicas, consulte [Interacciones de Fármacos (7.2)].

**Tabla 3 Interacciones de fármacos: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para elvitegravir en presencia de fármacos coadministrados<sup>a</sup>**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado	Dosis de elvitegravir (mg)	Dosis potenciador a de cobicistat o RTV (mg)	N	Relación media de los parámetros farmacocinéticos de elvitegravir (IC del 90%); sin efecto = 1,00		
					$C_{máx}$	ABC	$C_{mín}$
Antiácidos	dosis única de 20 mL administrada 4 horas antes de elvitegravir	dosis única de 50	RTV dosis única de 100	8	0,95 (0,84, 1,07)	0,96 (0,88, 1,04)	1,04 (0,93, 1,17)
	dosis única de 20 mL administrada 4 horas después de elvitegravir			10	0,98 (0,88, 1,10)	0,98 (0,91, 1,06)	1,00 (0,90, 1,11)
	dosis única de 20 mL administrada 2 horas antes de elvitegravir			11	0,82 (0,74, 0,91)	0,85 (0,79, 0,91)	0,90 (0,82, 0,99)
	dosis única de 20 mL administrada 2 horas después de elvitegravir			10	0,79 (0,71, 0,88)	0,80 (0,75, 0,86)	0,80 (0,73, 0,89)
Carbamazepina	200 mg dos veces por día	150 una vez por día	Cobicistat 150 una vez por día	12	0,55 (0,49; 0,61)	0,31 (0,28; 0,33)	0,03 (0,02; 0,04)

GADOR S.A.  
 OLGA N. GIECO  
 D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
 Olga N. Gieco  
 Directora Técnica  
 Mat. Nº 9957

8909



Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado	Dosis de elvitegravir (mg)	Dosis potenciador a de cobicistat o RTV (mg)	N	Relación media de los parámetros farmacocinéticos de elvitegravir. (IC del 90%); sin efecto = 1,00		
					C <sub>máx</sub>	ABC	C <sub>mín</sub>
Famotidina	40 mg una vez al día administrada 12 horas después de elvitegravir	150 una vez al día	Cobicistat 150 una vez al día	10	1,02 (0,89, 1,17)	1,03 (0,95, 1,13)	1,18 (1,05, 1,32)
	40 mg una vez al día administrada simultáneamente con elvitegravir			16	1,00 (0,92, 1,10)	1,03 (0,98, 1,08)	1,07 (0,98, 1,17)
Ketoconazol	200 mg dos veces al día	150 una vez al día	RTV 100 una vez al día	18	1,17 (1,04, 1,33)	1,48 (1,36, 1,62)	1,67 (1,48, 1,88)
Ledipasvir/ sofosbuvir	90/400 mg una vez por día	150 una vez por día	Cobicistat 150 una vez por día <sup>b</sup>	29	0,93 (0,83;1,04)	0,99 (0,91;1,07)	0,94 (0,85;1,04)
Omeprazol	40 mg una vez al día administrada 2 horas antes de elvitegravir	50 una vez al día	RTV 100 una vez al día	9	0,93 (0,83, 1,04)	0,99 (0,91, 1,07)	0,94 (0,85, 1,04)
	20 mg una vez al día administrada 2 horas antes de elvitegravir	150 una vez al día	Cobicistat 150 una vez al día	11	1,16 (1,04, 1,30)	1,10 (1,02, 1,19)	1,13 (0,96, 1,34)
	20 mg una vez al día administrada 12 horas después de elvitegravir			11	1,03 (0,92, 1,15)	1,05 (0,93, 1,18)	1,10 (0,92, 1,32)
Rifabutina	150 mg una vez día por medio	150 una vez al día	Cobicistat 150 una vez al día	12	0,91 (0,84, 0,99)	0,79 (0,74, 0,85)	0,33 (0,27, 0,40)
Rosuvastatina	Dosis única de 10 mg	150 una vez al día	Cobicistat 150 una vez al día	10	0,94 (0,83, 1,07)	1,02 (0,91, 1,14)	0,98 (0,83, 1,16)
Sofosbuvir/ Velpatasvir	400/100 mg una vez al día	150 una vez al día <sup>c</sup>	Cobicistat 150 una vez al día <sup>c,d</sup>	24	0,93 (0,86, 1,00)	0,93 (0,87, 0,99)	0,97 (0,91, 1,04)

a. Todos los estudios de interacción fueron realizados con voluntarios sanos.

GADOR S.A.  
G. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9957

8909



- b. El cambio porcentual en los parámetros FC del cobicistat (IC del 90 %) fue de 1,25 (1,18 a 1,32) para la  $C_{max}$ , de 1,59 (1,49 a 1,70) para el ABC y de 4,25 (3,47 a 5,22) para la  $C_{min}$ .
- c. Estudio realizado con STRIBILD.
- d. El cambio porcentual de los parámetros farmacocinéticos de cobicistat (90% CI) fue 1.11 (1.06, 1.17) para la  $C_{max}$ , 1.23 (1.17, 1.29) para el ABC, y 1.71 (1.54, 1.90) para la  $C_{min}$  [CW1]

**Tabla 4 Interacciones de fármacos: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de Tenofovir DF<sup>a</sup>**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Tenofovir DF (mg)	N	Cociente medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado (IC del 90 %); sin efecto = 1,00		
				$C_{max}$	ABC	$C_{min}$
Sofosbuvir/ Velpatasvir	400/100 una vez pr día	300 una vez pr día <sup>b</sup>	24	1.36 (1.25, 1.47)	1.35 (1.29, 1.42)	1.45 (1.39, 1.51)

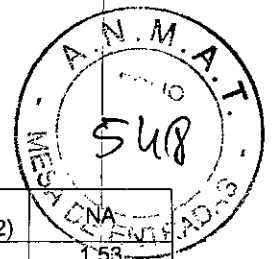
- a. Todos los estudios de interacción fueron realizados con voluntarios sanos.
- b. Estudio realizado con STRIBILD.

**Tabla 5 Interacciones de fármacos: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de elvitegravir más cobicistat, cobicistat, o STRIBILD<sup>a</sup>**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de elvitegravir <sup>b</sup> (mg)	Dosis de refuerzo de cobicistat (mg)	N	Cociente medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado <sup>c</sup> (IC del 90 %); sin efecto = 1,00		
					$C_{max}$	ABC	$C_{min}$
Buprenorfina	16-24 una vez por día	150 una vez por día	150 una vez por día	17	1,12 (0,98 a 1,27)	1,35 (1,18 a 1,55)	1,66 (1,43 a 1,93)
Norbuprenorfina					1,24 (1,03 a 1,49)	1,42 (1,22 a 1,67)	1,57 (1,31 a 1,88)
Carbamazepina	200 dos veces por día	150 una vez por día	150 una vez por día	12	1,40 (1,32; 1,49)	1,43 (1,36; 1,52)	1,51 (1,41; 1,62)
Carbamazepina-10,11-epóxido					0,73 (0,70; 0,78)	0,65 (0,63; 0,66)	0,59 (0,57; 0,61)
Desipramina	Dosis única de 50	N/A	150 una vez por día	8	1,24 (1,08; 1,44)	1,65 (1,36; 2,02)	NC
Digoxina	Dosis única de 0,5	N/A	150 una vez por día	22	1,41 (1,29; 1,55)	1,08 (1,00; 1,17)	NC
Ledipasvir	90/400 una vez por día	150 una vez por día	Cobicistat 150 una vez por día	29	1,63 (1,51; 1,75)	1,78 (1,64; 1,94)	1,91 (1,76; 2,08)

GADOR S.A.  
G.P. N.º 10  
MODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N.º 9957



Sofosbuvir					1,33 (1,14; 1,56)	1,36 (1,21; 1,52)	NA
GS-331007 <sup>f</sup>					1,33 (1,22; 1,44)	1,44 (1,41; 1,48)	1,53 (1,47; 1,59)
Naloxona	4-6 una vez por día	150 una vez por día	150 una vez por día	17	0,72 (0,61; 0,85)	0,72 (0,59; 0,87)	NA
Norgestimato/ etinilestradiol	0,180/0,215/0,250 de norgestimato una vez por día	150 una vez por día <sup>d</sup>	150 una vez por día <sup>d</sup>	13	2,08 (2,00; 2,17)	2,26 (2,15; 2,37)	2,67 (2,43; 2,92)
	0,025 de etinilestradiol una vez por día				0,94 (0,86; 1,04)	0,75 (0,69; 0,81)	0,56 (0,52; 0,61)
R-metadona	80-120 por día	150 una vez por día	150 una vez por día	11	1,01 (0,91; 1,13)	1,07 (0,96; 1,19)	1,10 (0,95; 1,28)
S-metadona					0,96 (0,87; 1,06)	1,00 (0,89; 1,12)	1,02 (0,89; 1,17)
Rifabutina	150 una vez día por medio	150 una vez por día	150 una vez por día	12	1,09 (0,98; 1,20) <sup>e</sup>	0,92 (0,83; 1,03) <sup>e</sup>	0,94 (0,85; 1,04) <sup>e</sup>
25-O-desacetil-rifabutina				12	4,84 (4,09; 5,74) <sup>e</sup>	6,25 (5,08; 7,69) <sup>e</sup>	4,94 (4,04; 6,04) <sup>e</sup>
Rosuvastatina	Dosis única de 10	150 una vez por día	Dosis única de 150	10	1,89 (1,48; 2,42)	1,38 (1,14; 1,67)	NC

- Todos los estudios de interacción fueron realizados con voluntarios sanos.
- N/A=No Aplicable
- NC=No Calculado
- Estudio realizado con STRIBILD.
- Comparación basada en rifabutina 300 mg una vez al día.
- El metabolito nucleosídico predominante en circulación del sofosbuvir.

### 3.2.4 Microbiología

#### Mecanismo de Acción

**Elvitegravir:** Elvitegravir inhibe la actividad de transferencia de cadenas de la integrasa del VIH-1 (inhibidor de transferencia de cadena de la integrasa; ITCI), una enzima codificada por el VIH-1 que se requiere para la replicación viral. La inhibición de la integrasa evita la integración del ADN del VIH-1 en el ADN genómico del hospedero, bloqueando la formación del provirus del VIH-1 y la propagación de la infección viral. Elvitegravir no inhibe las topoisomerasas humanas I o II.

**Cobicistat:** Cobicistat es un inhibidor selectivo, basado en el mecanismo de citocromos P450 de la subfamilia CYP3A. La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A por cobicistat mejora la exposición sistémica de los sustratos de CYP3A, como elvitegravir, donde la biodisponibilidad está limitada y la vida media es acortada por el metabolismo dependiente de CYP3A.

**Emtricitabina:** Emtricitabina, un análogo nucleosídico sintético de citidina, es fosforilado por las enzimas celulares para formar emtricitabina 5'-trifosfato. La emtricitabina 5'-trifosfato inhibe la actividad de la transcriptasa reversa (TR) del VIH-

GADOR S.A.  
GUARUPO H. OSTUMI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



8909



1 por competencia con el sustrato natural desoxicitidina 5'-trifosfato y se incorpora en el ADN viral naciente, con la consecuente terminación de la cadena. Emtricitabina 5'-trifosfato es un inhibidor débil de polimerasas del ADN de mamíferos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ , y polimerasa del ADN mitocondrial  $\gamma$ .

*Tenofovir DF:* Tenofovir DF es un análogo del diéster de fosfonato nucleósido acíclico de adenosinmonofosfato. Tenofovir DF requiere hidrólisis diéster inicial para la conversión a tenofovir y subsiguientes fosforilaciones por medio de enzimas celulares para formar difosfato de tenofovir. El tenofovir difosfato inhibe la actividad de la TR del VIH-1 por competencia con el sustrato natural desoxiadenosina 5'-trifosfato y, tras su incorporación en el ADN, por terminación de la cadena de ADN. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas del ADN de mamíferos  $\alpha$ ,  $\beta$ , y polimerasa del ADN mitocondrial  $\gamma$ .

#### Actividad antiviral en cultivo celular

*Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF:* La triple combinación de elvitegravir, emtricitabina y tenofovir no fue antagonística en las pruebas de actividad antiviral en combinación en cultivo celular y no estuvo afectada por el agregado de cobicistat.

*Elvitegravir:* La actividad antiviral de elvitegravir contra las cepas clínicas y de laboratorio de VIH-1 fue evaluada en líneas celulares linfoblastoide T, células monocito/macrofágicas y linfocitos sanguíneos periféricos principales. El 50% de concentraciones efectivas ( $CE_{50}$ ) varió de 0,02 a 1,7 nM. Elvitegravir mostró actividad antiviral en cultivo celular contra clados A, B, C, D, E, F, G y O de VIH-1 (valores de  $CE_{50}$  que oscilaron entre 0,1 a 1,3 nM) y actividad contra VIH-2 (valor de  $CE_{50}$  de 0,53 nM). El elvitegravir no mostró inhibición de la replicación del VHB o VHC en cultivo celular.

*Cobicistat:* Cobicistat no tiene actividad antiviral detectable en cultivo celular contra VIH-1, virus de la hepatitis B crónica (VHB) o virus de la hepatitis C (VHC) y no antagoniza la actividad antiviral de elvitegravir, emtricitabina, o tenofovir.

*Emtricitabina:* La actividad antiviral de emtricitabina contra las cepas clínicas y de laboratorio de VIH-1 fue evaluada en líneas celulares linfoblastoide T, líneas de células MAGI-CCR5 y células mononucleares sanguíneas periféricas principales. Los valores de  $CE_{50}$  para emtricitabina estuvieron en el rango de 0,0013–0,64 micromolar. Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivo celular contra clados A, B, C, D, E, F y G de VIH-1 (valores de  $CE_{50}$  que oscilaron entre 0,007–0,075 micromolar) y mostró actividad específica de cepa contra VIH-2 (valores de  $EC_{50}$  entre 0,007–1,5 micromolar).

*Tenofovir DF:* La actividad antiviral de tenofovir contra las cepas clínicas y de laboratorio del VIH-1 fue evaluada en líneas celulares linfoblastoides T, células principales monocito/macrofágicas y linfocitos sanguíneos periféricos. Los valores de  $CE_{50}$  para tenofovir estuvieron en el rango de 0,04–8,5 micromolar. Tenofovir mostró actividad antiviral en cultivo celular contra clados A, B, C, D, E, F, G y O de VIH-1 (valores de  $CE_{50}$  que oscilaron entre 0,5–2,2 micromolar) y mostró actividad específica de cepa contra VIH-2 (valores de  $CE_{50}$  entre 1,6–5,5 micromolar).

GADOR S.A.  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

12  
Gador S.A.  
Olga M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

8909



## Resistencia

### *En Cultivo Celular:*

*Elvitegravir:* Las cepas de VIH-1 con susceptibilidad reducida para elvitegravir se seleccionaron en el cultivo celular. La susceptibilidad reducida para elvitegravir fue asociada con las sustituciones principales de integrasa T66A/I, E92G/Q, S147G y Q148R. Las sustituciones de integrasa adicionales observadas en la selección de cultivo celular incluían D10E, S17N, H51Y, F121Y, S153F/Y, E157Q, D232N, R263K y V281M.

