



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICION N° **9025**

BUENOS AIRES, 31 JUL. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017545-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GILEAD SCIENCES INC, representada en el país por GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevo prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada COMPLERA / EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO - RILPIVIRINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg - RILPIVIRINA 25 mg; aprobada por Certificado N° 57.834.

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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICION N°

**9025**

trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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 a la firma GILEAD SCIENCES INC, representada en el país por GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada COMPLERA / EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO - RILPIVIRINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg - RILPIVIRINA 25 mg; los



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° **9025**

nuevos proyectos de prospectos de fojas 447 a 491, 501 a 545 y 555 a 599 y la información para el paciente de fojas 492 a 500, 546 a 554 y 600 a 608, desglosando de fojas 447 a 491 y 492 a 500.

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.834 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.


ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017545-16-3

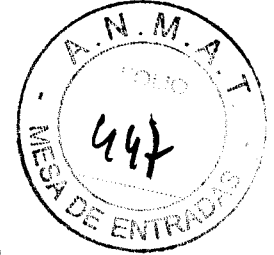
DISPOSICIÓN N°

**9025**

Jfs

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

9025  
ORIGINAL



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

COMPLERA® 31 JUL. 2017

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

Comprimidos recubiertos

Industria Canadiense

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto de COMPLERA® contiene:

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

### 1 ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

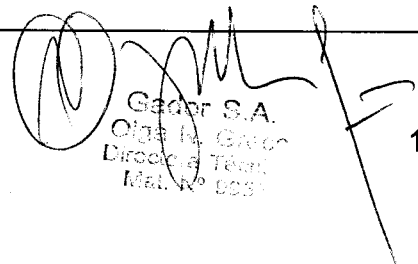
Código ATC: J05AR08

### 2 INDICACIONES

El uso de COMPLERA, una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI) del VIH-1 (emtricitabina y tenofovir DF) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) (rilpivirina) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes de 12 años o más sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con ARN del VIH-1 menor o igual a 100.000 copias/ml al comienzo del tratamiento, y en ciertos pacientes con supresión virológica definida como ARN del VIH-1 <50 copias/ml y con un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento para sustituir su régimen de tratamiento antirretroviral actual.

- Deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con COMPLERA en pacientes sin antecedentes de tratamiento antirretroviral:
  - La cantidad de sujetos que presentaron fracaso virológico, definido como ARN del VIH-1  $\geq 50$  copias/ml, fue mayor en los sujetos tratados con rilpivirina que tenían un valor de ARN del VIH-1 superior a 100.000 copias/ml al comienzo del

GADOR S.A.  
C/Alfonso de Euzkadi, 100  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
C/Alfonso de Euzkadi, 100  
Dirección Técnica  
Málaga 29001

9025

448



tratamiento, en comparación con los sujetos tratados con rilpivirina que tenían un valor de ARN del VIH-1 inferior o igual a 100.000 copias/ml.

- Independientemente del nivel de ARN del VIH-1 al comienzo del tratamiento, un mayor número de sujetos tratados con rilpivirina con un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> presentó fracaso virológico en comparación con los sujetos tratados con rilpivirina con un recuento de linfocitos CD4+ superior o igual a 200 células/mm<sup>3</sup>.
- La tasa de fracasos virológicos observados en los sujetos tratados con rilpivirina arrojó una tasa más alta de resistencia general al tratamiento y de resistencia cruzada a la clase de inhibidores no análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa en comparación con el efavirenz.
- La cantidad de sujetos que desarrollaron resistencia asociada con el tenofovir y la lamivudina/emtricitabina fue mayor en los sujetos tratados con rilpivirina que en los tratados con efavirenz.

La eficacia de COMPLERA se estableció en pacientes con supresión virológica, definida como ARN del VIH-1 <50 copias/ml, con un régimen estable que contenía un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir. Se deben tener en cuenta los siguientes puntos al considerar la sustitución del régimen actual por COMPLERA en pacientes con supresión virológica:

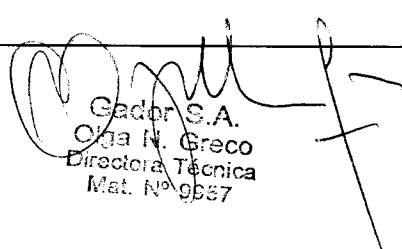
- Los pacientes no deben tener antecedentes de fracaso virológico.
- Los pacientes deben haber presentado una supresión estable durante al menos 6 meses antes de cambiar de tratamiento.
- Los pacientes deben estar recibiendo actualmente su primer o segundo régimen antirretroviral antes de cambiar de tratamiento.
- Los pacientes no deben tener en la actualidad ni tener antecedentes de resistencia a ninguno de los tres componentes de COMPLERA.
- Se recomienda un monitoreo adicional del ARN del VIH-1 y de la tolerabilidad del régimen después de sustituir el tratamiento a fin de evaluar cualquier posible fracaso o rebote virológico.

### 3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

#### 3.1 DESCRIPCIÓN

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

GADOR S.A.

OSUNA  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9687

2

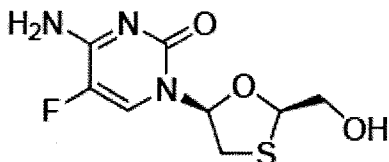
9025449



Los comprimidos de COMPLERA se administran por vía oral.

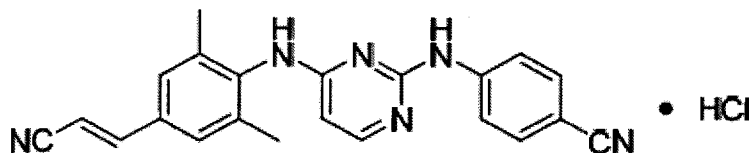
**Emtricitabina:** El nombre químico de la emtricitabina es 5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. La emtricitabina es el enantiómero (-) de un tioanálogo de la citidina, que se diferencia de otros análogos de la citidina por tener un flúor en la posición 5.

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



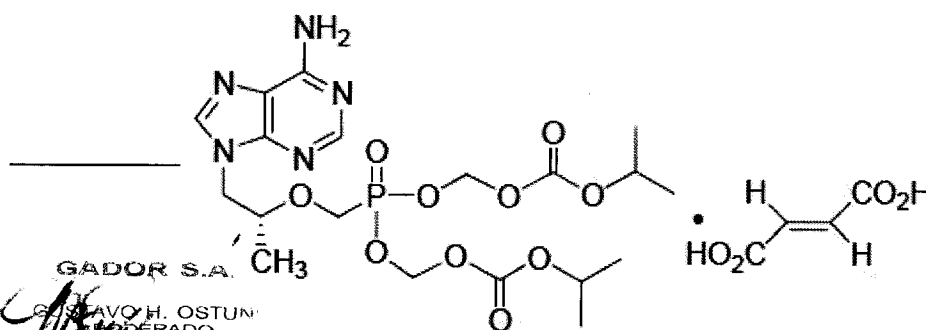
La emtricitabina es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino que tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 112 mg por ml a 25 °C.

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



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

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



GADOR S.A.

GUSTAVO H. OSTUN

FARMACIA GADOR

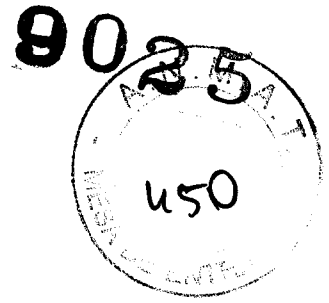
Gador S.A.

Dr. N. Greco

Farmacia Técnica

Mat. N° 9957

3



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

### 3.2 ACCIÓN FARMACOLÓGICA - FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### 3.2.1 Mecanismo de acción

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

#### 3.2.2 Farmacodinamia

##### *Efectos en el electrocardiograma*

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

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

#### 3.2.3 Farmacocinética

COMPLERA: Al administrarse con alimentos (el contenido calórico total de la comida fue de aproximadamente 400 kcal, con alrededor de 13 gramos de grasa), las exposiciones de rilpivirina, emtricitabina y tenofovir fueron bioequivalentes al comparar COMPLERA con las cápsulas de EMTRIVA (emtricitabina 200 mg) más comprimidos de rilpivirina (25 mg) más

GADOR S.A.  
GUSTAVO A. MARTINI  
CALLE 13.653.713

Gador S.A.  
Calle N.º Greco  
Fábrica Técnica  
Tel. N.º 0657

4

9025 451

comprimidos de VIREAD (tenofovir DF 300 mg) luego de la administración de dosis únicas a sujetos sanos (N=34).

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

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

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

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

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

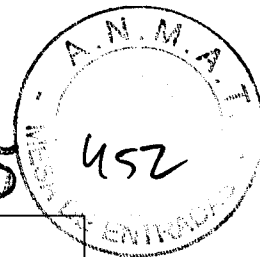
GADOR S.A.

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

Gador S.A.  
C/da N. Greco  
Dirección Técnica  
Mat. N° 9057



9025



Media $\pm$ desviación estándar	79 $\pm$ 35
Mediana (rango)	73 (2 - 288)

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

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

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

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

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

COMPLERA se debe administrar con alimentos.

#### *Poblaciones específicas*

##### Raza

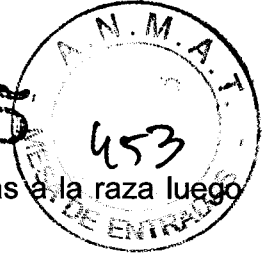
GADOR S.A.

GUILLERMO H. OSTUNI  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9987

6

9025



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

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

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

Sexo

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


Pacientes pediátricos

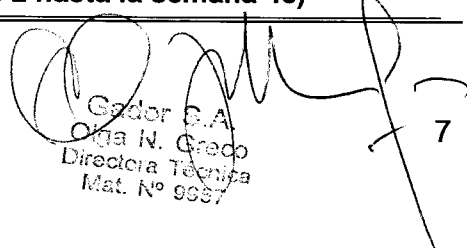
No se han llevado a cabo ensayos pediátricos con los comprimidos de combinación de dosis fijas de emtricitabina, rilpivirina y tenofovir DF. La información pediátrica se basa en los ensayos llevados a cabo con los componentes individuales. En los sujetos pediátricos, la emtricitabina se ha estudiado en pacientes de 0 meses de edad a 17 años, y el tenofovir DF se ha estudiado en pacientes de 2 años o más. En la actualidad, se dispone de información sobre la farmacocinética de la rilpivirina únicamente con respecto a los sujetos pediátricos de entre 12 y menos de 18 años [ver *Uso en poblaciones específicas* (7.4.3)].