*Emtricitabina y Tenofovir DF:* Las cepas de VIH-1 con susceptibilidad reducida para emtricitabina o tenofovir se seleccionaron en el cultivo celular. La susceptibilidad reducida para emtricitabina fue asociada con sustituciones M184V/I en la TR del VIH-1. Las cepas de VIH-1 seleccionadas por tenofovir expresaron una sustitución K65R en la TR del VIH-1 y mostraron una reducción de 2-4 veces en la susceptibilidad para tenofovir.

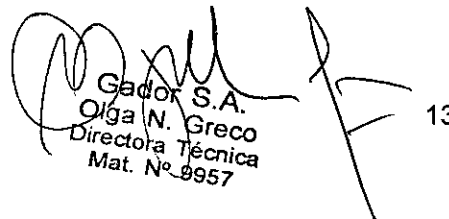
### *En estudios clínicos:*

*Elvitegravir:* El desarrollo de sustituciones T66A/I/K, E92G/Q, T97A, S147G, Q148H/K/R y N155H en la proteína de la integrasa del VIH-1 estuvo asociado principalmente con la resistencia al elvitegravir. Además de estas sustituciones primarias asociadas con la resistencia al elvitegravir, también se observaron ocasionalmente sustituciones E92A, F121C/Y, P145S, Q146I/L/R y N155S, y se demostró que reducen la susceptibilidad al elvitegravir. En los aislamientos virales que albergaban las sustituciones primarias observadas en asociación con la resistencia al elvitegravir, se detectaron sustituciones adicionales en la integrasa, que incluyeron H51Y, L68I/V, G70R, V72A/N, I73V, Q95K/R, S119R, E138A/K, G140A/C/S, E157Q, K160N, E170A, S230R y D232N.

*Emtricitabina y tenofovir DF:* Se han seleccionado aislamientos de VIH-1 con susceptibilidad reducida a la emtricitabina o al tenofovir obtenidos de sujetos que presentaron fracaso virológico en los estudios clínicos. El análisis genotípico de estos aislamientos identificó sustituciones de los aminoácidos M184V/I y K65R en la TR viral, respectivamente.

*Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF:* En los estudios clínicos efectuados en sujetos infectados por el VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral [en los estudios 102 y 103, ver *Estudios clínicos (8)*], al cabo de 144 semanas, se observó el desarrollo de una o más sustituciones primarias asociadas con la resistencia al elvitegravir, a la emtricitabina y/o al tenofovir en los virus obtenidos del 51% (18/35) de los sujetos que tuvieron un fracaso terapéutico con STRIBILD, que contaban con datos de resistencia genotípica evaluables, que habían recibido al menos 8 semanas de STRIBILD y que tenían un valor de ARN del VIH-1 superior o igual a 400 copias por ml en la confirmación del fracaso virológico, al final de cada año del estudio o en el momento de la suspensión prematura del fármaco del estudio. Las sustituciones que surgieron más comúnmente fueron M184V/I (N=17) en la TR del VIH-1 y las sustituciones primarias asociadas con la resistencia al elvitegravir, E92Q (N=9), N155H (N=5), Q148R (N=3), T66I (N=2) y T97A (N=1) en la integrasa; también se detectó la sustitución K65R en la TR (N=5). En los aislamientos virales que albergaban las sustituciones primarias observadas en asociación con la resistencia al elvitegravir, se detectaron sustituciones

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO J. ESPORA  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



adicionales en la integrasa, que incluyeron H51Y, L68I/V, G70R, I73V, G140C, S153A, E157Q y G163R. El virus presente en todos los sujetos con datos evaluables para la TR y la integrasa, y cuyo virus desarrolló sustituciones en la integrasa asociadas con la resistencia al elvitegravir (N=14) también desarrolló las sustituciones M184I/V en la TI, y se redujo la susceptibilidad tanto al elvitegravir como a la emtricitabina. En los análisis fenotípicos, los aislamientos del VIH-1 que expresaban las sustituciones M184V/I en la TR mostraron una susceptibilidad reducida a la emtricitabina (entre 42 y más de 152 veces); los que expresaban las sustituciones primarias en la integrasa asociadas con la resistencia al elvitegravir mostraron una susceptibilidad reducida al elvitegravir (entre 4 y más de 198 veces) y aquellos que expresaban la sustitución K65R en la TR mostraron una susceptibilidad reducida al tenofovir (de 0,8 a 1,6 veces), en comparación con el VIH-1 silvestre de referencia.

8909

La cantidad de fracasos virológicos con datos evaluables (N=1) en los estudios clínicos realizados con sujetos infectados por el VIH-1, con supresión virológica y sin antecedentes de fracaso virológico, los estudios 115 y 121 [ver Estudios clínicos (8)] fue insuficiente para establecer conclusiones acerca del desarrollo de resistencia.

#### Resistencia cruzada

Los aislamientos de sujetos con fracaso en el tratamiento con STRIBILD mostraron grados variables de resistencia cruzada dentro de las clases de fármacos de ITCI e INTR dependiendo de las sustituciones específicas observadas. Estos aislamientos permanecieron susceptibles a todos los INNTR e inhibidores de proteasa.

**Elvitegravir:** Se ha observado resistencia cruzada entre los ITCI. Los virus resistentes al elvitegravir mostraron diversos grados de resistencia cruzada al raltegravir en cultivo celular según el tipo y la cantidad de sustituciones en la integrasa del VIH-1. De las sustituciones primarias asociadas con la resistencia al elvitegravir que se evaluaron (T66A/I/K, E92G/Q, T97A, S147G, Q148H/K/R y N155H), todas salvo tres (T66I, E92G y S147G) redujeron más de 1,5 veces la susceptibilidad al raltegravir (por encima del corte biológico para el raltegravir) cuando se introdujeron individualmente en el virus silvestre mediante mutagénesis dirigida al sitio. De las sustituciones primarias asociadas con la resistencia al raltegravir (Y143C/H/R, Q148H/K/R y N155H), todas salvo Y143C/H redujeron más de 2,5 veces la susceptibilidad al elvitegravir (por encima del corte biológico para el elvitegravir).

**Emtricitabina:** Se ha observado resistencia cruzada entre los INTR. Los aislamientos resistentes a emtricitabina que albergan una sustitución M184V/I en la TR del VIH-1 tuvieron resistencia cruzada para lamivudina. Los aislamientos de VIH-1 que contenían la sustitución K65R en la TR, seleccionadas *in vivo* por abacavir, didanosina, y tenofovir, demostraron susceptibilidad reducida a la inhibición por emtricitabina.

**Tenofovir DF:** Se ha observado resistencia cruzada entre los INTR. La sustitución K65R en la TR del VIH-1 seleccionada por tenofovir también es seleccionada en algunos pacientes infectados con VIH-1 tratados con abacavir o didanosina. Los aislamientos de VIH-1 con sustitución K65R también mostraron susceptibilidad reducida para emtricitabina y lamivudina. Por ello, la resistencia cruzada entre estos INTR puede producirse en pacientes cuyos virus albergan la sustitución K65R. La sustitución K70E seleccionada clínicamente por el tenofovir DF reduce la

GADOR S.A.  
C/ SAN VICENTE, 11, OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9957



8909

susceptibilidad al abacavir, la didanosina, la emtricitabina, la lamivudina y el tenofovir. Los aislamientos de VIH-1 de pacientes (N=20) cuyo VIH-1 expresó una media de 3 sustituciones de aminoácidos de la TR asociadas con zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, o K219Q/E/N) mostraron una disminución de 3,1 veces en la susceptibilidad para tenofovir. Los sujetos cuyo virus expresó una sustitución L74V en la TR sin sustituciones asociadas a resistencia a zidovudina (N=8) habían reducido la respuesta al tenofovir DF. Se dispone de datos limitados para pacientes cuyos virus expresaron la sustitución Y115F (N=3), la sustitución Q151M (N=2), o la inserción T69 (N=4) en la TR del VIH-1, quienes tuvieron, todos ellos, una respuesta reducida en los estudios clínicos.

#### 4 DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

##### 4.1 Pruebas antes de iniciar el tratamiento con STRIBILD y durante su administración

Antes de iniciar el tratamiento con STRIBILD, los pacientes deben realizarse análisis para determinar la presencia de infección por el virus de la hepatitis B [ver *Advertencias y precauciones (7.1.1)*].

Según se requiera desde el punto de vista clínico, se recomienda evaluar la creatinina sérica, el fósforo sérico, el aclaramiento de creatinina estimado, la glucosuria y la proteinuria antes de iniciar el tratamiento con STRIBILD y durante su administración en todos los pacientes [ver *Advertencias y precauciones (7.1.2)*].

##### 4.2 Posología recomendada

STRIBILD es un producto que combina cuatro fármacos en dosis fijas: 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir DF. La posología recomendada de STRIBILD es un comprimido tomado oralmente una vez al día con la comida en adultos y en pacientes pediátricos de 12 años o más con un peso corporal de al menos 35 kg (al menos 77 lb) y cuyo aclaramiento de creatinina es superior o igual a 70 ml por minuto [*Consulte Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)*].

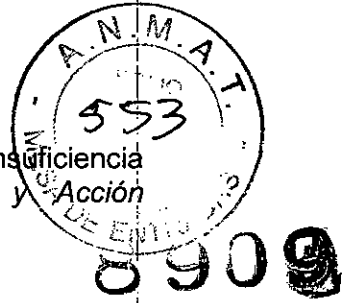
##### 4.3 Ajuste posológico en pacientes con disfunción renal

No se recomienda iniciar el tratamiento con STRIBILD en pacientes con aclaramiento estimado de creatinina por debajo de 70 mL por minuto. Como STRIBILD es un comprimido de combinación de dosis fija, STRIBILD debe interrumpirse si el aclaramiento estimado de creatinina declina por debajo de 50 mL por minuto durante el tratamiento con STRIBILD, ya que no se puede alcanzar el ajuste de intervalo de dosis requerido para emtricitabina y tenofovir tenofovir DF [*Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.2), Reacciones Adversas (9.1), Uso en Población Específica (7.4.5), Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3), y Estudios Clínicos (8)*].

No hay datos disponibles que determinen recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos con disfunción renal.

GADOR S.A.  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



**4.4 Posología para pacientes con disfunción Hepática:**

No se recomienda utilizar STRIBILD en pacientes que padecen insuficiencia hepática grave [Consulte Uso en Población Específica (7.4.6) y Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)].

**5 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN**

Cada comprimido recubierto de STRIBILD contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF, equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil).

**6 CONTRAINDICACIONES**

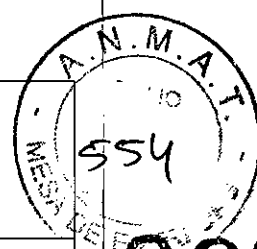
Está contraindicada la coadministración de STRIBILD con fármacos que son altamente dependientes de CYP3A para aclaramiento y para los que las concentraciones elevadas en plasma están asociadas con eventos serios y/o potencialmente mortales. Estos fármacos y otros contraindicados (que pueden llevar a la eficiencia reducida de STRIBILD y posible resistencia) están enumerados en la Tabla 6 [Consulte Interacciones de Medicamentos (7.2.5), Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)].

**Tabla 6 Fármacos que están contraindicados con STRIBILD**

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con STRIBILD	Comentario clínico
Antagonista adrenoreceptor Alfa-1	Alfuzosina	Potencial para aumento de concentraciones de alfuzosina, que pueden causar hipotensión.
Anticonvulsivos	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Posibilidad de que disminuyan las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede ocasionar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.
Antimicobacterianos	Rifampicina	Rifampicina es un inductor potente del metabolismo por la CYP450, y puede causar disminución significativa en la concentración en plasma de elvitegravir y cobicistat. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico para STRIBILD.
Antipsicóticos	Lurasidona Pimozida	Posibilidad de eventos graves y/o potencialmente mortales. Posibilidad de eventos graves y/o potencialmente mortales, como arritmias cardíacas.
Derivados del ergot	Dihidroergotamina Ergotamina Metilergonovina	Potencial para eventos serios y/o potencialmente mortales como toxicidad aguda por ergot caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.

*[Signature]*  
**GADOR S.A.**  
 GUSTAVO P. COSTONI  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

*[Signature]*  
**Gador S.A.**  
 Olga N. Greco  
 Directora Técnica  
 Mat. N° 9957



890E

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con STRIBILD	Comentario clínico
Agente de motilidad GI	Cisaprida	Potencial para eventos serios y/o potencialmente mortales como arritmias cardíacas.
Productos herbales	Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	STRIBILD La coadministración de productos que contienen hierba de San Juan y STRIBILD puede causar concentraciones reducidas en plasma de elvitegravir y cobicistat. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.
Inhibidores de la reductasa HMG CoA	Lovastatina Simvastatina	Potencial para reacciones serias como miopatía, incluyendo rabdomiólisis.
Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5)	Sildenafil <sup>a</sup> cuando se dosifica para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	Existe un aumento en el potencial para eventos adversos asociados con sildenafil (que incluyen alteraciones visuales, hipotensión, priapismo y síncope).
Sedantes/somniferos	Triazolam Midazolam administrado oralmente <sup>b</sup>	Triazolam y midazolam administrado oralmente son extensamente metabolizados por CYP3A4. La coadministración de triazolam o midazolam administrado oralmente con STRIBILD puede causar grandes aumentos en la concentración de estas benzodiazepinas. Existe potencial para eventos serios y/o mortales como la sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria.

a. Consulte Interacciones de fármacos (7), Tabla 7 para sildenafil cuando se dosifica para la disfunción eréctil.

b. Consulte Interacciones con fármacos (7), Tabla 7 para midazolam administrado en forma parenteral.

## 7 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 7.1 GENERALES

#### 7.1.1 Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB

Todos los pacientes con VIH-1 deben realizarse análisis para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar la terapia antirretroviral [ver *Posología y administración (4.1)*]. STRIBILD no está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el VHB y no se ha establecido la seguridad y la eficiencia de STRIBILD en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB.

Se han informado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B (p. ej., hepatopatía descompensada e insuficiencia hepática) en pacientes que están coinfectados con VHB y VIH-1 y han interrumpido emtricitabina o tenofovir DF, dos de los componentes de STRIBILD. Debe realizarse un estricto control clínico y de

GADOR S.A.  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



8909

laboratorio de los pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB durante al menos varios meses después de la interrupción del tratamiento con los comprimidos de STRIBILD. Si fuese adecuado, puede estar justificado el inicio de una terapia de tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con hepatopatía avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede causar descompensación e insuficiencia hepática.

**7.1.2 Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal**

Se ha informado disfunción renal, incluyendo casos de falla renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave) con el uso de tenofovir DF, un componente de STRIBILD, y con el uso de STRIBILD [Consulte Reacciones Adversas (9.2)].

En los estudios clínicos de 144 semanas de duración con STRIBILD, 13 (1,9 %) sujetos en el grupo de STRIBILD (N=701), 8 (2,3 %) sujetos en el grupo de atazanavir (ATV)+ritonavir (RTV)+TRUVADA (emtricitabina y tenofovir DF) (N=355) y ningún sujeto en el grupo de ATRIPLA (efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF) (N=352) suspendieron el uso del fármaco del estudio a causa de una reacción adversa renal. De estas suspensiones del tratamiento, 8 en el grupo de STRIBILD y 1 en el grupo de ATV+RTV+TRUVADA (emtricitabina y tenofovir DF) se produjeron durante las primeras 48 semanas. Cuatro (0,6 %) sujetos que recibieron STRIBILD presentaron hallazgos de laboratorio que concordaban con disfunción tubular renal proximal y que provocaron la suspensión del uso de STRIBILD durante las primeras 48 semanas de tratamiento. Dos de los cuatro sujetos tenían disfunción renal (es decir, aclaramiento de creatinina estimado inferior a 70 ml por minuto) en la situación basal. Los hallazgos de laboratorio en estos 4 sujetos mejoraron al suspender el uso de STRIBILD, pero no se resolvieron completamente en todos los sujetos. No se requirió tratamiento de reemplazo renal para estos sujetos. En un (0,3 %) sujeto que recibió ATV+RTV+TRUVADA (emtricitabina y tenofovir DF) se observaron hallazgos de laboratorio que concordaban con disfunción tubular renal proximal y que provocaron la suspensión del tratamiento con ATV+RTV+TRUVADA (emtricitabina y tenofovir DF) después de la semana 96.

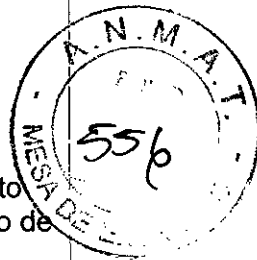
Debe evitarse administrar STRIBILD con el uso reciente o concomitante de un fármaco nefrotóxico (p. ej., dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o múltiples AINE) [ver Interacciones medicamentosas (7.2.4)]. Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda después de iniciar el uso de dosis altas de AINE o de múltiples AINE en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de disfunción renal que se encontraban estables mientras recibían tenofovir DF. Algunos pacientes debieron ser hospitalizados y requirieron tratamiento de reemplazo renal. De ser necesario, deben considerarse alternativas a los AINE en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

La persistencia o el empeoramiento del dolor óseo, el dolor en las extremidades, las fracturas y/o el dolor o la debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y requieren una evaluación de la función renal en los pacientes de riesgo.

Según se requiera desde el punto de vista clínico, se recomienda evaluar la creatinina sérica, el fósforo sérico, el aclaramiento estimado de creatinina, glucosa en orina y proteínas en orina antes de iniciar el tratamiento con STRIBILD y durante

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



su administración en todos los pacientes. No se recomienda iniciar el tratamiento con STRIBILD en pacientes con aclaramiento estimado de creatinina por debajo de 70 mL por minuto [ver Posología y administración (4.1)].

Aunque el cobicistat (un componente de STRIBILD) puede causar ligeros aumentos en la creatinina sérica y leve disminución en el aclaramiento estimado de creatinina sin afectar la función glomerular renal [Consulte Reacciones Adversas (9.1)], los pacientes que experimentan un aumento confirmado de creatinina sérica mayor a 0,4 mg por dL respecto al inicio del tratamiento deben ser minuciosamente monitorizados por seguridad renal.

Los componentes emtricitabina y tenofovir DF de STRIBILD se excretan principalmente por el riñón. Se debe interrumpir STRIBILD si el aclaramiento estimado de creatinina declina por debajo de 50 mL por minuto, ya que el ajuste del intervalo de dosis requerido para emtricitabina y tenofovir DF no se puede alcanzar con el comprimido de combinación de dosis fija [ver Uso en poblaciones específicas (7.4.5)].

### 7.1.3 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales, con el uso de analogos de nucleosidos, incluido el tenofovir DF y emtricitabina, componentes de STRIBILD, solos o en combinación con otros antirretrovirales. El tratamiento con STRIBILD deberá ser suspendido en caso de que algún paciente desarrolle manifestaciones clínicas y/o parametros de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevación de transaminasas)

### 7.1.4 Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones medicamentosas

El uso concomitante de STRIBILD y otros fármacos puede ocasionar interacciones medicamentosas conocidas o posiblemente significativas, algunas de las cuales pueden provocar lo siguiente [ver Contraindicaciones (6), e Interacciones medicamentosas (7.2.5)]:

- Pérdida del efecto terapéutico de STRIBILD y posible desarrollo de resistencia.
- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas a causa de las mayores exposiciones a los fármacos concomitantes.

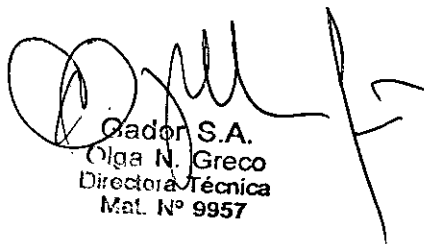
Consulte en la tabla 7 los pasos a seguir para prevenir o tratar estas interacciones medicamentosas significativas posibles y conocidas, incluidas las recomendaciones sobre la administración de las dosis [ver Interacciones medicamentosas (7.2.5)].

Tenga en cuenta las posibles interacciones medicamentosas antes y durante el tratamiento con STRIBILD; revise los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con STRIBILD; y monitoree la aparición de reacciones adversas asociadas con los fármacos concomitantes

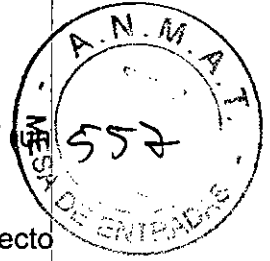
### 7.1.5 Pérdida de masa ósea y defectos de mineralización

#### Densidad mineral ósea

  
GADOR S.A.  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957





En estudios clínicos realizados en adultos infectados por el VIH-1, el tenofovir DF (componente de STRIBILD) ha sido asociado con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (DMO) y aumentos en marcadores bioquímicos de metabolismo óseo lo que sugiere mayor recambio óseo con respecto a los comparadores. Los niveles séricos de hormona paratiroidea y los niveles de vitamina D 1,25 también fueron mayores en los sujetos que recibieron tenofovir DF. Para obtener información adicional [ver *Reacciones Adversas (9.1)*] consulte la información para prescribir de tenofovir DF.

8909

Se llevaron a cabo estudios clínicos en los que se evaluó el tenofovir DF en sujetos pediátricos y adolescentes. En circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en los pacientes pediátricos. En los sujetos infectados por el VIH-1 de edad entre 2 y menos de 18 años, los efectos óseos fueron similares a los observados en los sujetos adultos y sugieren un mayor recambio óseo. La ganancia en la DMO del cuerpo entero fue menor en los sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 que recibieron tratamiento con tenofovir DF en comparación con los grupos de control. En todos los estudios pediátricos, el crecimiento esquelético (estatura) no se vio afectado. Para obtener más información, consulte la ficha técnica del tenofovir DF.

Se desconoce si los cambios asociados con el tenofovir DF en la DMO y los marcadores bioquímicos afectan la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos y pediátricos infectados por el VIH-1 que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, es posible que el uso de tales suplementos sea beneficioso para todos los pacientes. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas

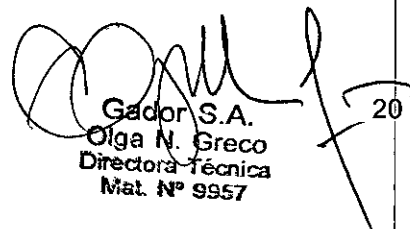
#### Defectos de mineralización:

Se han informado casos de osteomalacia asociada con tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a las fracturas, en relación con el uso de tenofovir DF [ver *Reacciones adversas (9)*]. También se han notificado artralgias y síntomas de dolor o debilidad muscular en los casos de tubulopatía renal proximal. Debe considerarse la posibilidad de que se produzcan hipofosfatemia y osteomalacia secundarias a la tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten persistencia o empeoramiento de los síntomas musculares u óseos mientras reciben productos que contienen tenofovir DF [ver *Advertencias y precauciones (7.1.2)*].

#### **7.1.6 Síndrome de reconstitución inmune**

Se ha informado el síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo STRIBILD. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden presentar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales [como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), o tuberculosis], que pueden necesitar posterior evaluación y tratamiento.

  
GADOR S.A.  
GADOPRO S.A. SUCURSAL  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9957



También se han informado trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis, y síndrome de Guillain-Barré) que aparecieron en el contexto de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta la aparición es más variable y puede producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

## 7.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8909

### 7.2.1 No se recomienda usar con otros medicamentos antirretrovirales

STRIBILD es un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1; por ello, STRIBILD no se debe administrar con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1. No se proporciona la información completa con respecto a las interacciones fármaco-fármaco con otros medicamentos antirretrovirales [ver *Contraindicaciones (6)*, *Advertencias y precauciones (7.1.4)* y *Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)*].

### 7.2.2 Posibilidad de STRIBILD de afectar a otros fármacos

Cobicistat, un componente de STRIBILD, es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6 y un inhibidor de los siguientes transportadores: p-glucoproteína (P-gp), BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. De esta manera, la coadministración de STRIBILD con fármacos que son principalmente metabolizados por CYP3A o CYP2D6, o son sustratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3 pueden causar aumento de la concentración en plasma de dichos medicamentos. Elvitegravir es un modesto inductor de CYP2C9 y puede disminuir las concentraciones en plasma de sustratos de CYP2C9.

### 7.2.3 Posibilidad de que otros fármacos afecten a uno o más componentes de STRIBILD

Elvitegravir y cobicistat, componentes de STRIBILD, son metabolizados por CYP3A. Cobicistat también es metabolizado, en menor grado, por CYP2D6.

Se espera que los fármacos que inducen la actividad de CYP3A aumenten el aclaramiento de elvitegravir y cobicistat, produciendo una disminución de la concentración en plasma de cobicistat y elvitegravir, que puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de STRIBILD y el desarrollo de resistencia (Tabla 7). La coadministración de STRIBILD con otros fármacos que inhiben CYP3A puede disminuir el aclaramiento y aumentar la concentración en plasma de cobicistat (Tabla 7).

### 7.2.4 Fármacos que afectan la función renal

Como la emtricitabina y el tenofovir, componentes de STRIBILD, son principalmente excretados por los riñones por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de STRIBILD con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir, y otros fármacos que se eliminan por vía renal, lo cual puede incrementar el riesgo de reacciones adversas. Algunos ejemplos de fármacos que se eliminan por medio de secreción activa tubular, pero no están limitados a, son aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir,

GADOR S.A.  
GUSTAVO E. OSTIUM  
C.R. 13.083/713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9557

aminoglucósidos (p. ej., gentamicina), y dosis altas de AINE o múltiples AINE [ver 559].  
*Advertencias y precauciones (7.1.2)].*



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

La Tabla 7 provee una lista de interacciones farmacológicas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Las interacciones de los fármacos descritos se basan en estudios realizados con STRIBILD, con los componentes de STRIBILD (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF) como agentes individuales y/o en combinación, o están previstas como interacciones de fármacos que pueden producirse con STRIBILD [por magnitud de la interacción, consulte *Farmacología Clínica (3.2.3)*]. La tabla incluye interacciones potencialmente significativas sin ser una enumeración exhaustiva [ver *Contraindicaciones (6) y Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)*].

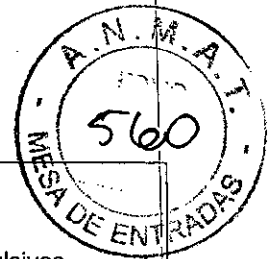
8909

**Tabla 7 Interacciones farmacológicas<sup>a</sup> establecidas y otras interacciones potencialmente significativas: Se puede recomendar alteración en dosis o régimen en base a estudios de interacción de fármacos o interacción prevista**

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración <sup>b</sup>	Comentarios clínicos
<b>Reductores de la acidez:</b> Antiácidos* (por ejemplo, hidróxido de aluminio y de magnesio)	↓ elvitegravir	Separar la administración de STRIBILD y del antiácido con un intervalo de al menos 2 horas.
<b>Antiarrítmicos:</b> p. ej., amiodarona bepridilo digoxina* disopiramida flecainida lidocaína sistémica mexiletina propafenona quinidina	↑ antiarrítmicos ↑ digoxina	Se recomienda un monitoreo de la concentración terapéutica, si está disponible, de los antiarrítmicos que se coadministran con STRIBILD.
<b>Antibacterianos:</b> claritromicina	↑ claritromicina ↑ cobicistat	<u>Pacientes con CLcr superior o igual a 60 ml/minuto:</u> No se requiere ajustar la dosis de claritromicina. <u>Pacientes con CLcr entre 50 ml/minuto y 60 ml/minuto:</u> La dosis de claritromicina debe reducirse un 50 %.
<b>Anticoagulantes:</b> warfarina	Se desconoce el efecto en la warfarina	Monitorear el índice internacional normalizado ( <i>international normalized ratio</i> , INR) durante la coadministración de warfarina con STRIBILD.
<b>Anticonvulsivos:</b>	↓ elvitegravir	<b>Anticonvulsivos contraindicados [ver</b>