**Emtricitabina:** La farmacocinética de la emtricitabina en estado estacionario se determinó en 27 sujetos pediátricos infectados por el VIH-1, de entre 13 y menos de 17 años, que recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg hasta una dosis máxima de 240 mg en solución oral o de 200 mg en cápsula; 26 de 27 sujetos en este grupo etario recibieron la cápsula de 200 mg de emtricitabina. Los valores medios ( $\pm$  DE) de  $C_{m\acute{a}x}$  y ABC fueron de  $2,7 \pm 0,9 \mu\text{g/ml}$  y de  $12,6 \pm 5,4 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respectivamente. Las exposiciones que se alcanzaron en los sujetos pediátricos de entre 12 y menos de 18 años fueron similares a las alcanzadas en los adultos que recibieron una dosis diaria de 200 mg.

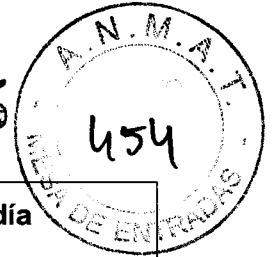
**Rilpivirina:** La farmacocinética de la rilpivirina en los sujetos pediátricos infectados por el VIH-1, de entre 12 y menos de 18 años, sin tratamiento antirretroviral previo que recibieron 25 mg de rilpivirina una vez por día fue similar a la de los adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo que recibieron 25 mg de rilpivirina una vez por día [tabla 2]. El peso corporal no produjo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la rilpivirina de los sujetos pediátricos que participaron en el ensayo C213 (33 a 93 kg).

**Tabla 2** Cálculos de la farmacocinética poblacional para la administración de 25 mg de rilpivirina una vez por día en sujetos pediátricos infectados por el VIH-1, de entre 12 y menos de 18 años, sin tratamiento antirretroviral previo (datos obtenidos del ensayo de fase 2 hasta la semana 48)

  
GUSTAVO H. OSTI  
APODERADO  
C.I. 13.653.713

  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9987

9025



Parámetro	25 mg de rilpivirina una vez por día N=34
ABC <sub>24h</sub> (ng·h/ml)	
Media ± desviación estándar	2424 ± 1024
Mediana (rango)	2269 (417-5166)
C <sub>0h</sub> (ng/ml)	
Media ± desviación estándar	85 ± 40
Mediana (rango)	79 (7-202)

*Tenofovir DF*: La farmacocinética del tenofovir en estado estacionario se evaluó en 8 sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 (entre 12 y menos de 18 años). Los valores medios ( $\pm$  DE) de C<sub>máx</sub> y ABC<sub>tau</sub> son de  $0,38 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$  y de  $3,39 \pm 1,22 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respectivamente. La exposición al tenofovir alcanzada en estos sujetos pediátricos que recibieron dosis orales diarias de 300 mg de VIREAD (tenofovir DF) fue similar a las exposiciones alcanzadas en los adultos que recibieron dosis diarias de 300 mg de VIREAD (tenofovir DF).

#### Pacientes geriátricos

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

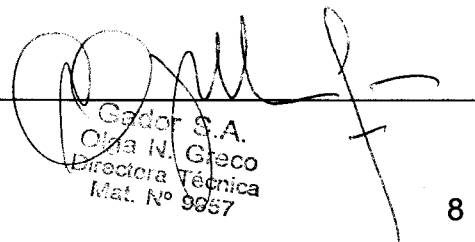
#### Pacientes con disfunción renal

*Emtricitabina y tenofovir DF*: La farmacocinética de la emtricitabina y del tenofovir DF se altera en los sujetos con disfunción renal. En los sujetos con depuración de creatinina inferior a 50 ml por minuto o con enfermedad renal terminal que requieren diálisis, se incrementaron la C<sub>máx</sub> y el ABC de la emtricitabina y del tenofovir [ver *Advertencias y precauciones* (7.1.2) y *Uso en poblaciones específicas* (7.4.5)].

*Rilpivirina*: El análisis farmacocinético poblacional indicó que la exposición a la rilpivirina fue similar en los sujetos infectados por el VIH-1 con disfunción renal leve en comparación con los sujetos infectados por el VIH-1 con función renal normal. Se dispone de información limitada o nula acerca de la farmacocinética de la rilpivirina en pacientes con disfunción renal moderada o grave, o en pacientes con enfermedad renal terminal, y las concentraciones de rilpivirina pueden incrementarse debido a la alteración de la absorción, la distribución y el metabolismo del fármaco como consecuencia de la disfunción renal [ver *Uso en poblaciones específicas* (7.4.5)].

#### Pacientes con disfunción hepática

  
 GUSTAVO H. OSTION  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

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

9025



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

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

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

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

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

#### *Estudios sobre interacciones medicamentosas*

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

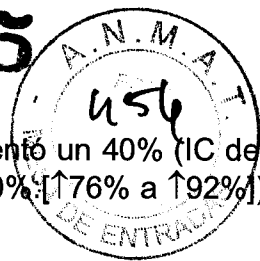
Los estudios de interacciones medicamentosas descritos se llevaron a cabo con COMPLERA como producto de combinación o con la emtricitabina, la rilpivirina o el tenofovir DF como fármacos individuales.

**COMPLERA:** Se efectuó un estudio sobre las interacciones medicamentosas de COMPLERA con HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir). No se observó ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos del ledipasvir, del sofosbuvir y del GS-331007 (el metabolito circulante predominante del sofosbuvir). Tampoco se observaron efectos en la  $C_{máx}$ , el ABC y la  $C_{mín}$  de la emtricitabina o la rilpivirina; la  $C_{máx}$  del tenofovir aumentó un 32% (intervalo de confianza [IC] del 90%: [ $\uparrow 25\%$  a  $\uparrow 39\%$ ]), el ABC del tenofovir aumentó un 40% (IC del 90%: [ $\uparrow 31\%$  a  $\uparrow 50\%$ ]), y la  $C_{mín}$  del tenofovir aumentó un 91% (IC del 90%: [ $\uparrow 74\%$  a  $\uparrow 110\%$ ]) [ver *Interacciones Farmacológicas (7.2.5)*]. Se efectuó un estudio sobre las interacciones medicamentosas de COMPLERA con EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir). No se observó ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos del sofosbuvir, velpatasvir, and GS-331007 (el metabolito circulante predominante del sofosbuvir). Tampoco se observaron efectos en la  $C_{máx}$ , ABC,  $C_{mín}$  de emtricitabina o rilpivirina; la  $C_{máx}$  del tenofovir

CAJADOR S.A.  
C/ALVARO H. OSMUN  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.71

CAJADOR S.A.  
C/ALVARO H. OSMUN  
DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I. Nº 9957

9025



aumentó un 44% (IC del 90%:[↑33% a ↑55%]), ABC del tenofovir aumentó un 40% (IC del 90%:[↑34% a ↑46%]), y la  $C_{\min}$  del tenofovir aumentó un 84% (IC del 90%:[↑76% a ↑92%]) [ver *Interacciones Farmacológicas* (7.2.5)].

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

La emtricitabina y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones, mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se han observado interacciones medicamentosas a causa de competencia por la excreción renal; sin embargo, la coadministración de emtricitabina y tenofovir DF con fármacos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir y/o el fármaco coadministrado [ver *Interacciones farmacológicas* (7.2.3, 7.2.6)].

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

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

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

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

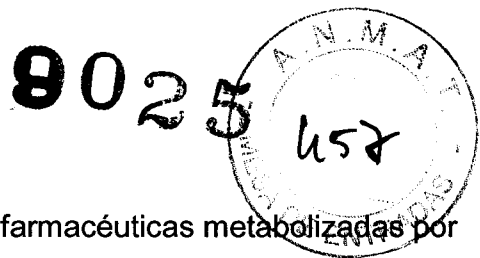
El tenofovir no tuvo ningún efecto en la  $C_{\max}$ , el ABC y la  $C_{\min}$  de la metadona o el etinilestradiol/norgestimato, ni en la  $C_{\max}$  y el ABC de la ribavirina.

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

Es poco probable que la rilpivirina en dosis de 25 mg una vez por día tenga un efecto

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

Gador S.A.  
Gloria M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9557



clínicamente relevante en la exposición de especialidades farmacéuticas metabolizadas por las enzimas del CYP.

En la Tabla 3, se resumen los efectos de la coadministración de otros fármacos en los valores de ABC,  $C_{máx}$  y  $C_{min}$  de la rilpivirina. En la Tabla 4, se resumen los efectos de la coadministración de rilpivirina en los valores de ABC,  $C_{máx}$  y  $C_{min}$  de otros fármacos. Para obtener información acerca de las recomendaciones clínicas, vea *Interacciones farmacológicas* (7.2).

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

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

9025  
A.N.M.A.T.  
458

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado	Dosis de rilpivirina	N <sup>a</sup>	Cambio % medio en los parámetros farmacocinéticos de la rilpivirina <sup>a</sup> (IC del 90%) <sup>b</sup>		
				C <sub>máx</sub>	ABC	C <sub>min</sub>
Metadona	dosis individualizada de 60-100 mg una vez por día	25 mg una vez por día	12	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>
Omeprazol	20 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 40 (↓ 52 a ↓ 27)	↓ 40 (↓ 49 a ↓ 29)	↓ 33 (↓ 42 a ↓ 22)
Rifabutin	300 mg una vez por día	25 mg una vez por día	18	↓ 31 (↓ 38 a ↓ 24)	↓ 42 (↓ 48 a ↓ 35)	↓ 48 (↓ 54 a ↓ 41)
	300 mg una vez por día	50 mg una vez por día	18	↑ 43 (↑ 30 to ↑ 56) <sup>e</sup>	↑ 16 (↑ 6 to ↑ 26) <sup>e</sup>	↓ 7 (↓ 15 to ↑ 1) <sup>e</sup>
Rifampicina	600 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 69 (↓ 73 a ↓ 64)	↓ 80 (↓ 82 a ↓ 77)	↓ 89 (↓ 90 a ↓ 87)
Simeprevir	25 mg una vez por día	150 mg una vez por día	23	↑ 4 (↓ 5 a ↑ 13)	↑ 12 (↑ 5 a ↑ 19)	↑ 25 (↑ 16 a ↑ 35)
Sildenafil	Dosis única de 50 mg	75 mg una vez por día	16	↓ 8 (↓ 15 a ↓ 1)	↓ 2 (↓ 8 a ↑ 5)	↑ 4 (↓ 2 a ↑ 9)
Telaprevir	750 mg cada 8 horas	25 mg una vez por día	16	↑ 49 (↑ 20 a ↑ 84)	↑ 78 (↑ 44 a ↑ 120)	↑ 93 (↑ 55 a ↑ 141)
Tenofovir DF	300 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 4 (↓ 19 a ↑ 13)	↑ 1 (↓ 13 a ↑ 18)	↓ 1 (↓ 17 a ↑ 16)

ND = no disponible

- N = número máximo de sujetos para C<sub>máx</sub>, ABC o C<sub>min</sub>
- Aumento = ↑; disminución = ↓; sin efecto = ↔
- El estudio de interacciones se realizó con una dosis más alta que la dosis recomendada de rilpivirina (25 mg una vez por día), y se evaluó el efecto máximo en el fármaco coadministrado.
- Comparación basada en los controles históricos.
- El grupo de referencia para la comparación consistió en 25 mg de rilpivirina al día administrada sola.