GADCO S.A.  
 GUATEMALA  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

Gadco S.A.  
 Olga N. Greco  
 Directora Técnica  
 Mat. N° 9957

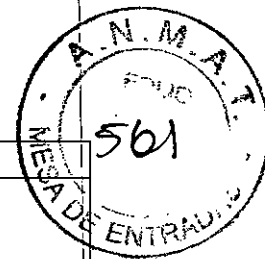


8909

<p>oxcarbazepina</p> <p>clonazepam etosuximida</p>	<p>↓ cobicistat</p> <p>↑ clonazepam ↑ etosuximida</p>	<p><b>Contraindicaciones (6)]</b></p> <p>Debe considerarse el uso de anticonvulsivos alternativos cuando STRIBILD se coadministra con oxcarbazepina.</p> <p>Se recomienda realizar un monitoreo clínico durante la coadministración de clonazepam o etosuximida con STRIBILD.</p>
<p><b>Antidepresivos:</b> Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), p. ej., paroxetina</p> <p>Antidepresivos tricíclicos (ATC), p. ej., amitriptilina desipramina imipramina nortriptilina bupropión</p> <p>trazodona</p>	<p>↑ ISRS ↑ ATC ↑ trazodona</p>	<p>Se recomienda un ajuste gradual cuidadoso de la dosis del antidepresivo y el monitoreo de la respuesta al antidepresivo cuando se coadministra con STRIBILD.</p>
<p><b>Antimicóticos:</b> itraconazol ketoconazol* voriconazol</p>	<p>↑ elvitegravir ↑ cobicistat ↑ itraconazol ↑ ketoconazol ↑ voriconazol</p>	<p>Cuando se coadministre con STRIBILD, la dosis diaria máxima de ketoconazol o itraconazol no debe exceder los 200 mg por día.</p> <p>Se recomienda una evaluación de la relación riesgo/beneficio para justificar el uso de voriconazol con STRIBILD.</p>
<p><b>Fármacos contra la gota:</b> colchicina</p>	<p>↑ colchicina</p>	<p>No se recomienda coadministrar STRIBILD con colchicina en pacientes con disfunción renal o hepática.</p> <p><u>Tratamiento de exacerbaciones de la gota; coadministración de colchicina en pacientes que reciben STRIBILD:</u> 0,6 mg (1 comprimido) x 1 dosis, seguida de 0,3 mg (medio comprimido) 1 hora más tarde. El ciclo de tratamiento debe repetirse luego de que transcurran no menos de 3 días.</p> <p><u>Profilaxis de exacerbaciones de la gota; coadministración de colchicina en pacientes que reciben STRIBILD:</u> Si el régimen original era de 0,6 mg dos veces por día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez por día. Si el régimen original era de 0,6 mg una vez por día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez por día.</p> <p><u>Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar; coadministración de colchicina en pacientes que reciben STRIBILD:</u> Dosis diaria máxima de 0,6 mg (puede administrarse</p>

GADOR S.A.  
CONSTANTINO COSTA  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



8909

		en dosis de 0,3 mg dos veces por día).
<b>Antimicrobacterianos:</b> rifabutina* rifapentina	↓ elvitegravir ↓ cobicistat	<b>Antimicrobacterianos contraindicados [ver Contraindicaciones (6)]</b>  No se recomienda la coadministración de STRIBILD con rifabutina o rifapentina.
<b>Antipsicóticos:</b> p. ej.: perfenazina risperidona tioridazina  quetiapina	↑ antipsicóticos  ↑ quetiapina	<b>Antipsicóticos contraindicados [ver Contraindicaciones (6)]</b>  Es posible que sea necesario disminuir la dosis de antipsicóticos metabolizados por CYP3A4 o CYP2D6 cuando estos agentes se coadministran con STRIBILD.  Inicio del tratamiento con STRIBILD en pacientes tratados con quetiapina:  Se debe considerar un tratamiento antirretroviral alternativo para evitar aumentos en la exposición a la quetiapina. Si la coadministración es necesaria, reduzca la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y monitoree la aparición de reacciones adversas asociadas con la quetiapina. Consulte la ficha técnica de la quetiapina para ver las recomendaciones sobre el monitoreo de las reacciones adversas.  Inicio del tratamiento con quetiapina en pacientes tratados con STRIBILD:  Consulte la ficha técnica de la quetiapina para informarse sobre la dosis inicial de la quetiapina y su ajuste gradual.
<b>Betabloqueantes:</b> p. ej., metoprolol timolol	↑ betabloqueantes	Se recomienda realizar un monitoreo clínico, y es posible que sea necesario disminuir la dosis del betabloqueante cuando estos agentes se coadministran con STRIBILD.
<b>Bloqueantes de los canales de calcio:</b> p. ej., amlodipina diltiazem felodipina nicardipina nifedipina verapamilo	↑ bloqueantes de los canales de calcio	Se recomienda realizar un monitoreo clínico durante la coadministración de bloqueantes de los canales de calcio con STRIBILD.
<b>Corticosteroides sistémicos/ inhalatorios/nasales/ ópticos:</b> dexametasona (oral)	↓ elvitegravir (con dexametasona oral)  ↓ cobicistat (con dexametasona oral)	El uso concomitante con dexametasona u otros corticosteroides que induce CYP3A puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.  Debe considerarse el uso de corticosteroides alternativos.


**GADOR S.A.**  
GUSTAVO H. ESTEYR  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

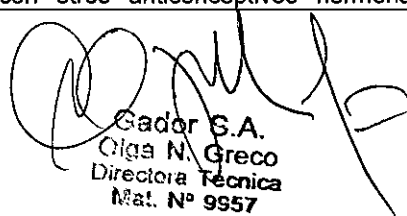
*[Handwritten Signature]*  
**Gador S.A.**  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9557



8909

<p>betametasona budesonida fluticasona mometasona triamcinolona</p>	<p>↑ corticosteroides</p>	<p>El uso concomitante con corticosteroides sensibles a la inhibición de CYP3A pueden incrementar el riesgo de aparición del síndrome de Cushing o supresión suprarrenal, que han sido informados durante la post-comercialización de productos que contienen cobicistat. Si STRIBILD es coadministrado con corticosteroides sensibles a la inhibición de CYP3A considere el riesgo de efectos sistémicos debidos a los corticosteroides.</p> <p>Debe considerarse el uso de corticosteroides alternativos, particularmente para el uso a largo plazo.</p>
<p><b>Antagonistas del receptor de endotelina:</b> bosentán</p>	<p>↑ bosentán</p>	<p><u>Coadministración de bosentán en pacientes que reciben STRIBILD:</u> En los pacientes que hayan estado recibiendo STRIBILD durante al menos 10 días, la administración de bosentán se inicia con 62,5 mg una vez por día o día por medio en función de la tolerabilidad de cada paciente.</p> <p><u>Coadministración de STRIBILD en pacientes que reciben bosentán:</u> Debe suspenderse el uso de bosentán al menos 36 horas antes de iniciar el tratamiento con STRIBILD. Después de al menos 10 días de haber iniciado el tratamiento con STRIBILD, se reanuda la administración de bosentán con dosis de 62,5 mg una vez por día o día por medio en función de la tolerabilidad de cada paciente.</p>
<p><b>Antivirales contra la hepatitis C:</b> ledipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir</p>	<p>↑ tenofovir</p>	<p>No se ha establecido la seguridad del aumento en las concentraciones de tenofovir con respecto al tratamiento con HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir) y STRIBILD. No se recomienda la coadministración.</p> <p>Se debe controlar a los pacientes que reciben STRIBILD de manera concomitante con EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) para detectar reacciones adversas asociadas al tenofovir DF.</p>
<p><b>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:</b> atorvastatina</p>	<p>↑ atorvastatina</p>	<p><b><i>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa contraindicados [ver Contraindicaciones (6)]</i></b></p> <p>Se comienza con la dosis inicial más baja de atorvastatina y se ajusta gradualmente la dosis mientras se monitorea la seguridad.</p>
<p><b>Anticonceptivos hormonales:</b> norgestimato/ etinilestradiol*</p>	<p>↑ norgestimato ↓ etinilestradiol</p>	<p>No se conoce la totalidad de los efectos de los aumentos en la concentración del componente progestacional norgestimato, y pueden incluir un aumento del riesgo de resistencia a la insulina, dislipidemia, acné y trombosis venosa. Deben considerarse los posibles riesgos y beneficios asociados con la coadministración de norgestimato/etinilestradiol con STRIBILD, particularmente en las mujeres que tengan factores de riesgo para estos eventos.</p> <p>No se ha estudiado la coadministración de STRIBILD con otros anticonceptivos hormonales</p>

  
 GADOR S.A.  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

  
 Gador S.A.  
 Olga N. Greco  
 Directora Técnica  
 Mat. Nº 9957

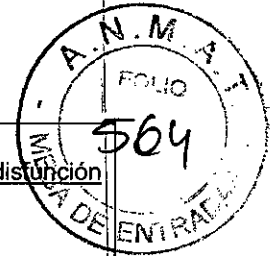


8909

		(p. ej., parche anticonceptivo, anillo vaginal anticonceptivo o anticonceptivos inyectables) ni con anticonceptivos orales que contengan progestágenos, aparte del norgestimato; por lo tanto, puede considerarse el uso de métodos anticonceptivos alternativos (no hormonales).
<b>Inmunosupresores:</b> p. ej. ciclosporina sirolimus tacrolímús	↑ inmunosupresores	Se recomienda realizar un monitoreo terapéutico de los inmunosupresores durante la coadministración con STRIBILD.
<b>Analgésicos narcóticos:</b> buprenorfina/ naloxona*	↑ buprenorfina ↑ norbuprenorfina ↓ naloxona	Debe realizarse un monitoreo riguroso de los pacientes con respecto a la sedación y los efectos cognitivos.
<b>Agonista beta inhalatorio:</b> salméterol	↑ salmeterol	No se recomienda la coadministración de salmeterol y STRIBILD porque puede ocasionar un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con el salmeterol, incluso prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
<b>Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5):</b> sildenafil tadalafíl vardenafíl	↑ inhibidores de la PDE-5	<b><i>Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) contraindicados [ver Contraindicaciones (6)]</i></b>  La coadministración con STRIBILD puede ocasionar un aumento de las reacciones adversas asociadas con los inhibidores de la PDE-5, que incluyen hipotensión, síncope, alteraciones visuales y priapismo.  <u>Uso de tadalafíl para la hipertensión arterial pulmonar (HAP):</u>  <i>Coadministración de tadalafíl en pacientes que reciben STRIBILD:</i>  En los pacientes que reciban STRIBILD durante al menos 1 semana, la administración de tadalafíl se inicia con 20 mg una vez por día. Se aumenta la dosis de tadalafíl a 40 mg una vez por día en función de la tolerabilidad de cada paciente.  <i>Coadministración de STRIBILD en pacientes que reciben tadalafíl:</i>  Debe evitarse el uso de tadalafíl durante el inicio del tratamiento con STRIBILD. Debe interrumpirse la administración de tadalafíl al menos 24 horas antes de comenzar a usar STRIBILD. Después de al menos una semana de haber iniciado el tratamiento con STRIBILD, se reanuda la administración de tadalafíl con dosis de 20 mg una vez por día. Se aumenta la dosis de tadalafíl a 40 mg una vez por día en función de la tolerabilidad de cada paciente.

GADOR S.A.  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9957



8909

		<p><u>Uso de inhibidores de la PDE-5 para la disfunción eréctil:</u></p> <p>Pueden utilizarse los inhibidores de la PDE-5 indicados a continuación, y debe aumentarse el monitoreo de los eventos adversos asociados con los inhibidores de la PDE-5:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sildenafil en dosis únicas que no excedan los 25 mg en 48 horas, o</li> <li>• tadalafil en dosis únicas que no excedan los 10 mg en 72 horas, o</li> <li>• vardenafil en dosis únicas que no excedan los 2,5 mg en 72 horas.</li> </ul>
<p><b>Sedantes/hipnóticos:</b></p> <p>Benzodiazepinas: p. ej., midazolam de administración parenteral clorazepato diazepam estazolam flurazepam buspirona zolpidem</p>	<p>↑ sedantes/hipnóticos</p>	<p><b>Sedantes/hipnóticos contraindicados [ver Contraindicaciones (6)]</b></p> <p>La coadministración de midazolam parenteral con STRIBILD debería ser efectuada en un entorno que asegure un monitoreo clínico estricto y el manejo médico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. La reducción de dosis del midazolam debe ser considerada, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.</p> <p>Con otros sedantes/hipnóticos, puede ser necesaria la reducción de la dosis y se recomienda el monitoreo clínico.</p>

\* Indica que se realizó una prueba de interacción fármaco-fármaco.

a. Esta tabla no es una enumeración exhaustiva.

b. ↑=Aumento, ↓=Disminución

**7.2.6 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con STRIBILD**

Basado en estudios de interacción de fármacos con los componentes de STRIBILD, no se han observado ni se esperan interacciones de fármacos clínicamente significativas cuando STRIBILD está combinado con los siguientes fármacos: entecavir, famciclovir, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, metadona, inhibidores de la bomba de protones y ribavirina.

**7.3 Carcinogénesis, Mutagénesis, trastornos de la Fertilidad**

*Elvitegravir:* Se realizaron estudios de carcinogénesis a largo plazo de elvitegravir en ratones (104 semanas) y en ratas por hasta 88 semanas (machos) y 90 semanas (hembras). No se encontraron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en ratones a dosis de hasta 2000 mg por kg por día solo o en combinación con 25 mg por kg por día de RTV a exposiciones de 3 y 14 veces, respectivamente, la exposición sistémica humana a la dosis diaria recomendada de 150 mg. No se encontraron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia

GADOR S.A.  
GUSTAVO GUSTAVINI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

2





de tumores en ratas a dosis de hasta 2000 mg por kg por día a exposiciones de 12 a 27 veces, respectivamente en macho y hembra, la exposición sistémica humana.

Elvitegravir no fue genotóxico en la prueba bacteriana de mutación inversa (prueba de Ames) y en los estudios de micronúcleos en ratas. En una prueba de aberración cromosómica *in vitro*, elvitegravir fue negativo con la activación de metabolismo; sin embargo, se observó una respuesta equívoca sin activación.

Elvitegravir no afectó la fertilidad en ratas machos y hembras en exposiciones mayores a, aproximadamente, 16 y 30 veces (ABC) respectivamente, la de humanos a la dosis terapéutica de 150 mg diarios.

La fertilidad fue normal en las crías de ratas expuestas diariamente desde antes del nacimiento (*in utero*) hasta la maduración sexual a exposiciones diarias (ABC) de aproximadamente 18 veces mayores que las exposiciones en seres humanos con la dosis recomendada de 150 mg diarios.

**Cobicistat:** En un estudio a largo plazo sobre la carcinogenicidad en ratones, no se observaron incrementos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores al administrar dosis de hasta 50 y 100 mg/kg/día (machos y hembras, respectivamente). Las exposiciones al cobicistat con estas dosis fueron aproximadamente 7 (machos) y 16 (hembras) veces mayores, respectivamente, que la exposición sistémica en seres humanos con la dosis terapéutica diaria. En un estudio a largo plazo sobre la carcinogenicidad del cobicistat en ratas, se observó un aumento en la incidencia de adenomas y/o carcinomas foliculares de la glándula tiroides al administrar dosis de 25 y 50 mg/kg/día en machos y dosis de 30 mg/kg/día en hembras. Se considera que los hallazgos sobre las células foliculares son específicos de las ratas, secundarios a la inducción de enzimas microsomales hepáticas y al desequilibrio hormonal tiroideo, y no son relevantes para los seres humanos. Con las dosis más altas evaluadas en el estudio sobre la carcinogenicidad en ratas, las exposiciones sistémicas fueron aproximadamente 2 veces mayores que la exposición sistémica en los seres humanos con la dosis terapéutica diaria.

El cobicistat no fue genotóxico en la prueba bacteriana de mutación inversa (prueba de Ames), o en los estudios de linfoma de ratón o de micronúcleos en ratas.

Cobicistat no afectó la fertilidad en ratas machos y hembras a exposiciones diarias (ABC) aproximadamente 4 veces mayores que las exposiciones humanas a dosis recomendadas de 150 mg diarios.