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

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9037

**Tabla 4 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de los fármacos coadministrados en presencia de rilpivirina**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de rilpivirina	N <sup>a</sup>	Cambio % medio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado <sup>b</sup> (IC del 90%)		
				C <sub>máx</sub>	ABC	C <sub>mín</sub>
Atorvastatina	40 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↑ 35 (↑ 8 a ↑ 68)	↑ 4 (↓ 3 a ↑ 12)	↓ 15 (↓ 31 a ↑ 3)
2-hidroxi-atorvastatina			16	↑ 58 (↑ 33 a ↑ 87)	↑ 39 (↑ 29 a ↑ 50)	↑ 32 (↑ 10 a ↑ 58)
4-hidroxi-atorvastatina			16	↑ 28 (↑ 15 a ↑ 43)	↑ 23 (↑ 13 a ↑ 33)	ND
Etinilestradiol	0,035 mg una vez por día	25 mg una vez por día	17	↑ 17 (↑ 6 a ↑ 30)	↑ 14 (↑ 10 a ↑ 19)	↑ 9 (↑ 3 a ↑ 16)
Ketoconazol	400 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	14	↓ 15 (↓ 20 a ↓ 10)	↓ 24 (↓ 30 a ↓ 18)	↓ 66 (↓ 75 a ↓ 54)
R(-) metadona	dosis individualizada de 60-100 mg una vez por día	25 mg una vez por día	13	↓ 14 (↓ 22 a ↓ 5)	↓ 16 (↓ 26 a ↓ 5)	↓ 22 (↓ 33 a ↓ 9)
S(+) metadona			13	↓ 13 (↓ 22 a ↓ 3)	↓ 16 (↓ 26 a ↓ 4)	↓ 21 (↓ 33 a ↓ 8)
Omeprazol	20 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	15	↓ 14 (↓ 32 a ↑ 9)	↓ 14 (↓ 24 a ↓ 3)	ND
Rifampicina	600 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↑ 2 (↓ 7 a ↑ 12)	↓ 1 (↓ 8 a ↑ 7)	ND
25- desacetil-rifampicina			16	↔ (↓ 13 a ↑ 15)	↓ 9 (↓ 23 a ↑ 7)	ND
<u>Simeprevir</u>	<u>150 mg una vez por día</u>	<u>25 mg una vez por día</u>	<u>21</u>	<u>↑ 10</u> (↓ 3 a ↑ 26)	<u>↑ 6</u> (↑ 6 a ↑ 19)	<u>↑ 4</u> (↑ 17 a ↑ 11)
<i>Telaprevir</i>	750 mg cada 8 horas	25 mg una vez por día	13	↓ 3 (↓ 21 a ↑ 21)	↓ 5 (↓ 24 a ↑ 18)	↓ 11 (↓ 33 a ↑ 11)
Tenofovir DF	300 mg una vez por día	150 mg una vez por día <sup>c</sup>	16	↑ 19 (↑ 6 a ↑ 34)	↑ 23 (↑ 16 a ↑ 31)	↑ 24 (↑ 10 a ↑ 38)

ND = no disponible

a. N = número máximo de sujetos para C<sub>máx</sub>, ABC o C<sub>mín</sub>





b. Aumento = ↑; disminución = ↓; sin efecto = ↔

c. El estudio de interacciones se realizó con una dosis más alta que la dosis recomendada de rilpivirina (25 mg una vez por día).

No se observó ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos de los siguientes fármacos coadministrados con la rilpivirina: acetaminofeno, clorzoxazona (administrada 2 horas después de la rilpivirina), digoxina, ledipasvir, noretindrona, metformina, sildenafilo (y su metabolito: el N-desmetil-sildenafilo) y sofosbuvir (y su metabolito circulante predominante: el GS-331007).

### 3.2.4 Microbiología

#### Mecanismo de acción

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

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

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

#### Actividad antiviral

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

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

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

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 8007

9025

461



lamivudina, estavudina, tenofovir, zidovudina), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina y rilpivirina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir).

**Rilpivirina:** La rilpivirina exhibió actividad contra cepas de laboratorio del VIH-1 salvaje en una línea de linfocitos T con infección aguda, y la mediana de  $CE_{50}$  correspondiente al VIH-1<sub>III B</sub> fue de 0,73 nM. La rilpivirina en cultivo celular demostró tener una actividad limitada contra el VIH-2, con una mediana de  $CE_{50}$  de 5220 nM (rango de 2510 a 10.830 nM). La rilpivirina demostró actividad antiviral contra un amplio panel de aislamientos primarios del grupo M del VIH-1 (subtipos A, B, C, D, F, G y H), con valores de  $CE_{50}$  que variaron de 0,07-1,01 nM, y fue menos activa contra los aislamientos primarios del grupo O, con valores de  $CE_{50}$  que variaron de 2,88-8,45 nM. La actividad antiviral de la rilpivirina no fue antagonista cuando se combinó con los INNTI efavirenz, etravirina o nevirapina; los IN(t)TI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina; los inhibidores de la proteasa amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o tipranavir; el inhibidor de la fusión enfuvirtida; el antagonista del correceptor CCR5 maraviroc; o el inhibidor de la transferencia de cadena mediada por la integrasa raltegravir.

**Tenofovir DF:** Se evaluó la actividad antiviral del tenofovir contra aislamientos clínicos y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, monocitos/macrófagos primarios y linfocitos de sangre periférica. Los valores de  $CE_{50}$  correspondientes al tenofovir estuvieron dentro del rango de 0,04–8,5  $\mu$ M. El tenofovir en cultivo celular mostró actividad antiviral contra los clados A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de  $CE_{50}$  variaron entre 0,5–2,2  $\mu$ M), así como también mostró actividad específica contra la cepa del VIH-2 (los valores de  $CE_{50}$  variaron entre 1,6–5,5  $\mu$ M). No se observaron efectos antagonistas en estudios de combinaciones farmacológicas del tenofovir con INTI (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina), INNTI (delavirdina, efavirenz, nevirapina y rilpivirina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir).

### Resistencia

#### *En cultivo celular*

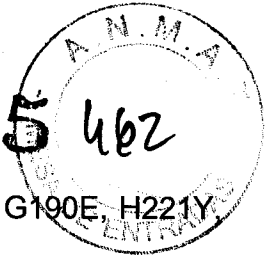
**Emtricitabina y tenofovir DF:** Se han seleccionado aislamientos del VIH-1 en cultivo celular con susceptibilidad reducida a la emtricitabina o al tenofovir. La susceptibilidad reducida a la emtricitabina estuvo asociada con sustituciones M184V/I en la TI del VIH-1. Los aislamientos del VIH-1 seleccionados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

**Rilpivirina:** Se seleccionaron cepas resistentes a la rilpivirina en cultivo celular, que abarcaron desde el VIH-1 salvaje de diferentes orígenes y subtipos hasta el VIH-1 resistente a INNTI. Las sustituciones de aminoácidos observadas con frecuencia que aparecieron y redujeron la susceptibilidad fenotípica a la rilpivirina incluyeron: L100I,

ADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNA  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

ADOR S.A.  
Olga M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9057

9025 462



K101E, V106I y A, V108I, E138K y G, Q, R, V179F e I, Y181C e I, V189I, G190E, H221Y, F227C, y M230I y L.

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

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

Las sustituciones de INNTI que aparecieron en el análisis de resistencia a la rilpivirina de los virus de los sujetos incluyeron V90I, K101E/P/T, E138K/A/Q/G, V179I/L, Y181C/I, V189I, H221Y, F227C/L y M230L, que estuvieron asociadas con un cambio fenotípico dentro del rango de 2,6-621 veces para la rilpivirina. La sustitución E138K apareció con mayor frecuencia durante el tratamiento con rilpivirina, comúnmente en combinación con la sustitución M184I. Las sustituciones M184I o V asociadas con la resistencia a la emtricitabina y la lamivudina y las sustituciones asociadas con la resistencia a INTI (K65R/N, A62V, D67N/G, K70E, Y115F, K219E/R) aparecieron con mayor frecuencia en los sujetos del análisis de resistencia a la rilpivirina que en los sujetos del análisis de resistencia al efavirenz [Tabla 3].

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

GADOP S.A.  
OSTAVO H. OSTUM  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Cristina Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9057



**Tabla 5** Proporción de sustituciones de la transcriptasa inversa que aparecen con frecuencia en el virus VIH-1 de los sujetos adultos del análisis de resistencia<sup>a</sup> que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los ensayos de fase 3 combinados TMC278-C209 y TMC278-C215 en el análisis de la semana 96

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

- a. Sujetos que reunieron los requisitos para el análisis de resistencia.
- b. V90, L100, K101, K103, V106, V108, E138, V179, Y181, Y188, V189, G190, H221, P225, F227 y M230.
- c. Esta combinación de sustituciones de INTI e INNTI constituye un subconjunto de los sujetos con la sustitución E138K.
- d. A62V, K65R/N, D67N/G, K70E, L74I, Y115F, M184V/I, L210F, K219E/R.

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

Gador S.A.  
Olivia M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9967



- e. Estas sustituciones aparecieron adicionalmente a las sustituciones primarias M184V/I o K65R; A62V (n=2), D67N/G (n=3), K70E (n=4), Y115F (n=2), K219E/R (n=8) en los sujetos del análisis de resistencia a la rilpivirina.

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

Estudio 106: Hasta la semana 48, 4 sujetos que cambiaron a COMPLERA (4 de los 469 sujetos, 0,9%) y 1 sujeto que mantuvo su régimen basado en un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (1 de los 159 sujetos, 0,6%) desarrollaron resistencia genotípica y/o fenotípica a uno de los medicamentos del estudio. Los 4 sujetos con aparición de resistencia con COMPLERA presentaron indicios de resistencia a la emtricitabina y 3 de los sujetos presentaron indicios de resistencia a la rilpivirina.

#### Resistencia cruzada

*Rilpivirina, emtricitabina y tenofovir DF:*

#### En cultivo celular

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

*Rilpivirina:*

#### Virus mutante de INNTI dirigido al sitio

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

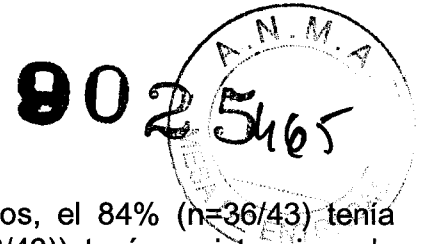
#### En sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin antecedentes de tratamiento antirretroviral

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

Es probable que se genere resistencia cruzada al efavirenz, la etravirina y/o la nevirapina después del fracaso virológico y el desarrollo de resistencia a la rilpivirina. En un análisis realizado a las 96 semanas con los datos combinados obtenidos de sujetos adultos que recibieron rilpivirina en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los ensayos clínicos de fase 3 TMC278-C209 y TMC278-C215, 43 de los 70 (61%) de los sujetos del análisis de resistencia a la rilpivirina con datos de resistencia posbasales presentaron virus con

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

Geedor S.A.  
Gloria M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9937



susceptibilidad reducida a la rilpivirina ( $\geq 2,5$  veces). De estos, el 84% ( $n=36/43$ ) tenía resistencia al efavirenz (cambio  $\geq 3,3$  veces), el 88% ( $n=38/43$ ) tenía resistencia a la etravirina (cambio  $\geq 3,2$  veces) y el 60% ( $n=26/43$ ) tenía resistencia a la nevirapina (cambio  $\geq 6$  veces). En el grupo de efavirenz, 3 de los 15 (20%) sujetos del análisis de resistencia al efavirenz tenían virus con resistencia a la etravirina y a la rilpivirina, y el 93% (14/15) tenía resistencia a la nevirapina. Los virus de los sujetos que presentaron fracaso virológico mientras recibían rilpivirina en combinación con emtricitabina/tenofovir DF desarrollaron más sustituciones asociadas con la resistencia a INNTI que generaron más resistencia cruzada a la clase de INNTI y tuvieron una mayor probabilidad de mostrar resistencia cruzada a todos los INNTI de la clase que los sujetos que presentaron un fracaso durante el tratamiento con efavirenz.

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

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

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

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

#### 4 DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de COMPLERA en pacientes de 12 años o más y que pesan al menos 35 kg consiste en un comprimido administrado por vía oral una vez por día con alimentos [ver *Uso en poblaciones específicas (7.4) y Acción farmacológica - Farmacología*]

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

COMPLERA S.A.  
Olga N. Greco  
Dirección Técnica  
TEL. Nº 0057

19

902566  
A.N.M.A.T.

clínica (3.2.3)].

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

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

## 5 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN

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

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

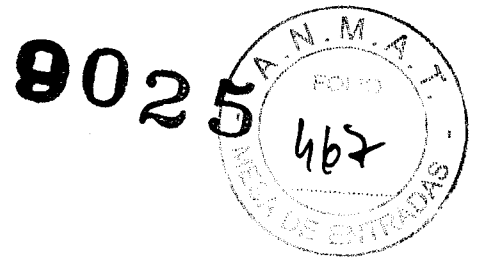
## 6 CONTRAINDICACIONES

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

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

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

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957 20



## 7 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 7.1 GENERALES

#### 7.1.1 Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB

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

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

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

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

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

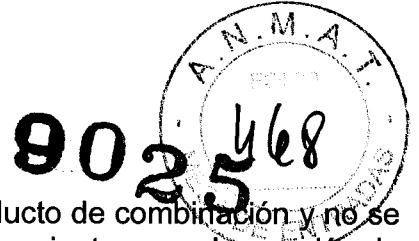
El dolor óseo persistente o que empeora, el dolor de extremidades, las fracturas y/o el dolor o debilidad muscular pueden ser manifestaciones de una tubulopatía renal proximal y deben dar lugar a una evaluación de la función renal en los pacientes de riesgo.

La emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones; sin embargo, no

GRADOR S.A.  
GOSAVU HOSU UR  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Grador S.A.  
Osa N. Greco  
Dirección Técnica  
Mat. N° 9057





sucede así con la rilpivirina. Dado que COMPLERA es un producto de combinación y no se puede modificar la dosis de los componentes individuales, los pacientes con depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml por minuto no deben recibir COMPLERA.

**7.1.3 Acidosis láctica/Hepatomegalia severa con esteatosis**

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos fatales, con el uso de análogos de los nucleósidos, incluyendo tenofovir DF, y emtricitabina, componentes de COMPLERA, solo o en combinación con otros antirretrovirales. Se debe suspender el tratamiento con COMPLERA en todo paciente que presente datos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de transaminasas).

**7.1.4 Trastornos depresivos**

Se ha informado la reacción adversa "trastornos depresivos" (estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, estado de ánimo alterado, pensamientos negativos, intento de suicidio, ideación suicida) con el uso de rilpivirina. L

os pacientes con síntomas depresivos graves deben someterse a una evaluación médica inmediata para analizar la posibilidad de que los síntomas estén relacionados con COMPLERA y, de ser así, determinar si los riesgos de continuar con el tratamiento superan los beneficios.

Durante los ensayos de fase 3 en adultos (N=1368) hasta 96 semanas, la incidencia de trastornos depresivos (independientemente de la causalidad y la gravedad) informada entre los sujetos que recibieron rilpivirina (n=686) o efavirenz (n=682) fue del 9% y del 8%, respectivamente. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve o moderada. La incidencia de trastornos depresivos de grados 3 y 4 (independientemente de la causalidad) fue del 1% tanto para la rilpivirina como para el efavirenz. La incidencia de suspensiones del tratamiento a causa de los trastornos depresivos entre los sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz fue del 1% en cada grupo. Se informó ideación suicida en 4 sujetos de cada grupo mientras que se informó intento de suicidio en 2 sujetos del grupo de la rilpivirina.

Durante el ensayo de fase 2 en sujetos pediátricos de entre 12 y menos de 18 años (N=36) que recibieron rilpivirina por un período de 48 semanas, la incidencia de trastornos depresivos (independientemente de la causalidad y la gravedad) fue del 19,4% (7/36). La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve o moderada. La incidencia de trastornos depresivos de grado 3 y 4 (independientemente de la causalidad) fue del 5,6% (2/36). Ninguno de los sujetos suspendió el tratamiento debido a trastornos depresivos. Se

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

Gador S.A.  
Cristina H. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957  
22



notificaron casos de ideación suicida e intento de suicidio en 1 sujeto.

### 7.1.5 Hepatotoxicidad

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

### 7.1.6 Efectos óseos del tenofovir DF

#### *Densidad mineral ósea*

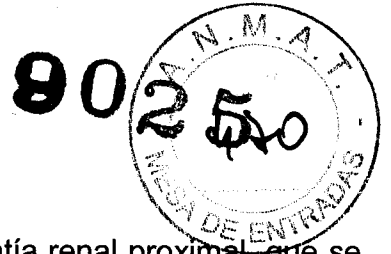
En los ensayos clínicos en adultos infectados por el VIH-1, el tenofovir DF estuvo asociado a disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (DMO) y aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un aumento del recambio óseo con respecto a los comparadores.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

Se llevaron a cabo ensayos 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 de entre 2 y menos de 18 años infectados por el VIH-1, 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. Se observaron tendencias similares en los sujetos adolescentes infectados por hepatitis B crónica de entre 12 y menos de 18 años. En todos los ensayos pediátricos, el crecimiento esquelético (estatura) no se vio afectado. Para obtener más información, consulte la ficha técnica de VIREAD (tenofovir DF).

Se desconocen los efectos de los cambios asociados con el tenofovir DF en la DMO y en los marcadores bioquímicos sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo de fracturas en el futuro. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos y pediátricos 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.

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

GADOR S.A.  
Dr. N. Greco  
Medicina Técnica  
Mat. N° 9957



### Defectos de mineralización

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

Se han informado asimismo casos de artralgia y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Deben considerarse la hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a la tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten síntomas óseos o musculares persistentes o empeoramiento de los mismos mientras reciben productos que contienen tenofovir DF [ver Advertencias y precauciones (7.1.2)].

### 7.1.7 Coadministración con otros productos

COMPLERA es una combinación de dosis fijas de los fármacos antirretrovirales emtricitabina, rilpivirina y tenofovir DF. COMPLERA no debe administrarse con otros fármacos que contengan los emtricitabina, tenofovir DF, or tenofovir alafenamida; ni con fármacos que contengan lamivudina, ni con dipivoxilo de adefovir. COMPLERA no debe administrarse con rilpivirina a menos que sea necesario para el ajuste de la dosis (p. ej., con rifabutina) [ver Dosificación y modo de administración (4) e Interacciones farmacológicas (7.2.5)].

### 7.1.8 Síndrome de reconstitución inmunitaria

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

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

### 7.1.9 Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad

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

GADOR S.A.

ESTUVO A. ASTUNI  
C/ALFONSO  
N.º 13.653.713

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



de las erupciones cutáneas fueron de Grado 1 o 2 y ocurrieron durante las primeras cuatro a seis semanas de tratamiento [véase *Reacciones Adversas (9.1 y 9.2)*].

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

## 7.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

Se debe tener precaución al recetar COMPLERA con fármacos que pueden reducir la exposición a la rilpivirina [ver *Contraindicaciones (6)*,) y *Acción Farmacológica - Farmacología clínica (3.2.3)*].

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

Esta sección describe las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que se producen con COMPLERA. Se llevaron a cabo estudios de interacciones medicamentosas con los componentes de COMPLERA (emtricitabina, rilpivirina y tenofovir DF como monoterapias) o con COMPLERA como producto de combinación [ver *Dosificación y modo de administración (4)*, *Contraindicaciones (6)* y *Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.3)*].