La fertilidad fue normal en las crías de ratas expuestas diariamente desde antes del nacimiento (*in utero*) hasta la maduración sexual a exposiciones diarias (ABC) aproximadamente 1,2 veces mayores que las exposiciones en seres humanos con la dosis recomendada de 150 mg diarios.

**Emtricitabina:** En estudios de carcinogenicidad a largo plazo de emtricitabina, no se encontraron aumentos en la incidencia tumoral relacionados con el fármaco en ratones con dosis de hasta 750 mg por kg por día (23 veces la exposición sistémica para seres humanos en la dosis terapéutica de 200 mg por día) ni en ratas con dosis de hasta 600 mg por kg por día (28 veces la exposición sistémica para seres humanos en la dosis terapéutica).

GADOR S.A.  
GUSTAVO L. ESTEYR  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

8909



La emtricitabina no fue genotóxica en la prueba bacteriana de mutación inversa (prueba de Ames), o en los estudios de linfoma de ratón y de micronúcleos en ratón.

La emtricitabina no afectó la fertilidad de las ratas macho con exposiciones aproximadamente 140 veces superiores, ni en ratones machos y hembras con exposiciones aproximadamente 60 veces más altas (ABC) a la de los seres humanos que reciben la dosis recomendada de 200 mg diarios. La fertilidad es normal en las crías de ratones expuestas diariamente desde antes del nacimiento (*in utero*) hasta la maduración sexual a exposiciones diarias (ABC) aproximadamente 60 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis recomendada de 200 mg diarios.

8909

**Tenofovir DF:** Los estudios a largo plazo de la carcinogenicidad oral de tenofovir DF en ratas y ratones se llevaron a cabo con exposiciones de hasta aproximadamente 10 veces (ratones) y 4 veces (ratas) más que las observadas en seres humanos a una dosis terapéutica para infección por el VIH 1. En la dosis alta en ratones hembra, se incrementaron los adenomas de hígado a exposiciones de 10 veces la de los humanos. En ratas, el estudio fue negativo para descubrimientos carcinogénicos a exposiciones hasta 4 veces la observada en humanos en dosis terapéuticas.

Tenofovir DF fue mutagénico en el estudio *in vitro* de linfoma de ratón y negativo en una prueba *in vitro* de mutagenicidad bacteriana (prueba de Ames). En un estudio *in vivo* de micronúcleo en ratones, el tenofovir DF resultó negativo 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 macho en una dosis equivalente a 10 veces la dosis para seres humanos según comparaciones del área de superficie corporal durante 28 días antes del apareamiento y a ratas hembra durante 15 días antes del apareamiento hasta el séptimo día de gestación. Hubo, sin embargo, una alteración del ciclo estral en las ratas hembras.

## 7.4 USO EN POBLACIÓN ESPECÍFICA

### 7.4.1 Embarazo

#### Registro de exposiciones durante el embarazo

Existe un registro de exposiciones durante el embarazo que supervisa los desenlaces clínicos de los embarazos en mujeres expuestas a STRIBILD durante su embarazo. Se promueve el registro de pacientes por parte de los médicos en el registro de embarazos con antirretrovirales (*Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*) mundial [www.apregistry.com](http://www.apregistry.com), o la comunicación de los médicos al +54 11 4858 9000 o a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com).

Los datos prospectivos sobre los embarazos que figuran en el registro de embarazos con antirretrovirales (APR) no son suficientes para evaluar adecuadamente el riesgo de defectos congénitos o abortos espontáneos. Sin embargo, se ha evaluado el uso de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF durante el embarazo en una cantidad limitada de mujeres que se registraron en el APR. Los datos disponibles en el APR hasta enero

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. ESTEBAN  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



de 2016 no muestran que se hayan notificado defectos congénitos relacionados con el elvitegravir o el cobicistat, y tampoco se observan diferencias en el riesgo general de defectos congénitos importantes por la emtricitabina o el tenofovir DF en comparación con la tasa prevalente de defectos congénitos importantes del 2,7 % en una población estadounidense de referencia estudiada en el Programa metropolitano de Atlanta sobre defectos congénitos (*Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, MACDP*) [ver Datos].

909

En los estudios con animales, no se observaron efectos adversos en el desarrollo al administrar los componentes de STRIBILD por separado durante el período de organogénesis, con exposiciones hasta 23 y 0,2 veces (elvitegravir en ratas y conejos, respectivamente), 1,8 y 4,3 veces (cobicistat en ratas y conejos, respectivamente), y 60 y 120 veces (emtricitabina en ratones y conejos, respectivamente) mayores que la exposición con la dosis diaria recomendada de estos componentes incluidos en STRIBILD; ni con exposiciones 14 y 19 veces (tenofovir DF en ratas y conejos, respectivamente) mayores que la dosis para seres humanos, sobre la base de comparaciones de la superficie corporal [ver Datos]. Del mismo modo, tampoco se observaron efectos adversos en el desarrollo al administrar elvitegravir o cobicistat a ratas hasta la lactancia, con exposiciones hasta 18 o 1,2 veces mayores, respectivamente, que la exposición con la dosis terapéutica diaria recomendada, ni al administrar emtricitabina a ratones hasta la lactancia, con exposiciones aproximadamente hasta 60 veces mayores que la exposición con la dosis terapéutica diaria recomendada. No se observaron efectos adversos en las crías de ratas al administrar tenofovir DF hasta la lactancia, con exposiciones al tenofovir aproximadamente 2,7 veces mayores que la exposición con la dosis diaria recomendada de STRIBILD.

Se desconoce el riesgo prevalente de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos conllevan cierto riesgo prevalente de defectos congénitos, aborto u otros desenlaces adversos. La tasa de abortos espontáneos no se notifica en el APR. En la población general estadounidense, el riesgo prevalente estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente confirmados es del 2-4 % y del 15-20 %, respectivamente.

#### Datos

##### *Datos en seres humanos*

**Elvitegravir:** De acuerdo con los informes prospectivos procedentes del APR hasta enero de 2016 acerca de 73 exposiciones a esquemas terapéuticos con elvitegravir durante embarazos que resultaron en nacimientos con vida (incluidos 51 casos expuestos en el primer trimestre), no se han notificado defectos congénitos.

**Cobicistat:** De acuerdo con los informes prospectivos procedentes del APR hasta enero de 2016 acerca de 77 exposiciones a esquemas terapéuticos con cobicistat durante embarazos que resultaron en nacimientos con vida (incluidos 54 casos expuestos en el primer trimestre), no se han notificado defectos congénitos.

**Emtricitabina:** De acuerdo con los informes prospectivos procedentes del APR hasta enero de 2016 acerca de 3155 exposiciones a esquemas terapéuticos con emtricitabina durante embarazos que resultaron en nacimientos con vida (incluidos 2145 casos expuestos en el primer trimestre y 1010 casos expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo diferencias entre la emtricitabina y los defectos congénitos generales en comparación con la tasa prevalente de defectos congénitos del 2,7 % en la población estadounidense de referencia del MACDP. La prevalencia de defectos congénitos en los nacimientos con vida fue del 2,2 % (IC del 95 %: 1,6 % al 3,0 %) tras la exposición a esquemas terapéuticos con emtricitabina durante el primer trimestre, y del 2,1 % (IC del 95 %: 1,3 % al 3,2 %) tras la exposición a dichos esquemas durante el segundo/tercer trimestre.

GADOR S.A.  
C/ISTABAN, 2 - OSTIA LUNA  
AFUERTE  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9957

→

8909



*Tenofovir DF*: De acuerdo con los informes prospectivos procedentes del APR hasta enero de 2016 acerca de 4100 exposiciones a esquemas terapéuticos con tenofovir DF durante embarazos que resultaron en nacimientos con vida (incluidos 2779 casos expuestos en el primer trimestre y 1321 casos expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo diferencias entre el tenofovir DF y los defectos congénitos generales en comparación con la tasa prevalente de defectos congénitos del 2,7 % en la población estadounidense de referencia del MACDP. La prevalencia de defectos congénitos en los nacimientos con vida fue del 2,2 % (IC del 95 %: 1,7 % al 2,8 %) tras la exposición a esquemas terapéuticos con tenofovir DF durante el primer trimestre, y del 2,0 % (IC del 95 %: 1,3 % al 3,0 %) tras la exposición a dichos esquemas durante el segundo/tercer trimestre.

#### Datos animales

*Elvitegravir*: Se administró elvitegravir por vía oral a ratas preñadas (en dosis de 0, 300, 1000 y 2000 mg/kg/día) y a conejas preñadas (en dosis de 0, 50, 150 y 450 mg/kg/día) hasta la organogénesis (los días 7 a 17 y los días 7 a 19 de gestación, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con el elvitegravir en ratas con exposiciones (área bajo la curva [ABC]) aproximadamente 23 veces más altas ni en conejos con exposiciones aproximadamente 0,2 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada. En un estudio sobre el desarrollo prenatal/posnatal en ratas, se administró elvitegravir por vía oral en dosis de 0, 300, 1000 y 2000 mg/kg desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia. Con dosis de 2000 mg/kg/día de elvitegravir, no se observó toxicidad materna ni del desarrollo. Las exposiciones sistémicas (ABC) con esta dosis fueron 18 veces mayores que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada.

*Cobicistat*: Se administró cobicistat por vía oral a ratas preñadas en dosis de 0, 25, 50 y 125 mg/kg/día los días 6 a 17 de gestación. Se observaron aumentos en la pérdida de la preñez con posterioridad a la implantación y reducciones en el peso fetal al administrar la dosis de 125 mg/kg/día que provoca toxicidad materna. No se observaron malformaciones al administrar dosis de hasta 125 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas (ABC) tras administrar 50 mg/kg/día a hembras preñadas fueron 1,8 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada.

En conejas preñadas, se administró cobicistat por vía oral en dosis de 0, 20, 50 y 100 mg/kg/día durante los días 7 a 20 de gestación. No se observaron efectos maternos ni embriofetales al administrar la dosis más alta de 100 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas (ABC) tras administrar 100 mg/kg/día fueron 4,3 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada. En un estudio sobre el desarrollo prenatal/posnatal en ratas, se administró cobicistat por vía oral en dosis de 0, 10, 30 y 75 mg/kg desde el día 6 de gestación hasta los días 20, 21 o 22 posnatales. Con dosis de 75 mg/kg/día de cobicistat, no se observó toxicidad materna ni del desarrollo. Las exposiciones sistémicas (ABC) con esta dosis fueron 1,2 veces mayores que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada.

*Emtricitabina*: Se administró emtricitabina por vía oral a ratas preñadas (en dosis de 0, 250, 500 o 1000 mg/kg/día) y a conejas preñadas (en dosis de 0, 100, 300 o

GADOR S.A.  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



1000 mg/kg/día) hasta la organogénesis (los días 6 a 15 y los días 7 a 19 de gestación, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con la emtricitabina en ratones con exposiciones (ABC) aproximadamente 60 veces más altas ni en conejos con exposiciones aproximadamente 120 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada. En un estudio sobre el desarrollo prenatal/posnatal en ratones, se administró emtricitabina por vía oral en dosis de hasta 1000 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos significativos directamente relacionados con el fármaco en las crías expuestas a diario desde antes del nacimiento (exposición intrauterina) hasta la madurez sexual, con exposiciones diarias (ABC) aproximadamente 60 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada.

**Tenofovir DF:** Se administró tenofovir DF por vía oral a ratas preñadas (en dosis de 0, 50, 150 o 450 mg/kg/día) y a conejas preñadas (en dosis de 0, 30, 100 o 300 mg/kg/día) hasta la organogénesis (los días 7 a 17 y los días 6 a 18 de gestación, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con el tenofovir DF en ratas tratadas con dosis hasta 14 veces mayores que la dosis para seres humanos, sobre la base de comparaciones de la superficie corporal, ni en conejos tratados con dosis hasta 19 veces mayores que la dosis para seres humanos, sobre la base de comparaciones de la superficie corporal. En un estudio sobre el desarrollo prenatal/posnatal en ratas, se administró tenofovir DF por vía oral hasta la lactancia en dosis de hasta 600 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos en las crías tras exposiciones al tenofovir aproximadamente 2,7 veces más altas que las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada de STRIBILD.

#### 7.4.2 Lactancia

##### Resumen de los riesgos

Se recomienda que las madres infectadas con VIH no amamenten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH. Los estudios en ratas han demostrado que elvitegravir, cobicistat y tenofovir son excretados en la leche. Se desconoce si el elvitegravir o el cobicistat se excretan en la leche materna humana.

De acuerdo con la limitada cantidad de datos publicados, se ha demostrado que la emtricitabina y el tenofovir están presentes en la leche materna humana. No se sabe si el elvitegravir o el cobicistat están presentes en la leche materna humana, aunque sí se ha observado la presencia de elvitegravir y cobicistat en la leche de ratas [ver Datos].

No se sabe si los componentes de STRIBILD afectan a la producción de leche o si producen efectos en el bebé amamantado. Se debe indicar a las madres que no amamenten a sus hijos si están recibiendo STRIBILD, debido a la posibilidad de: (1) transmisión del VIH (en lactantes VIH-negativos); (2) desarrollo de resistencia viral (en lactantes VIH-positivos); y (3) reacciones adversas en el bebé amamantado, similares a las observadas en los adultos [ver Datos].

##### Datos en animales

GADOR S.A.  
 GUSTAVO H. OSTUNI  
 APODERADO  
 U.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
 Olga N. Greco  
 Directora Técnica  
 Mat. Nº 9957

**Elvitegravir:** Durante el estudio toxicológico sobre el desarrollo prenatal y posnatal con dosis de hasta 2000 mg/kg/día, la media de la relación leche:plasma del elvitegravir fue de 0,1 al medirse 30 minutos después de la administración a ratas el día 14 de lactancia.

**Cobicistat:** Durante el estudio toxicológico sobre el desarrollo prenatal y posnatal con dosis de hasta 75 mg/kg/día, la media de la relación leche:plasma del cobicistat fue de hasta 1,9 al medirse 2 horas después de la administración a ratas el día 10 de lactancia.

#### 7.4.3 Uso pediátrico

Se evaluaron la farmacocinética, la seguridad, y las respuestas virológicas e inmunológicas en 50 sujetos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo, de edad entre 12 y menos de 18 años, que pesaban al menos 35 kg (77 lb) y que recibieron STRIBILD durante 48 semanas en un ensayo abierto (estudio 112). La seguridad y la eficacia de STRIBILD en estos sujetos fueron similares a las de los adultos sin tratamiento antirretroviral previo [ver *Posología y administración (4.2)*, *Reacciones adversas (9.1)*, *Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)* y *Estudios clínicos (8.4)*].

No se ha establecido la seguridad y efectividad de STRIBILD en pacientes pediátricos menores a 12 años de edad o cuyo peso es inferior a 35 kg (77 lb) [Consulte *Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)*].