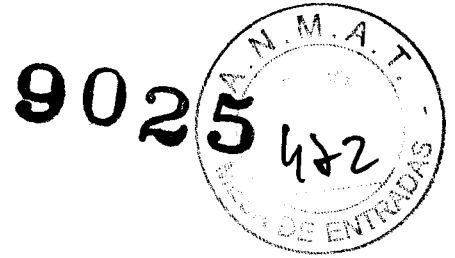
### 7.2.1 Fármacos que inducen o inhiben las enzimas CYP3A

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

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

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

Gador S.A.  
Cindy N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9637



CYP.

### 7.2.2 Fármacos que aumentan el pH gástrico

La coadministración de rilpivirina con fármacos que aumentan el pH gástrico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la rilpivirina o a la clase de INNTI [Tabla 6].

### 7.2.3 Fármacos que afectan la función renal

Debido a que la emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de COMPLERA con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de emtricitabina, tenofovir y/u otros fármacos que se eliminan por vía renal. Los ejemplos de fármacos que se eliminan por secreción tubular activa incluyen, entre otros, aciclovir, dipivoxilo de adefovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y AINE múltiples o a dosis altas [ver Advertencias y precauciones (7.1.2)].

### 7.2.4 Fármacos que prolongan el intervalo QT

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

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

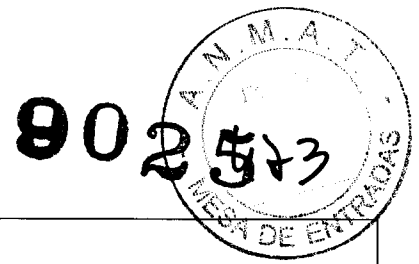
En la Tabla 6, se resume la información importante sobre las interacciones medicamentosas relacionadas con COMPLERA. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con la emtricitabina, la rilpivirina o el tenofovir DF como fármacos individuales, o con COMPLERA como producto de combinación o constituyen posibles interacciones medicamentosas [para consultar los datos farmacocinéticos, vea Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.3), Tablas 3-4]. La tabla 6 incluye interacciones potencialmente significativas, pero no abarcan todas ellas.

**Tabla 6 Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas<sup>a</sup>: Puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista.**

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración <sup>b</sup>	Comentario clínico
--	---	--------------------

*[Handwritten signature]*  
 Gador S.A.  
 Olga M. Greco  
 Directora Técnica  
 Mat. N° 9037

GADOR S.A.  
 GADOPRISTUM  
 APODERADO  
 O.N.I. 13.653.713



Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración <sup>b</sup>	Comentario clínico
<b>Antiácidos:</b> antiácidos (p. ej., aluminio, hidróxido de magnesio o carbonato de calcio)	↔ rilpivirina (antiácidos administrados al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de la rilpivirina) ↓ rilpivirina (ingesta concomitante)	La combinación de COMPLERA y antiácidos debe utilizarse con precaución, dado que la coadministración puede ocasionar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (aumento del pH gástrico). Los antiácidos deben administrarse únicamente al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.
<b>Antimicobacterianos:</b> rifabutina	↓ rilpivirina <sup>c</sup>	El uso concomitante de COMPLERA con rifabutina puede producir reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A). Si se coadministra COMPLERA con rifabutina, se recomienda un comprimido adicional de 25 mg de rilpivirina una vez por día administrado de forma concomitante con COMPLERA y con una comida durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutina.
<b>Antimicóticos azoles:</b> fluconazol itraconazol ketoconazol posaconazol voriconazol	↑ rilpivirina <sup>c,d</sup> ↓ ketoconazol <sup>c,d</sup>	El uso concomitante de COMPLERA con antimicóticos azoles puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere un ajuste de la dosis cuando se coadministra COMPLERA con antimicóticos azoles. Cuando se coadministran antimicóticos azoles con COMPLERA, debe realizarse un monitoreo clínico para detectar infecciones micóticas intercurrentes.
<b>Antivirales contra la hepatitis C:</b> <u>ledipasvir/sofosbuvir</u> <u>sofosbuvir/velpatasvir</u>	↑ tenofovir <sup>c</sup>	<u>Los pacientes que reciban COMPLERA de manera concomitante con HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir) o EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) deben mantenerse bajo supervisión para detectar reacciones adversas asociadas con el tenofovir DF.</u>
<b>Antagonistas de los receptores H2:</b> cimetidina famotidina nizatidina ranitidina	↔ rilpivirina <sup>c,d</sup> (famotidina administrada 12 horas antes de la rilpivirina o 4 horas después de la rilpivirina) ↓ rilpivirina <sup>c,d</sup> (famotidina administrada 2 horas antes de la rilpivirina)	La combinación de COMPLERA y antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> debe utilizarse con precaución dado que la coadministración puede ocasionar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (aumento del pH gástrico). Los antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> deben administrarse únicamente al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.

GADOR S.A.

GUSTAVO H. OSTUN  
 C.N.T. 13.653.713

*[Handwritten signature]*  
 Gador S.A.  
 Olga N. Greco  
 Directora Técnica  
 Mat. N° 9087

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración <sup>b</sup>	Comentario clínico
<b>Antibióticos macrólidos o cetólidos:</b> claritromicina eritromicina telitromicina	↑ rilpivirina ↔ claritromicina ↔ eritromicina ↔ telitromicina	El uso concomitante de COMPLERA con claritromicina, eritromicina o telitromicina puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A). Siempre que sea posible, deben considerarse otras alternativas, como la azitromicina.
<b>Analgésicos narcóticos:</b> metadona	↓ R(-) metadona <sup>c</sup> ↓ S(+) metadona <sup>c</sup> ↔ rilpivirina <sup>c</sup> ↔ metadona <sup>c</sup> (cuando se usa con tenofovir)	No se requieren ajustes de la dosis al iniciar la coadministración de metadona con COMPLERA. Sin embargo, se recomienda realizar un monitoreo clínico, dado que es posible que sea necesario ajustar el tratamiento de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.

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

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

No se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la emtricitabina y los siguientes medicamentos: famciclovir, ledipasvir/sofosbuvir/sofosbuvir/velpatasvir, o tenofovir DF.

En los estudios realizados en sujetos sanos, no se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre el tenofovir DF y los siguientes medicamentos: entecavir, metadona, anticonceptivos orales, ribavirina, sofosbuvir o tacrolimus.

Tampoco se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la rilpivirina y los siguientes medicamentos: acetaminofeno, atorvastatina, cloroxazona, etinilestradiol, ledipasvir/sofosbuvir, noretindrona, sildenafil, simeprevir, sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir, telaprevir o tenofovir DF. La rilpivirina no exhibió un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la digoxina o metformina. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se coadministra rilpivirina con ribavirina.

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

**Emtricitabina:** En estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con la emtricitabina, no se observaron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en ratones tratados con dosis de hasta 750 mg por kg por día (26 veces la

GADOR S.A.

STAVO H. OSTINI

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

9025



exposición sistémica humana con la dosis terapéutica de 200 mg por día) ni en ratas tratadas con dosis de hasta 600 mg por kg por día (31 veces la exposición sistémica humana con la dosis terapéutica).

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

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

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

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

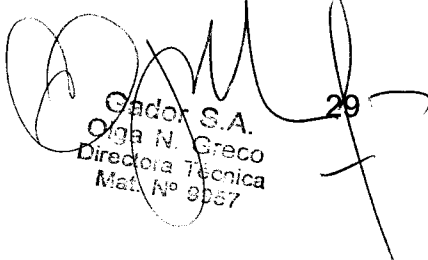
En un estudio realizado en ratas, no se observaron efectos en el apareamiento ni en la fertilidad al administrar hasta 400 mg de rilpivirina por kg por día, una dosis de rilpivirina que mostró toxicidad materna. Esta dosis está asociada con una exposición que es aproximadamente 40 veces más alta que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

**Tenofovir DF:** Se llevaron a cabo estudios a largo plazo de carcinogenicidad oral del tenofovir DF en ratones y ratas, con exposiciones aproximadamente hasta 16 veces (ratones) y 5 veces (ratas) mayores a las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica para la infección por el VIH-1. Con la dosis alta en ratones hembras, se incrementaron los adenomas hepáticos, con exposiciones 16 veces mayores que las de los seres humanos. En las ratas, el estudio arrojó resultados negativos en cuanto a hallazgos de carcinogénesis con exposiciones hasta 5 veces mayores que las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica.

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

GADOR S.A.

LABORATORIO  
S.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9057

29





administró a ratones machos.

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

## 7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 7.4.1 Embarazo

#### *Categoría B para el embarazo*

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

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

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

Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados realizados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre permiten predecir la respuesta en seres humanos, COMPLERA debe administrarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

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

### 7.4.2 Madres en período de lactancia

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



**Emtricitabina:** Las muestras de leche materna obtenidas de 5 madres infectadas por VIH-1 muestran que la emtricitabina se excreta en la leche materna. Los niños amamantados cuyas madres reciban tratamiento con emtricitabina pueden correr el riesgo de desarrollar resistencia viral a la emtricitabina. Se desconocen otros riesgos asociados a la emtricitabina en niños amamantados cuyas madres reciban tratamiento con emtricitabina.

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

**Tenofovir DF:** Las muestras de leche materna obtenidas de 5 madres infectadas por VIH-1 en la primera semana después del parto muestran que el tenofovir se excreta en la leche materna. Se desconoce el impacto de esta exposición en los niños amamantados.

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

#### 7.4.3 Uso pediátrico

Debido a que COMPLERA es un comprimido de combinación de dosis fijas, no se recomienda para pacientes que requieran ajustes posológicos. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de COMPLERA en pacientes pediátricos menores de 12 años o que pesan menos de 35 kg [ver *reacciones adversas (9.3)* y *Farmacología clínica (3.2.3)*]. Para obtener más información, consulte las fichas técnicas de rilpivirina, EMTRIVA (emtricitabina) y VIREAD (tenofovir DF).

#### 7.4.4 Uso geriátrico

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

#### 7.4.5 Disfunción renal

Dado que COMPLERA es una combinación de dosis fijas, no debe recetarse a pacientes que requieran un ajuste de la dosis, como aquellos que tienen disfunción renal moderada, grave o terminal (depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml por minuto) o que requieren diálisis [ver *Advertencias y precauciones (7.1.2)*, *Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.3)*].

#### 7.4.6 Disfunción hepática

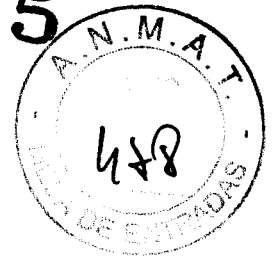
No se requiere ajustar la dosis de COMPLERA en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child Pugh) o moderada (clase B de Child Pugh). No se ha estudiado el efecto de COMPLERA en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child Pugh)

CAJADOR S.A.  
GUILLERMO H. OSUNA  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

CAJADOR S.A.  
Olivero Greco  
Licenciado Técnico  
D.N.I. N° 9957

34

9025



[ver Acción farmacológica - Farmacología clínica (3.2.3)].

## 7.5 TOXICOLOGÍA Y/O FARMACOLOGÍA EN ANIMALES

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

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

## 8 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 8.1 Sujetos adultos

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

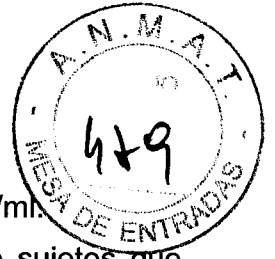
La eficacia de COMPLERA se basa en los análisis de los datos obtenidos durante 48 y 96 semanas en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados: el estudio C209 (ECHO) y el subgrupo con TRUVADA (emtricitabina/tenofovir DF) del estudio C215 (THRIVE), realizados en sujetos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo (N=1368). Los estudios tienen un diseño idéntico, excepto por el régimen de fondo. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir ya sea 25 mg de rilpivirina (N=686) una vez por día o 600 mg de efavirenz (N=682) una vez por día junto con un régimen de fondo. En el estudio C209 (N=690), el régimen de fondo consistió en emtricitabina/tenofovir DF. En el estudio C215 (N=678), el régimen de fondo consistió en 2 INTI: emtricitabina/tenofovir DF (60%, n=406) o lamivudina/zidovudina (30%, n=204) o abacavir+lamivudina (10%, n=68).

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

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. MARTINEZ  
FARMACIA SERRAJO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Gustavo H. Greco  
FARMACIA TÉCNICA  
D.N.I. Nº 9957

32



copias/ml, y el 11% de los sujetos tenía una carga viral basal >500.000 copias/ml.

Los resultados del tratamiento durante 96 semanas para el subconjunto de sujetos que recibieron emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 [Tabla 7] concuerdan en general con los resultados del tratamiento para todos los sujetos que participaron. La incidencia de fracaso virológico fue mayor en el grupo de la rilpivirina que en el grupo del efavirenz en la semana 96. Los fracasos virológicos y las suspensiones por eventos adversos se produjeron principalmente en las primeras 48 semanas de tratamiento.

**Tabla 7 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de los estudios C209 y C215 (datos combinados correspondientes a los sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF) en la semana 96<sup>a</sup>**

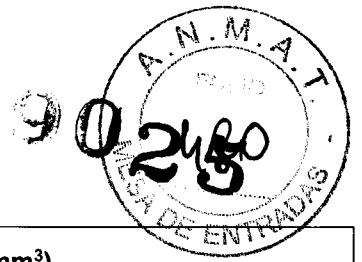
	Rilpivirina +FTC/TDF	Efavirenz +FTC/TDF
	N=550	N=546
ARN del VIH-1 <50 copias/ml <sup>b</sup>	77%	77%
ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml <sup>c</sup>	14%	8%
<b>Sin datos virológicos en la ventana de la semana 96</b> <b>Motivos</b>		
Abandono del estudio debido a un evento adverso o la muerte <sup>d</sup>	4%	9%
Abandono del estudio por otros motivos <sup>e</sup> y el último ARN del VIH-1 disponible <50 copias/ml (o faltante)	4%	6%
Datos faltantes durante la ventana pero mientras se continuaba en el estudio	≤1%	<1%
<b>ARN del VIH-1 &lt;50 copias/ml por ARN del VIH-1 basal (copias/ml)</b>		
≤100.000	83%	80%
>100.000	71%	74%
<b>ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml<sup>c</sup> por ARN del VIH-1 basal (copias/ml)</b>		
≤100.000	7%	5%
>100.000	22%	12%
<b>ARN del VIH-1 &lt;50 copias/ml por recuento de linfocitos CD4+ basal (células/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	68%	72%
≥200	82%	79%

GADOP S.A.

GUSTAVO H. OSTUNI  
ADDERABO  
2013

Gadop S.A.  
C.A. N. Greco  
Asesoría Técnica  
RUC N° 9957

33



ARN del VIH-1 $\geq 50$ copias/ml <sup>c</sup> por recuento de linfocitos CD4+ basal (células/mm <sup>3</sup> )		
<200	27%	12%
$\geq 200$	8%	7%

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

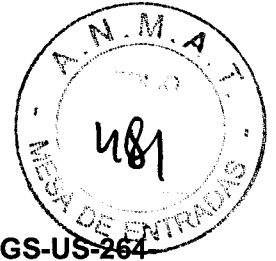
En función de los datos combinados obtenidos de los estudios C209 y C215, el aumento medio del recuento de linfocitos CD4+ con respecto al valor basal en la semana 96 fue de 226 células/mm<sup>3</sup> para los sujetos tratados con rilpivirina+emtricitabina/tenofovir DF y de 223 células/mm<sup>3</sup>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

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

En el estudio 106, un estudio aleatorizado y abierto en adultos con supresión virológica infectados por el VIH-1, se evaluó la eficacia y la seguridad de cambiar de un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir en combinación con dos INTI a COMPLERA. Los sujetos tenían que estar recibiendo su primer o su segundo régimen antirretroviral, sin antecedentes de fracaso virológico, no tener actualmente y sin antecedentes de resistencia a ninguno de los tres componentes de COMPLERA y deben haber presentado supresión (ARN del VIH-1  $< 50$  copias/ml) durante al menos 6 meses antes de la selección. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a cambiar a COMPLERA al inicio (grupo de COMPLERA, N = 317), o a permanecer con su régimen antirretroviral basal durante 24 semanas (grupo de IRB, N = 159) y luego cambiar a COMPLERA durante otras 24 semanas (N = 52). Los sujetos tenían una media de edad de 42 años (intervalo: 19 a 73), el 88% era de sexo masculino, el 77% era blanco, el 17% era de negro y el 17% era hispano/latino. El recuento medio basal de linfocitos CD4+ era de 584 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 42 a 1484). La aleatorización se estratificó según el uso de tenofovir DF y/o lopinavir/ritonavir en el régimen basal.

GADOR S.A.  
SERVICIO DE ASISTENCIA  
TEL. N.º 13.653.713

Greco S.A.  
Dr. R. Greco  
Especialista Técnica  
TEL. N.º 9957



Los resultados del tratamiento se presentan en la Tabla 8.

**Tabla 8 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en el estudio GS-US-264-0106**

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

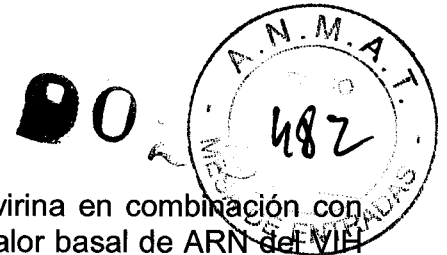
- La ventana de la semana 48 está entre los días 295 y 378 (inclusive).
- Para los sujetos en el grupo de IRB que mantuvieron su régimen basal durante 24 semanas y luego cambiaron a COMPLERA, la ventana de la semana 24 está entre el día 127 y el día de la primera dosis de COMPLERA.
- La diferencia prevista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

## 8.2 Sujetos pediátricos

La farmacocinética, la seguridad y la eficacia de la rilpivirina en combinación con otros antirretrovirales se evaluó en un ensayo de fase 2, de grupo único, sin enmascaramiento, realizado en sujetos pediátricos infectados por el VIH-1, sin tratamiento antirretroviral previo, de entre 12 y menos de 18 años, que pesaban al menos 32 kg (TMC-C213). Se inscribieron treinta y seis (36) sujetos cuya mediana de la edad era de 14,5 años (rango de 12 a 17 años); el 55,6% era de sexo femenino, el 88,9% era de raza negra, y el 11,1% era

GADOR S.A.  
 Dr. STAVO H. OSTUNI  
 C.N.T. 13.653.713

Gador S.A.  
 Olga M. Greco  
 Directora Técnica  
 Mat. N° 5057



de raza asiática. La mayoría de los sujetos (24/36) recibió rilpivirina en combinación con emtricitabina y tenofovir DF. De estos 24 sujetos, 20 tenían un valor basal de ARN del VIH  $\leq 100.000$  copias/ml. A continuación se describen con mayor detalle las características basales y los resultados de eficacia en la semana 48 correspondientes a estos 20 sujetos.

La mediana del valor basal de ARN del VIH-1 plasmático y el recuento de linfocitos CD4+ fue de 49.550 (rango de 2060 a 92.600 copias/ml) y de 437,5 células/mm<sup>3</sup> (rango de 123 a 983 células/mm<sup>3</sup>), respectivamente. En la semana 48, el 80% (16/20) de los sujetos tenía un valor de ARN del VIH  $< 50$  copias/ml, el 15% (3/20) tenía un valor de ARN del VIH  $\geq 50$  copias/ml, y un sujeto suspendió el tratamiento con anterioridad a la semana 48 y antes de alcanzar supresión virológica (ARN del VIH  $< 50$  copias/ml). En la semana 48, el aumento medio en el recuento de linfocitos CD4+ respecto de la situación basal fue de 225 células/mm<sup>3</sup>.

## 9 REACCIONES ADVERSAS

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

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B [ver Advertencias y precauciones (7.1.1)].
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal [ver Advertencias y precauciones (7.1.2)].
- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis [ver Advertencias y precauciones (7.1.3)].
- Interacciones Farmacológicas [ver Interacciones Farmacológicas (7.2)]
- Trastornos depresivos [ver Advertencias y precauciones (7.1.4)].
- Hepatotoxicidad [ver Advertencias y precauciones (7.1.5)].
- Efectos óseos del tenofovir DF [ver Advertencias y precauciones (7.1.6)].
- Síndrome de reconstitución inmunitaria [ver Advertencias y precauciones (7.1.8)].
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad [ver Advertencias y precauciones (7.1.9)].

### 9.1 Reacciones adversas observadas en ensayos clínicos en sujetos adultos

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

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

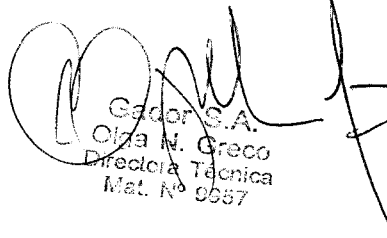
*Reacciones farmacológicas adversas emergentes del tratamiento que se observaron en los estudios C209 y C215: La evaluación de seguridad de la rilpivirina, utilizada en combinación con otros fármacos antirretrovirales, se basa en los datos combinados en la*

GADOR S.A.