#### 7.4.4 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de STRIBILD no incluyeron números suficientes de sujetos de 65 años o mayores para determinar si respondían de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, se debe tener precaución al administrar STRIBILD en los pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disminución de las funciones hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otra terapia con fármacos [Consulte *Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)*].

#### 7.4.5 Insuficiencia renal

No se recomienda iniciar el tratamiento con STRIBILD en pacientes con aclaramiento estimado de creatinina por debajo de 70 mL por minuto. Como STRIBILD es un comprimido de combinación de dosis fija, STRIBILD debe interrumpirse si el aclaramiento estimado de creatinina declina por debajo de 50 mL por minuto durante el tratamiento con STRIBILD, ya que no se puede alcanzar el ajuste de intervalo de dosis requerido para emtricitabina y tenofovir DF [Consulte *Advertencias y Precauciones (7.1.2)*, *Reacciones Adversas (9.1)*, *Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)*, y *Estudios Clínicos (8)*].

No hay datos disponibles que determinen recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos con disfunción renal.

#### *Estudios clínicos en sujetos adultos con disfunción renal de leve a moderada*

En el estudio 118, se examinaron 33 sujetos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo que tenían disfunción renal de leve a moderada (TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault entre 50 y 89 ml/minuto) en un ensayo clínico abierto donde se

GADOR S.A.  
ESTUDIO TECNICO  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9967

evaluó la seguridad del tratamiento con STRIBILD durante 48 semanas. Después de 48 semanas de tratamiento, el cambio medio en la creatinina sérica fue de  $0,17 \pm 0,14$  mg/dl, y el cambio medio en la TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault fue de  $-6,9 \pm 9,0$  ml/minuto para los sujetos tratados con STRIBILD.

Doce de los 33 sujetos estudiados tenían un valor basal de TFGe de entre 50 y 70 ml/minuto. Tres sujetos, todos con un valor basal de TFGe de 50-60 ml/minuto, suspendieron el tratamiento con STRIBILD debido a un evento adverso renal. La seguridad de STRIBILD en 21 de los 33 sujetos con un valor basal de TFGe superior o igual a 70 ml/minuto concordó con el perfil de seguridad observado en los estudios 102 y 103.

#### 7.4.6 Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis de STRIBILD en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderada (Clase B de Child-Pugh). No se dispone de datos farmacocinéticos o de seguridad con respecto al uso de STRIBILD en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh). Por ello, no se recomienda STRIBILD para uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. [Consulte Dosificación y Administración (4.4) y Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)].

## 8 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 8.1 Descripción de estudios clínicos

La eficacia y la seguridad de STRIBILD se evaluaron en los estudios que se resumen en la tabla 8.

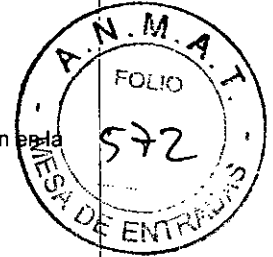
**Tabla 8 Estudios realizados con STRIBILD en sujetos infectados por el VIH-1**

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

a. Aleatorizados y tratados.

GADOR S.A.  
GUSTAVO F. ROSA JUN  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



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

## 8.2 Resultados de los estudios clínicos en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral

En el estudio 102, los sujetos fueron aleatorizados en una relación 1:1 para recibir ya sea STRIBILD (N=348) una vez al día o ATRIPLA (efavirenz 600 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir DF 300 mg; N=352) una vez al día. La edad media era 38 años (rango 18-67), 89% era hombre, 63% era blanco, 28% era negro y 2% era asiático. El 24% de los sujetos se identificó como hispano/latino. El nivel promedio de ARN de VIH-1 plasmático era 4,8 log<sub>10</sub> copias por mL (rango 2,6-6,5). El recuento inicial medio de células CD4+ fue de 386 células por mm<sup>3</sup> (rango 3-1348) y el 13% tuvo recuentos de células CD4+ menores a 200 células por mm<sup>3</sup>. El 33% de los sujetos tenía cargas virales iniciales mayores a 100.000 copias por mL.

En el estudio 103, los sujetos fueron aleatorizados en una relación 1:1 ya sea para recibir STRIBILD (N=353) una vez al día o para recibir 300 mg de ATV+100 mg RTV+TRUVADA (emtricitabina 200 mg/tenofovir DF 300 mg) (N=355) una vez al día. La edad media era 38 años (rango 19-72), 90% era hombre, 74% era blanco, 17% era negro y 5% era asiático. El 16% de los sujetos se identificó como hispano/latino. El nivel promedio de ARN de VIH-1 plasmático inicial era 4,8 log<sub>10</sub> copias por mL (rango 1,7-6,6). El recuento inicial medio de células CD4+ fue de 370 células por mm<sup>3</sup> (rango 5-1132) y el 13% tuvo recuentos de células CD4+ menores a 200 células por mm<sup>3</sup>. El 41% de los sujetos tenía cargas virales iniciales mayores a 100.000 copias por mL.

En ambos estudios, los sujetos fueron estratificados por niveles de ARN de VIH-1 inicial (menor que o igual a 100.000 copias por mL o mayor que 100.000 copias por mL).

Los resultados del tratamiento del estudio 102 y el estudio 103 durante 144 semanas se muestran en la Tabla 9.

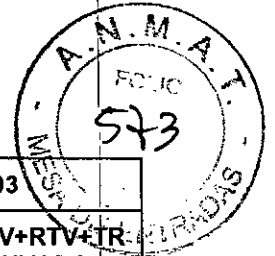
**Tabla 9 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado obtenidos del estudio 102 y el estudio 103 en la semana 144<sup>a</sup>**

	Estudio 102		Estudio 103	
	STRIBILD (N=348)	ATRIPLA (N=352)	STRIBILD (N=353)	ATV+RTV+TRUVADA (N=355)
Éxito virológico ARN del VIH-1 <50 copias/ml	80 %	75 %	78 %	75 %
Diferencia entre tratamientos	4,9 % (IC del 95 % = -1,3 %, 11,1 %)		3,1 % (IC del 95 % = -3,2 %, 9,4 %)	
Fracaso virológico <sup>b</sup>	7 %	10 %	8 %	7 %
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 144				

GADOR S.A.  
GUSTAVO ROSTONI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957





	Estudio 102		Estudio 103	
	STRIBILD (N=348)	ATRIPLA (N=352)	STRIBILD (N=353)	ATV+RTV+TRU VADA (N=355)
Suspensión del fármaco del estudio debido a EA o muerte <sup>c</sup>	6 %	8 %	6 %	8 %
Suspensión del fármaco del estudio debido a otros motivos y último valor disponible de ARN del VIH-1 <50 copias/ml <sup>d</sup>	5 %	7 %	8 %	9 %
Datos faltantes durante la ventana, pero con administración del fármaco del estudio	1 %	0 %	1 %	1 %

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

En el estudio 102, el aumento medio desde el inicio en el recuento de células CD4+ a la Semana 144 era de 298 células por  $\text{mm}^3$  en sujetos tratados con STRIBILD y de 272 células por  $\text{mm}^3$  en sujetos tratados con ATRIPLA (efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF). En el estudio 103, el aumento medio desde el inicio en el recuento de células CD4+ a la semana 144 era de 261 células por  $\text{mm}^3$  en sujetos tratados con STRIBILD y 269 células por  $\text{mm}^3$  en sujetos tratados con ATV+RTV+TRUVADA.

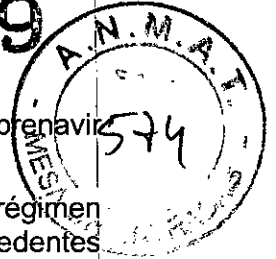
### 8.3 Resultados de los estudios clínicos en sujetos adultos infectados por el VIH-1 con supresión virológica y sin antecedentes de fracaso virológico

En el estudio 115, los sujetos debían estar recibiendo su primer o segundo régimen antirretroviral, no debían tener antecedentes de fracaso virológico ni antecedentes de resistencia a los componentes antirretrovirales de STRIBILD en la actualidad o en el pasado, y debían haber mantenido una supresión virológica (ARN del VIH-1 inferior a 50 copias/ml) mientras recibían tratamiento con un IP reforzado con ritonavir en combinación con TRUVADA (emtricitabina y tenofovir DF) durante al menos 6 meses antes de la selección. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para cambiar su tratamiento por STRIBILD (grupo de STRIBILD, N=293; aleatorizados y tratados) o para continuar con su régimen antirretroviral basal durante 48 semanas [grupo de IP+RTV+TRUVADA (emtricitabina y tenofovir DF), N=140; aleatorizados y tratados]. La media de la edad de los sujetos era de 41 años (intervalo: 21-76), el 86 % era de sexo masculino, el 80 % era de raza blanca, y el 15 % era de raza negra. La media basal del recuento de linfocitos CD4+ era de 610 células por  $\text{mm}^3$  (intervalo: 74-1919). En la selección, los sujetos estaban

GADOP S.A.  
 GUATEMALA  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
 Olga N. Greco 36  
 Directora Técnica  
 Mat. N° 9957

8909

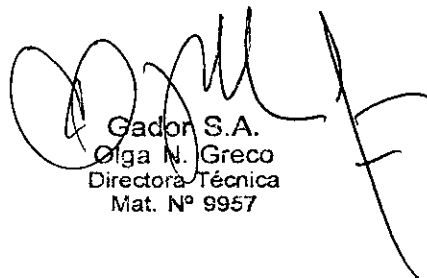


recibiendo atazanavir (40 %), darunavir (40 %), lopinavir (17 %), fosamprenavir (3 %) o saquinavir (<1 %) como IP en su régimen.

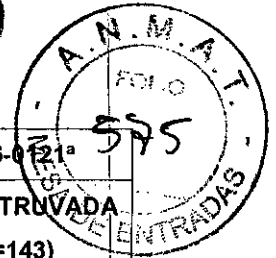
En el estudio 121, los sujetos debían estar recibiendo su primer o segundo régimen antirretroviral, no debían tener antecedentes de fracaso virológico ni antecedentes de resistencia a los componentes antirretrovirales de STRIBILD en la actualidad o en el pasado, y debían haber mantenido una supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) mientras recibían tratamiento con un INNTR en combinación con TRUVADA (emtricitabina y tenofovir DF) durante al menos 6 meses antes de la selección. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para cambiar su tratamiento por STRIBILD (grupo de STRIBILD, N=291; aleatorizados y tratados) o para continuar con su régimen antirretroviral basal durante 48 semanas (grupo de INNTR+TRUVADA, N=143; aleatorizados y tratados). La media de la edad de los sujetos era de 41 años (intervalo: 20-72), el 93 % era de sexo masculino, el 78 % era de raza blanca, y el 17 % era de raza negra. La media basal del recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup> era de 588 células por mm<sup>3</sup> (intervalo: 100-1614). La aleatorización se estratificó según el uso de efavirenz en el régimen basal. En la selección, los sujetos estaban recibiendo efavirenz (78 %) (predominantemente en forma de ATRIPLA (efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF) [74 %]), nevirapina (17 %), rilpivirina (4 %) (en forma de COMPLERA (rilpivirina, emtricitabina y tenofovir DF) [4 %]) o etravirina (1 %) como INNTR en su régimen.

En la tabla 10 se presentan los resultados virológicos del estudio 115 y del estudio 121. Cinco sujetos tratados se excluyeron del análisis de eficacia: en el estudio 115, tres sujetos tratados con STRIBILD desarrollaron resistencia documentada prohibida por el protocolo, y un sujeto tratado con IP+RTV+TRUVADA (emtricitabina y tenofovir DF) no había estado bajo un régimen con un inhibidor de la proteasa en la selección; en el estudio 121, un sujeto tratado con STRIBILD desarrolló resistencia documentada prohibida por el protocolo.

**Tabla 10 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado del estudio 115 y del estudio 121 en la semana 48**

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

  
GADOR S.A.  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713



	Estudio GS-US-236-0115 <sup>a</sup>		Estudio GS-US-236-0112 <sup>a</sup>	
	STRIBILD (N=290)	IP+RTV+TRUVADA (N=139)	STRIBILD (N=290)	INNTR+TRUVADA (N=143)
Éxito virológico ARN del VIH-1 <50 copias/ml	94 %	87 %	93 %	88 %
Fracaso virológico <sup>b</sup>	1 %	1 %	1 %	1 %
Sin datos virológicos en la ventana temporal de la semana 48	6 %	12 %	6 %	11 %
Suspensión del fármaco del estudio debido a EA o muerte <sup>c</sup>	2 %	1 %	2 %	1 %
Suspensión del fármaco del estudio debido a otros motivos y último valor disponible de ARN del VIH-1 <50 copias/ml <sup>d</sup>	4 %	10 %	4 %	9 %
Datos faltantes durante la ventana, pero con administración del fármaco del estudio	0 %	0 %	0 %	1 %

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

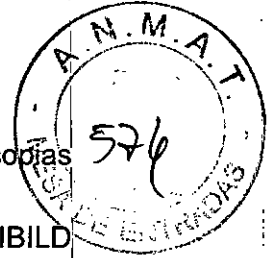
#### 8.4 Resultados de los estudios clínicos en sujetos adolescentes sin tratamiento previo contra el VIH-1, de edad entre 12 y menos de 18 años

En el estudio 112, se evaluaron la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de STRIBILD mediante un estudio abierto de grupo único realizado en adolescentes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo, de entre 12 y menos de 18 años que pesaban al menos 35 kg (77 lb) (N=50). La media de la edad era de 15 años (intervalo: 12-17); el 70 % era de sexo masculino, el 68 % era de raza negra, y el 28 % era de raza asiática. En la situación basal, la media de ARN del VIH-1 plasmático era de 4,60  $\log_{10}$  copias por ml (intervalo: 3,18-5,73), la media del recuento de linfocitos CD4+ era de 399 células por  $\text{mm}^3$  (intervalo: 133-734), y el porcentaje medio de linfocitos CD4+ era del 20,9 % (intervalo: 4,5 %-41,1 %). El

GADOR S.A.  
GUSTAVO JOSÉ FELIPE  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

8909



20 % tenía unos valores basales de ARN del VIH-1 plasmático >100.000 copias por ml.

En la semana 48, 44 de 50 (88 %) pacientes adolescentes tratados con STRIBILD alcanzaron valores de ARN del VIH-1 <50 copias por ml, y 4 pacientes presentaron valores de ARN del VIH-1 ≥50 copias por ml; 1 paciente suspendió el tratamiento con el fármaco del estudio; 1 paciente no contaba con datos virológicos en la semana 48. La reducción media respecto de la situación basal en el valor de ARN del VIH-1 fue de  $-3,16 \log_{10}$  copias por ml; el aumento medio respecto de la situación basal en el recuento de linfocitos CD4+ fue de 229 células por  $\text{mm}^3$ . Hasta la semana 48, no se detectó surgimiento de resistencia a STRIBILD.

## 9 REACCIONES ADVERSAS

Se trataron las siguientes reacciones adversas a los fármacos en otras secciones del prospecto:

- Severas exacerbaciones agudas de hepatitis B en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB [*Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.1)*].
- Nuevo inicio o empeoramiento de insuficiencia renal [*Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.2)*].
- Acidosis láctica/Severa hepatomegalia con esteatosis [*Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.3)*].
- Pérdida de masa ósea y defectos de mineralización [*Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.5)*].
- Síndrome de Reconstitución Inmune [*Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.6)*].

### 9.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un determinado fármaco no pueden compararse de manera directa con las tasas obtenidas en los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

#### Estudios clínicos en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral

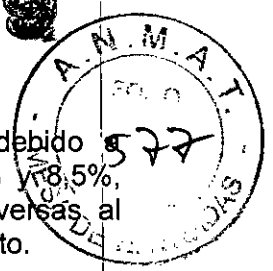
La evaluación de seguridad de STRIBILD se basó en datos agrupados obtenidos en la semana 144 correspondientes a 1408 sujetos en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con principio activo (el estudio 102 y estudio 103), realizados en sujetos adultos infectados con VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo [*Ver Estudios Clínicos (8)*]. Un total de 701 sujetos recibieron STRIBILD una vez por día en estos dos estudios.

La proporción de los sujetos que interrumpieron el tratamiento con STRIBILD (, ATRIPLA (efavirenz 600 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir DF 300 mg) o

GADOR S.A.  
G. TRUZZI, OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 6957

3909



ATV+RTV+TRUVADA® (emtricitabina 200 mg/tenofovir DF 300 mg) debido a eventos adversos, sin tener en cuenta la gravedad, fue del 6,0%, 7,4% y 8,5%, respectivamente. La Tabla 11 muestra la frecuencia de reacciones adversas al fármaco mayor o igual al 5% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento.

**Tabla 11 Reacciones adversas<sup>a</sup> (todos los grados) informadas en ≥ 5% de sujetos adultos en cualquier grupo de tratamiento en los estudios 102 y 103 (Análisis de 144 semanas)**

	STRIBILD N=701	ATRIPLA N=352	ATV+RTV+TRU VADA N=355
<b>TRASTORNOS OCULARES</b>			
Ictericia ocular	< 1%	0%	13%
<b>TRASTORNOS GASTROINTESTINALES</b>			
Diarrea	12%	11%	17%
Fiatulencia	2%	< 1%	8%
Náuseas	16%	9%	14%
<b>TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN</b>			
Fatiga	4%	8%	6%
<b>TRASTORNOS HEPATOBILIARES</b>			
Ictericia	0%	< 1%	9%
<b>TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO</b>			
Somnolencia	1%	7%	1%
Dolor de cabeza	7%	4%	6%
Mareos	3%	21%	5%
<b>TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS</b>			
Insomnio	3%	9%	1%
Sueños anormales	9%	27%	4%
<b>TRASTORNOS DE PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO</b>			
Erupción <sup>b</sup>	4%	15%	6%

- a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos surgidos durante el tratamiento, atribuidos a los fármacos del estudio.
- b. El evento de erupción incluye dermatitis, erupción por fármaco, eczema, prurito generalizado, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica y urticaria.

Consulte *Advertencias y Precauciones (7.1.2)*, para ver un análisis de reacciones adversas renales producidas a partir de la experiencia en estudios clínicos con STRIBILD.

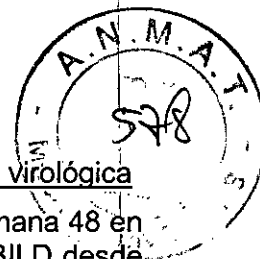
Las reacciones adversas adicionales que se observaron al administrar STRIBILD incluyeron ideación suicida e intento de suicidio (0,3 %); todos los casos se produjeron en sujetos con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad psiquiátrica.

**STRIBILD S.A.**  
GUSTAVO F. GASTONI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 996

40

8909



### Estudios clínicos en sujetos adultos infectados por el VIH-1 con supresión virológica

No se identificaron nuevas reacciones adversas a STRIBILD hasta la semana 48 en los 584 sujetos adultos virológicamente estables que cambiaron a STRIBILD desde un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa (IP) reforzado con RTV o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTR). En un análisis combinado de los estudios 115 y 121, la frecuencia de reacciones adversas (todos los grados) fue del 24 % en los sujetos que cambiaron a STRIBILD®, en comparación con el 6 % de los sujetos de cualquiera de los dos grupos que continuaron con su régimen antirretroviral basal, IP reforzado con RTV+TRUVADA (emtricitabina y tenofovir DF), o con INNTR+TRUVADA (emtricitabina y tenofovir DF). Las reacciones adversas frecuentes que se produjeron en el 2 % o más de los sujetos que cambiaron a STRIBILD fueron náuseas (4 %), flatulencia (2 %) y cefalea (2 %). La proporción de sujetos que suspendieron el tratamiento con STRIBILD, el IP reforzado con RTV o el INNTR debido a eventos adversos fue del 2 %, 3 % y 1 %, respectivamente.

### Estudios clínicos efectuados con los componentes de STRIBILD en sujetos adultos

*Emtricitabina y tenofovir DF:* Además de las reacciones adversas observadas con STRIBILD, se produjeron las siguientes reacciones adversas en al menos el 5 % de los sujetos con o sin tratamiento previo que recibieron emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en otros estudios clínicos: depresión, dolor abdominal, dispepsia, vómitos, fiebre, dolor, nasofaringitis, neumonía, sinusitis, infección en las vías respiratorias superiores, artralgia, dolor de espalda, mialgia, parestesia, neuropatía periférica (que incluye neuritis y neuropatía periféricas), ansiedad, aumento de la tos y rinitis.

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

*Anomalías de laboratorio:* La Tabla 12 presenta la frecuencia de anomalías de laboratorio (Grados 3-4) que se produjeron en al menos el 2% de los sujetos que recibieron STRIBILD en los estudios 102 y 103.

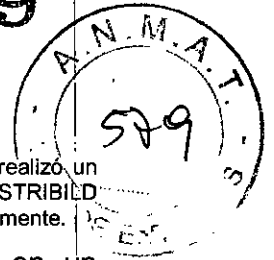
**Tabla 12 Anomalías de Laboratorio (Grados 3-4) informadas en  $\geq 2\%$  de Sujetos adultos que recibieron STRIBILD en los estudios 102 y 103 (Análisis de 144 semanas)**

Anomalia en los parámetros de laboratorio <sup>a,b</sup>	STRIBILD N=701	ATRIPLA N=352	ATV+RTV+ TRUVADA N=355
AST (>5,0 x LSN)	3 %	6 %	6 %
ALT (>3,0 x LSN)	2 %	5 %	4 %
Amilasa <sup>a</sup> (>2,0 x LSN)	3 %	3 %	5 %
Creatina cinasa ( $\geq 10,0$ x LSN)	8 %	15 %	11 %
Sangre en orina (hematuria) (>75 hematíes/CGA)	4 %	2 %	4 %

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSUNA  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

41



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

En el estudio 103, se evaluó la DMO mediante densitometría (DEXA) en un subconjunto no aleatorio de 120 sujetos [grupo de STRIBILD, N=54; grupo de ATV+RTV+TRUVADA (emtricitabina y tenofovir DF), N=66]. El porcentaje medio de disminuciones en la DMO desde la situación basal hasta la semana 144 en el grupo de STRIBILD fue similar al del grupo de ATV+RTV+TRUVADA (emtricitabina y tenofovir DF) en la columna lumbar (-1,43 % frente a -3,68 %, respectivamente) y en la cadera (-2,83 % frente a -3,77 %, respectivamente). En los estudios 102 y 103, se produjeron fracturas óseas en 27 sujetos (3,9 %) del grupo de STRIBILD, en 8 sujetos (2,3 %) del grupo de ATRIPLA (efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF) y en 19 sujetos (5,4 %) del grupo de ATV+RTV+TRUVADA (emtricitabina y tenofovir DF). Estos hallazgos concordaron con los datos obtenidos de un estudio anterior de 144 semanas de duración en el que participaron sujetos sin tratamiento previo que recibieron tenofovir DF+lamivudina+efavirenz.

Se observaron casos de proteinuria (todos los grados) en el 52 % de los sujetos que recibieron STRIBILD, el 41 % de los sujetos que recibieron ATRIPLA (efavirenz, emtricitabina and tenofovir DF) y el 42 % de los sujetos que recibieron ATV+RTV+TRUVADA (emtricitabina y tenofovir DF).

Se ha demostrado que el componente cobicistat de STRIBILD incrementó la creatinina sérica y disminuyó el aclaramiento de creatinina estimado debido a la inhibición de secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal. En los estudios 102 y 103, se produjeron aumentos en la creatinina sérica y disminuciones en el aclaramiento de creatinina estimado al iniciar el tratamiento con STRIBILD, que más adelante se estabilizaron. En la tabla 13 se muestran los cambios medios en los niveles de creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en la semana 144, junto con el porcentaje de sujetos con elevaciones en la creatinina sérica (todos los grados).

**Tabla 13 Cambio respecto del valor basal de creatinina sérica y TFGe, e incidencia de valores elevados de creatinina sérica (todos los grados) en los estudios 102 y 103 en la semana 144**

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

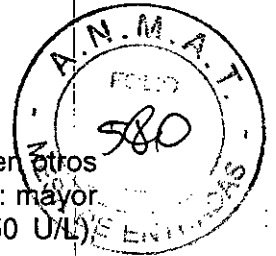
a. Cambio medio  $\pm$  desviación estándar (DE)

*Emtricitabina o Tenofovir DF:* Además de las anomalías de laboratorio observadas con STRIBILD, se han informado las siguientes anomalías de laboratorio en sujetos

GADOP S.A.  
GUSTAVO P. ESTEVEZ  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

Gadon S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

42



tratados con emtricitabina o tenofovir DF con otros agentes antirretrovirales en otros estudios clínicos: Anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 de ALT (hombres: mayor de 215 U/L; mujeres: mayor de 170 U/L), fosfatasa alcalina (mayor a 550 U/L), bilirrubina (mayor a 2,5 x LSN), glucosa sérica (menor de 40 o mayor de 250 mg por dL), glucosuria (mayor de o igual a 3+), neutrófilos (menos de 750 por mm<sup>3</sup>), colesterol en ayunas (mayor de 240 mg/dL), y triglicéridos en ayunas (mayor de 750 mg/dL).

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

Los cambios con respecto al valor inicial en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos se muestran en la Tabla 14.

**Tabla 14 Cambio medio respecto del valor basal en los valores de lípidos en la semana 144 notificados en sujetos adultos que recibieron STRIBILD o un comparador en los estudios 102 y 103**

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

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

#### Estudios clínicos en sujetos pediátricos

Se evaluó la seguridad de STRIBILD en 50 sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo, de edad entre 12 y menos de 18 años, que pesaban al menos 35 kg (77 lb) durante el transcurso de 48 semanas en un estudio clínico abierto (estudio 112) [ver Estudios clínicos (8.4)]. En este estudio, el perfil de seguridad de STRIBILD fue similar al de los adultos. Veintidós sujetos (44 %) presentaron proteinuria emergente durante el tratamiento (grados 1-2). Un sujeto

GADOP S.A.  
OSCAR V. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gadop S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9857



reunió los criterios de laboratorio correspondientes a tubulopatía renal proximal, que se evidenció por niveles sostenidos de proteinuria y glucosuria normoglucémica a partir de la semana 32. El sujeto continuó recibiendo STRIBILD y, finalmente, se perdió durante el seguimiento.

Entre los 50 sujetos pediátricos que recibieron STRIBILD durante 48 semanas, la DMO media se incrementó desde la situación basal hasta la semana 48: +0,68 % en la columna lumbar y +0,77 % en el cuerpo entero menos la cabeza. Los cambios medios en las puntuaciones Z de la DMO (ajustadas en función de la estatura-edad) desde la situación basal hasta la semana 48 fueron -0,09 para la columna lumbar y -0,12 para el cuerpo entero menos la cabeza. En la semana 48, 7 sujetos tratados con STRIBILD presentaron una pérdida significativa (superior o igual al 4 %) de la DMO en la columna lumbar, y 2 sujetos presentaron una pérdida significativa de la DMO en el cuerpo entero menos la cabeza.

## 9.2 Experiencia posterior a la comercialización

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

No se han identificado reacciones adversas adicionales específicas posteriores a la comercialización de emtricitabina.

### Trastornos en el sistema inmune

Reacción alérgica, incluyendo angioedema

### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acidosis láctica, hipocalemia, hipofosfatemia

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

### Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis, aumento de amilasa, dolor abdominal

### Trastornos hepatobiliares

Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas en el hígado (más comúnmente AST, ALT, gamma GT)

### Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Erupción

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo y que rara vez puede contribuir a fracturas), debilidad muscular, miopatía

### Trastornos renales y urinarios

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
O.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

8909



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

Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración

Astenia

Las siguientes reacciones adversas, listadas bajo los encabezados del sistema orgánico, pueden acontecer como consecuencia de tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

**10 SOBREDOSIFICACIÓN**

No se dispone de datos acerca de la sobredosis de STRIBILD en los pacientes

Si se produce una sobredosis, el paciente debe ser monitorizado para obtener evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis con STRIBILD consiste en tomar medidas de sostén generales que incluyan monitorización de signos vitales como también observación del estado clínico del paciente.

*"Ante la posibilidad 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".**

*Elvitegravir:* Experiencia clínica limitada está disponible en dosis mayores a la dosis terapéutica de elvitegravir. En un estudio se administró elvitegravir reforzado equivalente a 2 veces la dosis terapéutica de 150 mg una vez al día durante 10 días a 42 sujetos sanos. No se informaron reacciones graves adversas. No se conocen los efectos de dosis más altas. Como el elvitegravir está muy ligado a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

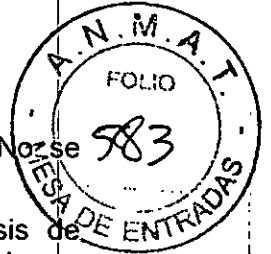
*Cobicistat:* Experiencia clínica limitada está disponible en dosis mayores a la dosis terapéutica de cobicistat. En dos estudios se administró una sola dosis de cobicistat de 400 mg (2,7 veces la dosis incluida en STRIBILD) a un total de 60 sujetos sanos. No se informaron reacciones graves adversas. No se conocen los efectos de dosis más altas. Como el cobicistat está muy ligado a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

*Emtricitabina:* Experiencia clínica limitada está disponible en dosis mayores a la dosis terapéutica de emtricitabina. En un estudio clínico farmacológico, se administró una sola dosis de emtricitabina de 1200 mg (6 veces la dosis incluida en

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9367

8909



STRIBILD) a 11 sujetos. No se informaron reacciones graves adversas. No se conocen los efectos de dosis más altas.