GUSTAVO H. OSTUNI

ASADP/10

03.03.13

  
GADOR S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9657

36

0025



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

En la Tabla 9, se muestran las reacciones adversas observadas en la semana 96 en sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz+emtricitabina/tenofovir DF como régimen de fondo. No se identificaron nuevos tipos de reacciones adversas entre la semana 48 y la semana 96. Las reacciones adversas observadas en este subconjunto de sujetos concordaron, en general, con las reacciones observadas en la población general de pacientes que participaron en estos estudios.

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

#### Reacciones adversas frecuentes

En la Tabla 9, se muestran las reacciones adversas clínicas a la rilpivirina o al efavirenz de intensidad al menos moderada (grado  $\geq 2$ ) que se informaron en al menos el 2% de los sujetos adultos.

**Tabla 9 Reacciones adversas emergentes del tratamiento seleccionadas<sup>a</sup> (grados 2-4) que se informaron en  $\geq 2\%$  de los sujetos adultos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 96)**

Clasificación por sistema y órgano Término preferido	Rilpivirina +FTC/TDF	Efavirenz +FTC/TDF
	N=550	N=546
Trastornos gastrointestinales Náuseas	1%	2%
Trastornos del sistema nervioso Cefalea Mareos	2% 1%	2% 7%

GADOR S.A.

GUSTAVO H. OSTUNI  
C.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9967

37



902.5484  
 A.N.M.A.T.  
 MEXICO

Clasificación por sistema y órgano Término preferido	Rilpivirina +FTC/TDF	Efavirenz +FTC/TDF
	N=550	N=546
Trastornos psiquiátricos Trastornos depresivos <sup>b</sup> Insomnio Sueños anormales	2% 2% 1%	2% 2% 3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Erupción cutánea	1%	5%

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

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

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

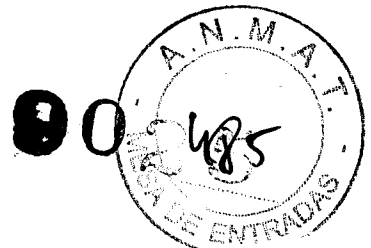
No se identificaron reacciones adversas nuevas a COMPLERA en los sujetos estables con supresión virológica que cambiaron a COMPLERA desde un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir; sin embargo, la frecuencia de las reacciones adversas aumentó en un 20% (Estudio 106)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

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

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

GADOR S.A.  
 GUSTAVO H. OSTONI  
 52 55 53 71

Gador S.A.  
 Olga N. Greco  
 Directora Técnica  
 Mat. N° 9937



## 9.2 Anomalías de laboratorio en sujetos adultos

En la Tabla 10, se presentan los porcentajes de sujetos tratados con rilpivirina+emtricitabina/tenofovir DF o con efavirenz+emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 que presentaron anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento seleccionadas (grados 1 a 4), que representan la toxicidad de peor grado.

**Tabla 10 Anomalías de laboratorio seleccionadas (grados 1-4) informadas en sujetos adultos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 96)**

		Rilpivirina +FTC/TDF	Efavirenz +FTC/TDF
Anomalía en los parámetros de laboratorio (%)	Rango de toxicidad de DAIDS	N=550	N=546
<b>BIOQUÍMICA</b>			
Aumento de creatinina			
Grado 1	1,1-1,3 x LSN <sup>a</sup>	6%	1%
Grado 2	>1,3-1,8 x LSN	1%	1%
Grado 3	>1,8-3,4 x LSN	<1%	0
Grado 4	>3,4 x LSN	0	<1%
Aumento de AST			
Grado 1	1,25-2,5 x LSN	16%	19%
Grado 2	>2,5-5,0 x LSN	4%	7%
Grado 3	>5,0-10,0 x LSN	2%	3%
Grado 4	>10,0 x LSN	1%	1%
Aumento de ALT			
Grado 1	1,25-2,5 x LSN	19%	22%
Grado 2	>2,5-5,0 x LSN	5%	7%
Grado 3	>5,0-10,0 x LSN	1%	2%
Grado 4	>10,0 x LSN	1%	1%
Aumento de bilirrubina total			
Grado 1	1,1-1,5 x LSN	6%	<1%
Grado 2	>1,5-2,5 x LSN	3%	1%
Grado 3	>2,5-5,0 x LSN	1%	<1%
Aumento de colesterol total (en ayunas)			
Grado 1	200-239 mg/dl	14%	31%
Grado 2	240-300 mg/dl	6%	18%

GADOR S.A.

GUSTAVO H. OSTUNI  
DIRECCIÓN GENERAL  
TEL. 13.653.715

*[Handwritten signature]*  
Gador S.A.  
Cecilia N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9967



902

		Rilpivirina +FTC/TDF	Efavirenz +FTC/TDF
Anomalía en los parámetros de laboratorio (%)	Rango de toxicidad de DAIDS	N=550	N=546
Grado 3	>300 mg/dl	<1%	2%
Aumento de colesterol LDL (en ayunas)			
Grado 1	130-159 mg/dl	13%	28%
Grado 2	160-190 mg/dl	5%	13%
Grado 3	>190 mg/dl	1%	4%
Aumento de triglicéridos (en ayunas)			
Grado 2	500-750 mg/dl	1%	2%
Grado 3	751-1200 mg/dl	1%	2%
Grado 4	>1200 mg/dl	0	1%

N = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

a. LSN = límite superior del valor normal.

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

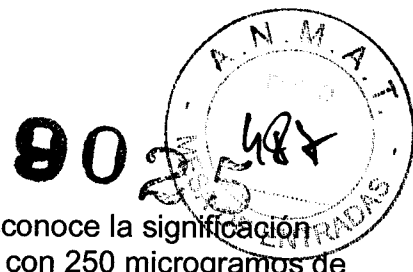
**Emtricitabina o tenofovir DF:** Las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 se han informado anteriormente en sujetos que recibieron tratamiento con emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en otros ensayos clínicos: aumento de amilasa pancreática (>2,0 x LSN), aumento de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

**Función suprarrenal:** En los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (N=686), hubo un cambio medio general en la semana 96 con respecto al valor basal de cortisol fue de -0,69 (-1,12; 0,27) microgramos/dl en el grupo de rilpivirina y de -0,02 (-0,48; 0,44) microgramos/dl en el grupo de efavirenz.

En el grupo de rilpivirina, 43/588 (7,3%) sujetos con un valor normal en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en la situación basal presentaron un valor anormal en dicha prueba (nivel máximo de cortisol <18,1 microgramos/dl) durante el ensayo en comparación con 18/561 (3,2%) sujetos en el grupo de efavirenz. De los sujetos que presentaron un valor anormal en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina durante el ensayo, 14 sujetos del grupo de rilpivirina y 9 sujetos del grupo de efavirenz presentaron un valor anormal en dicha prueba en la semana 96. En general, no se produjeron eventos adversos graves, muertes ni suspensiones del tratamiento que

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
C.N.I. 13.653.713

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



puedan atribuirse claramente a la insuficiencia suprarrenal. Se desconoce la significación clínica de la tasa anormal más alta en las pruebas de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en el grupo de rilpivirina.

**Creatinina sérica:** En los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (N=686), hubo un pequeño aumento en la creatinina sérica durante las 96 semanas de tratamiento con rilpivirina. La mayor parte de este aumento se produjo dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento con un cambio medio de 0,1 mg/dl (rango: -0,3 mg/dl a 0,6 mg/dl) observado hasta la semana 96. En los sujetos que ingresaron en el ensayo con disfunción renal leve o moderada, el aumento de creatinina sérica observado fue similar al aumento observado en sujetos con función renal normal. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes y ningún sujeto suspendió el tratamiento debido a los aumentos en la creatinina sérica. Los aumentos en la creatinina fueron similares según los IN(t)TI de fondo.

**Lípidos séricos:** En la Tabla 11, se presentan los cambios con respecto al valor basal en el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos.

**Tabla 11 Valores de lípidos informados en sujetos adultos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215<sup>a</sup>**

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

N = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

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

**Sujetos adultos coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o la hepatitis C:** En los sujetos

GADOR S.A.  
 GUSTAVO H. OSTONI  
 C.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
 Olga M. Greco  
 Licenciada Técnica  
 Mat. N° 9937



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

### 9.3 Experiencia en ensayos clínicos con sujetos pediátricos

**Emtricitabina:** Además de las reacciones adversas notificadas en adultos, se observaron anemia e hiperpigmentación en el 7% y 32%, respectivamente, de los sujetos pediátricos (entre 3 meses de edad y menos de 18 años) que recibieron tratamiento con EMTRIVA (emtricitabina) en el mayor de los dos ensayos pediátricos no controlados sin enmascaramiento (N=116). Para obtener más información, consulte la ficha técnica de EMTRIVA (emtricitabina).

**Rilpivirina:** La evaluación de seguridad se basa en el análisis de la semana 48 del ensayo de fase 2, de grupo único, sin enmascaramiento "TMC278-C213", en el que 36 sujetos infectados por el VIH-1 que tenían entre 12 y menos de 18 años, 32 kg de peso como mínimo y que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo, recibieron rilpivirina (25 mg una vez por día) en combinación con otros antirretrovirales. La duración de la exposición de los sujetos tuvo una mediana de 63,5 semanas. Ningún sujeto suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas. No se identificaron reacciones adversas nuevas en comparación con las reacciones observadas en los adultos.

Se notificaron reacciones adversas en 19 sujetos pediátricos (52,8%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia en al menos 2 sujetos (independientemente de la gravedad) incluyen cefalea (19,4%), depresión (19,4%), somnolencia (13,9%), náuseas (11,1%), mareos (8,3%), dolor abdominal (8,3%), vómitos (5,6%) y erupción cutánea (5,6%).

Las anomalías de laboratorio observadas fueron similares a las de los adultos. Para obtener más información, consulte la ficha técnica de Edurant.

#### *Función suprarrenal*

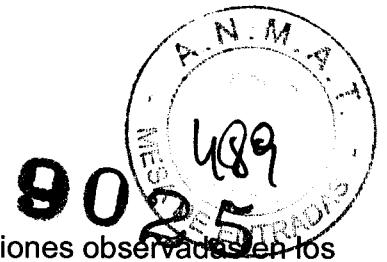
En el ensayo TMC278-C213, en la semana 48, el cambio medio general respecto de la situación basal en los valores de cortisol basal mostró un incremento de 1,59 (0,24; 2,93) microgramos/dl.