El tratamiento de hemodiálisis retira aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina en un período de 3 horas de diálisis comenzando dentro de 1,5 horas de la dosificación de emtricitabina (velocidad de flujo sanguíneo de 400 mL por minuto y velocidad de flujo de dializado de 600 mL por minuto). Se desconoce si la emtricitabina se puede eliminar mediante diálisis peritoneal.

*Tenofovir DF:* Se dispone de experiencia clínica limitada con dosis superiores a la dosis terapéutica de 300 mg de VIREAD (tenofovir DF). En un estudio, se administraron 600 mg de tenofovir DF (2 veces la dosis incluida en STRIBILD) por vía oral a 8 sujetos durante 28 días, y no se notificaron reacciones adversas graves. No se conocen los efectos de dosis más altas. El tenofovir se elimina de forma eficiente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %. Después de una dosis única de 300 mg de VIREAD (tenofovir DF), una sesión de hemodiálisis de 4 horas eliminó aproximadamente el 10 % de la dosis administrada de tenofovir.

**11 PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**12 CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Mantener el envase bien cerrado, en un lugar seco a 25°C (ocasionalmente entre 15°C y 30°C).

AR-MAY17-US-APR17

COMPLERA, EPCLUSA, HARVONI, STRIBILD, TRUVADA y VIREAD son marcas comerciales de Gilead Sciences, Inc. ATRIPLA es una marca comercial de Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC.

©2017 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

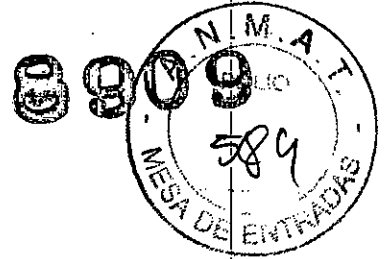
**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

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

Elaborado en Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canadá para Gilead Sciences Inc.

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Gleco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9957



EE.UU. Representado, Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. - Tel: 4858-9000.

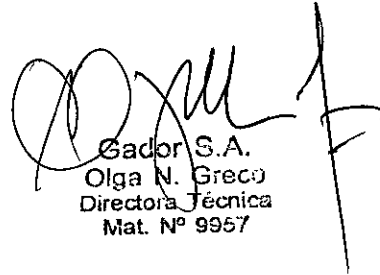
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°57.274

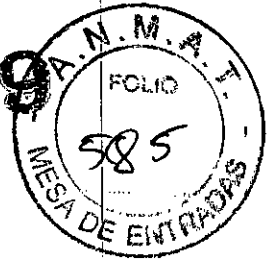
Fecha última revisión:   /  /  

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. ESCOBAR  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957



ORIGINAL 8909



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

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

Industria Canadiense

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto de STRIBILD® contiene:

Elvitegravir	150 mg
Cobicistat	150 mg
Emtricitabina	200 mg
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg

Excipientes: Hidroxipropilcelulosa, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II verde 85F91215 c.s.

**Importante: Pregunte a su médico o farmacéutico sobre los medicamentos que no debe tomar con STRIBILD.** Para obtener más información, consulte la sección "¿Qué debo decir a mi médico antes de tomar STRIBILD?"

Lea esta Información para el Paciente antes de comenzar a tomar STRIBILD y cada vez que se lo vuelvan a recetar. Puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a hablar con su médico sobre su estado de salud o su tratamiento.

**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre STRIBILD?**

**STRIBILD puede causar serios efectos colaterales, incluyendo:**

**Empeoramiento de la infección de hepatitis B.** Si tiene infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y toma STRIBILD, su VHB puede empeorar (brotar) si deja de tomar STRIBILD. Un "brote" es cuando la infección por el VHB vuelve repentinamente peor que antes.

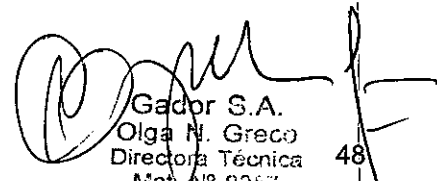
- No se quede sin STRIBILD. Repita la receta o hable con su médico antes de quedarse sin STRIBILD.
- No deje de tomar STRIBILD sin primero hablar con su médico.
- Si deja de tomar STRIBILD, su médico necesitará verificar su salud con frecuencia y realizar pruebas de sangre regularmente durante varios meses para controlar su infección por el VHB. Comente a su médico cualquier síntoma nuevo o inusual que pueda tener al dejar de tomar STRIBILD.

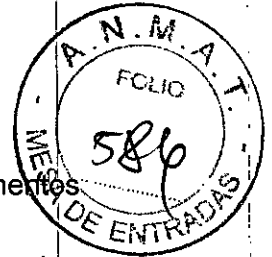
Para obtener más información sobre efectos colaterales, consulte la sección "¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de STRIBILD?"

**¿Qué es STRIBILD?**

STRIBILD es un medicamento de venta con receta que se utiliza sin otros medicamentos antirretrovirales para tratar el virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en personas a partir de los 12 años de edad:

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9367



- que no han recibido anteriormente medicamentos contra el VIH-1, o
- para reemplazar sus actuales medicamentos contra el VIH-1:
  - en personas que han estado bajo el mismo régimen de medicamentos contra el VIH-1 durante al menos 6 meses, y
  - en personas cuya cantidad de VIH-1 en la sangre (lo que se denomina "carga viral") es inferior a 50 copias/ml, y
  - en personas que nunca han tenido un fracaso terapéutico previo contra el VIH-1.

El VIH-1 es el virus que causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

STRIBILD contiene los medicamentos de venta con receta elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

No se sabe si STRIBILD es seguro y eficaz en niños menores de 12 años o cuyo peso es inferior a 35 kg (77 lb).

#### Quién no debe tomar STRIBILD?

No tome STRIBILD si toma otra medicina que contiene:

- clorhidrato de alfuzosina
- cisaprida
- carbamazepina
- medicinas que contienen ergot, incluyendo:
  - dihidroergotamina mesilato
  - ergotamina tartrato
  - metilergonovina maleato
- lovastatina
- lurasidona
- midazolam cuando se administra por vía oral
- fenobarbital
- fenitoína
- pimozida
- rifampina
- sildenafil, cuando se usa para tratar problemas de pulmones, hipertensión arterial pulmonar (HAP)
- simvastatina
- triazolam
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o un producto que la contenga

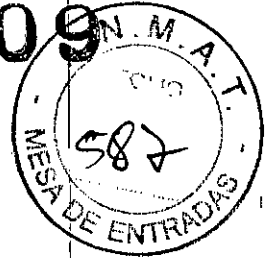
#### ¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar STRIBILD?

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

GADOR S.A.  
 APODERADO  
 C.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
 Olga M. Greco  
 Directora Técnica  
 Mat. Nº 5957

8909



- Tiene problemas de hígado incluyendo infección por el virus de la hepatitis B
- Tiene problemas de riñón
- Tiene problemas de hueso
- Tiene otras enfermedades
- Está embarazada o planea embarazarse. No se sabe si STRIBILD puede dañar a su bebé que aún no nació. Diga a su médico si se embarazó tomando STRIBILD.

**Registro de embarazo.** Existe un registro de embarazo para mujeres que toman medicinas antivirales durante el embarazo. El objetivo de este registro es recabar información sobre su salud y la del bebé. Hable con su médico sobre cómo puede participar en este registro.

- Está amamantando o planea amamantar. No amamante si toma STRIBILD.
  - No debe amamantar si tiene VIH-1 debido al riesgo de pasar el VIH-1 a su bebé.
  - Al menos dos de las medicinas en STRIBILD pueden pasar a su bebé por medio de su leche. No se conoce si las otras medicinas en STRIBILD pueden pasar dentro de su leche.

Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé.

**Informe a su médico sobre todas las medicinas que toma**, incluyendo medicinas de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas.

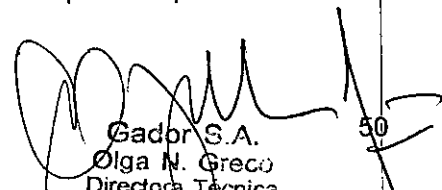
Algunos medicamentos pueden interactuar con STRIBILD. **Lleve una lista de sus medicamentos y muéstresela a su médico y al farmacéutico cuando le receten un nuevo medicamento.**

- Puede solicitar a su médico o farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con STRIBILD.
- **No comience a utilizar un nuevo medicamento sin antes informar a su médico**, quien podrá indicarle si es seguro tomar STRIBILD con otros medicamentos.

### ¿Cómo debo tomar STRIBILD?

- Tome STRIBILD exactamente como le dice su médico que debe tomarla. **STRIBILD se administra solo (no con otros medicamentos contra el VIH) para tratar la infección por el VIH-1.**
- STRIBILD generalmente se toma una vez al día.
- Tome STRIBILD con las comidas.
- No cambie su dosis o deje de tomar STRIBILD sin primero hablar con su médico. Permanezca bajo el seguimiento de un médico cuando toma STRIBILD.
- Si necesita tomar un medicamento que contiene hidróxido de aluminio y magnesio, o carbonato de calcio, para tratar la indigestión (antiácido) durante el tratamiento con STRIBILD, tome el antiácido al menos 2 horas antes o 2 horas después de tomar STRIBILD.
- No omita tomar una dosis de STRIBILD. Si no toma una dosis de STRIBILD, tome la dosis que omitió ni bien lo recuerde. Si ya es el momento de tomar la próxima dosis de STRIBILD, no tome la dosis que omitió. Tome la próxima dosis de STRIBILD en su horario regular. No tome dos dosis al mismo tiempo para recuperar la que omitió.

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9087

909



- Si toma demasiado STRIBILD, llame a su médico o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano enseguida.
- Cuando su suministro de STRIBILD se está agotando, pida más a su médico o farmacia. Esto es muy importante porque la cantidad de virus en su sangre puede aumentar si deja de tomar la medicina incluso por poco tiempo. El virus puede desarrollar resistencia al STRIBILD y ser más difícil de tratar.
- Ante la posibilidad 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 Toxicología.**

### ¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de STRIBILD?

**STRIBILD puede causar los siguientes efectos colaterales, incluyendo:**

- Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre STRIBILD?"
- **Nuevos o peores problemas de riñón, incluyendo falla renal.** Su médico debe realizar pruebas de sangre y orina para controlar sus riñones antes de iniciar y mientras está tomando STRIBILD<sup>d</sup>. Su médico puede decirle que deje de tomar STRIBILD si desarrolla nuevos o peores problemas de riñón.
- **Demasiado ácido láctico en su sangre (acidosis láctica). Demasiado ácido láctico es una rara pero grave emergencia médica que puede llevar a la muerte. Coménteles a su médico lo antes posible en caso de presentar los siguientes síntomas:** Debilidad o cansancio mayor al habitual, dolores musculares inusuales, falta de aire y respiración agitada, dolor abdominal con náuseas y vómitos, manos y pies fríos y azulados, mareos, latidos cardíacos rápidos o anormales
- **Problemas hepáticos serios.** En raros casos, pueden suceder problemas hepáticos severos que lleven a la muerte. Coménteles a su médico lo antes posible si presenta los siguientes síntomas: Tinte amarillento en la piel o en la parte blanca de los ojos, orina oscura (como el té cargado), materia fecal de color claro, pérdida de apetito por muchos días, náuseas o dolor abdominal
- **Problemas óseos** pueden aparecer en personas que toman STRIBILD. Los problemas óseos incluyen dolor, debilitamiento o ablandamiento de huesos (que pueden conducir a fracturas). Su médico puede necesitar hacer estudios para controlar sus huesos.
- **Cambios en su sistema inmune (Síndrome de reconstitución inmune)** pueden aparecer cuando comienza a tomar medicinas para el VIH-1. Su sistema inmune puede fortalecerse y comenzar a luchar contra infecciones que estaban escondidas en su cuerpo por mucho tiempo. Diga a su médico si comienza a tener cualquier nuevo síntoma luego de comenzar a tomar su medicina para el VIH-1.

Los efectos colaterales más comunes de STRIBILD incluyen:

- náuseas
- diarrea

Diga a su médico si tiene algún efecto colateral que le molesta o no se va.

Éstos no son todos los posibles efectos colaterales de STRIBILD. Para obtener más información, pregunte a su médico o farmacéutico.

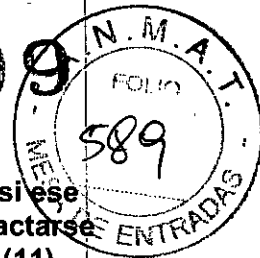
GADOR S.A.  
GESTIÓN DE SERVICIOS  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

51  
Gador S.A.  
Olga M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 02



Llame a su médico para que lo asesore sobre los efectos colaterales.

8909



### **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.**

***“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.

### **¿Cómo debo conservar STRIBILD?**

Conserve STRIBILD a temperatura ambiente 25°C. Mantenga el envase bien cerrado, en un lugar seco (ocasionalmente entre 15°C y 30°C).

Mantenga STRIBILD en su envase original.

Mantenga el envase bien cerrado.

No use STRIBILD si le falta el sello que cubre la abertura del frasco o si el sello está dañado.

**Mantenga STRIBILD y todas las medicinas lejos del alcance de los niños.**

### **Información general sobre STRIBILD.**

Las medicinas se prescriben a veces para otros propósitos que no son los listados en un folleto sobre Información para el paciente. No use STRIBILD para una enfermedad que no sea para la que fue recetado. No dé STRIBILD a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño.

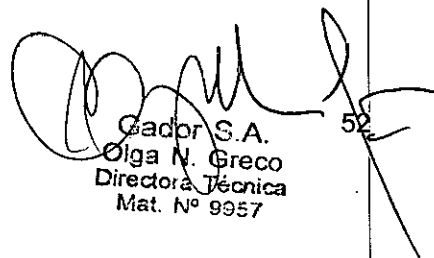
Este folleto es un resumen de la información más importante sobre STRIBILD. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitarle a él o su farmacéutico más información sobre STRIBILD, escrita para profesionales de la salud.

### **¿Cuáles son los ingredientes de STRIBILD?**

**Ingredientes activos:** elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato

**Ingredientes inactivos:** lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio. Los comprimidos están recubiertos con una película de material de revestimiento que contiene laca de aluminio carmín índigo (FD&C Azul N° 2), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

STRIBILD es marca comercial de Gilead Sciences, Inc.

©2017 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.



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

**8909**

**"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 - C.A.B.A. - Tel: 4858-9000.

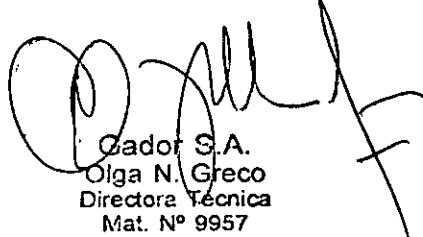
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°57.274

Fecha última revisión: \_\_\_/\_\_\_

AR-MAY17-US-APR17

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. GERONZI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