Seis de 30 (20%) sujetos que tenían valores normales en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en la situación basal presentaron un valor anormal en dicha prueba (nivel máximo de cortisol <18,1 microgramos/dl) durante el ensayo. Tres de estos sujetos presentaron un valor anormal en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en la semana 48. En general, no se produjeron eventos adversos graves, muertes ni suspensiones del tratamiento que puedan atribuirse claramente a la insuficiencia suprarrenal. Se desconoce la significación clínica del valor anormal en las pruebas de estimulación con 250 microgramos de corticotropina.

**Tenofovir DF:** En un ensayo clínico pediátrico realizado en sujetos de entre 12 y menos de 18 años, las reacciones adversas observadas en los sujetos pediátricos que recibieron

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

Gador S.A.  
Siga M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9937



tratamiento con VIREAD (tenofovir DF) concordaron con las reacciones observadas en los ensayos clínicos realizados con VIREAD (tenofovir DF) en adultos [ver Advertencias y precauciones (7.1.5)]. Para obtener más información, incluida información sobre los cambios en la densidad mineral ósea, consulte la ficha técnica de VIREAD (tenofovir DF).

#### 9.4 Experiencia poscomercialización

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

##### COMPLERA

##### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

##### Aumento de peso

##### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

##### *Rilpivirina:*

##### Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

##### *Emtricitabina:*

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

##### *Tenofovir DF:*

##### Trastornos del sistema inmunitario

Reacción alérgica, incluso angioedema

##### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

##### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

##### Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

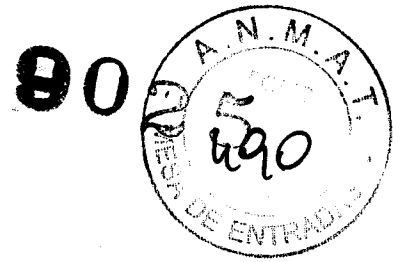
##### Trastornos hepatobiliares

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

GADOR S.A.

G.S. AVP H. OSTUNI  
C.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9667



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Astenia

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

**10 SOBREDOSIFICACIÓN**

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

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

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

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

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

*Tenofovir 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 por vía oral a 8 sujetos durante 28 días, y no se informaron reacciones adversas graves. No se conocen los efectos de dosis más altas.

GADOR S.A.  
C/ISABELLA DE CASTILLA, 10  
46100 BURJASSOT (VALENCIA)  
D.N.I. 13.653.713

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

DO



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.

*“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:*

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.**

**Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

**Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.**

## 11 CONSERVACIÓN

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

## 12 PRESENTACIÓN

COMPLERA se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

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

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

Elaborado en Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canadá para Gilead Sciences Inc. Foster City, EE.UU.

Representado, Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.

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

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°57.834

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

© Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR/UR-DEC16-US-APR17

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_/\_\_

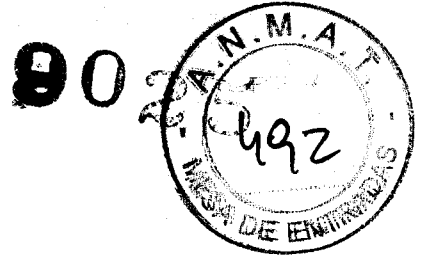
GADOR S.A.

GUSTAVO GUSTON  
ANUBERADO  
N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9687



ORIGINAL



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

COMPLERA®

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

Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto de COMPLERA® contiene:

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

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

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

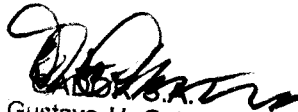
**Importante: Consulte a su médico o farmacéutico acerca de los medicamentos que no deben utilizarse junto con COMPLERA.** Para obtener más información, consulte la sección "¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar COMPLERA?".

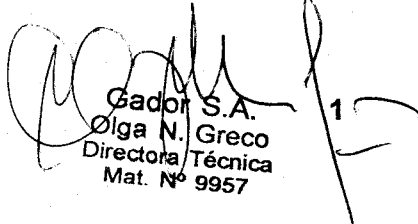
Lea esta Información para el paciente antes de comenzar a tomar COMPLERA y cada vez que se lo vuelvan a recetar. Podría haber información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con su médico acerca de su afección médica o su tratamiento.

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

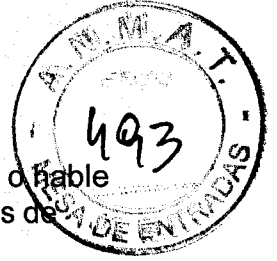
**COMPLERA puede provocar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:**

**Empeoramiento de la infección por hepatitis B.** Si padece una infección por el VIH-1 junto con una infección por el virus de la hepatitis B (VHB), es posible que su infección por el VHB empeore (se exacerbe) si deja de tomar COMPLERA. Una "exacerbación" consiste en es la reaparición repentina de la infección por el VHB con una agresividad que antes. COMPLERA no está aprobado para el tratamiento del VHB, por lo que debe hablar con su médico acerca del tratamiento contra el VHB.

  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

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

9025



- No deje que se le agote el suministro de COMPLERA. Repita la receta o hable con su médico antes de que se le agoten por completo los comprimidos de COMPLERA.
- No interrumpa el uso de COMPLERA sin antes hablar con su médico.
- Si deja de tomar COMPLERA, será necesario que su médico le examine deberá examinar su el estado de salud con frecuencia y le realice hara análisis de sangre con regularidad durante varios meses de para verificar el estado de su infección por el VHB. Informe a su médico sobre cualquier síntoma nuevo o inusual que presente después de interrumpir el uso de COMPLERA.

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

### ¿Qué es COMPLERA?

COMPLERA es un medicamento de venta con receta para el VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana). El VIH-1 es el virus que causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

COMPLERA se utiliza para tratar la infección por VIH-1 en personas de 12 años o más en los siguientes casos:

- personas que **nunca** antes habían recibido medicamentos contra el VIH-1 y cuya tienen una cantidad de VIH-1 presente en la sangre (lo que se denomina la "carga viral") no superior a 100.000 copias/ml antes de comenzar a tomar COMPLERA,

y

- en determinadas personas que tienen una carga viral inferior a 50 copias/ml cuando comienzan a tomar COMPLERA, para sustituir sus medicamentos actuales contra el VIH-1.

Su médico determinará su carga viral


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

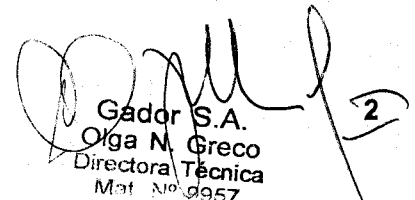
No se sabe si COMPLERA es seguro y eficaz en los niños menores de 12 años o que pesan menos de 77 lb (35 kg).

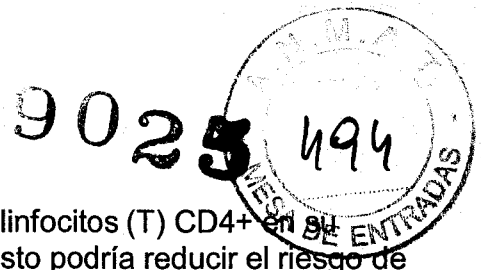
### COMPLERA puede ayudar a:

Reducir la cantidad de VIH presente en la sangre, lo que se denomina "carga viral".

Aumentar la cantidad de linfocitos (T) CD4+ en su sangre que ayudan a combatir otras infecciones.

  
GADOR S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.633.713

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



La reducción de la cantidad de VIH-1 y el aumento de los linfocitos (T) CD4+ en la sangre pueden ayudar a mejorar el sistema inmunitario. Esto podría reducir el riesgo de muerte o de adquirir infecciones que pueden aparecer cuando el sistema inmunitario se debilita (infecciones oportunistas).

**COMPLERA no cura las infecciones por el VIH-1 ni el SIDA.** Debe continuar usando medicamentos contra el VIH-1 para controlar la infección provocada por este virus y reducir las enfermedades relacionadas con el VIH.

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

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

No comparta ni reutilice agujas u otros equipos de inyección.

No comparta objetos personales que puedan tener sangre u otros líquidos corporales, como cepillos de dientes y cuchillas de afeitar.

No mantenga ningún tipo de relación sexual sin protección. Siempre tome los mayores recaudos de seguridad al tener relaciones sexuales, usando un preservativo de látex o poliuretano para reducir la probabilidad del contacto sexual con cualquier líquido corporal, como el semen, las secreciones vaginales o la sangre.

Consulte a su médico si tiene alguna pregunta acerca de cómo prevenir la transmisión del VIH-1 a otras personas.

### ¿Quiénes no deben tomar COMPLERA?

No tome COMPLERA si:

- **está tomando alguno de los siguientes medicamentos:**

- medicamentos antiepilépticos:


- carbamazepina
- oxcarbazepina
- fenobarbital
- fenitoína

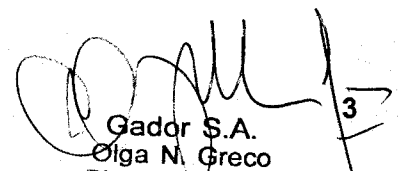
- medicamentos contra la tuberculosis:

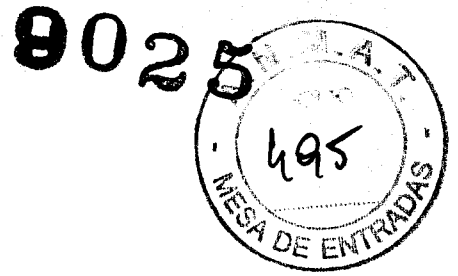
- rifampicina
- rifapentina

- medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) para ciertos problemas estomacales o intestinales:

- dexlansoprazol
- esomeprazol
- lansoprazol

  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 43.973.713

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



- omeprazol
- pantoprazol sódico
- rabeprazol
- más de 1 dosis del medicamento esteroideo dexametasona o fosfato sódico de dexametasona
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

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

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

- Tiene problemas hepáticos, incluida la infección por el virus de la hepatitis B o C.
- Tiene problemas renales.
- Alguna vez ha tenido un problema de salud mental.
- Tiene problemas óseos.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si COMPLERA puede dañar a un bebé en gestación.

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

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

**Hable con su médico acerca de todos los medicamentos que usa**, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios.

Algunos medicamentos interactúan con COMPLERA. Haga una lista de sus medicamentos y muéstrela a su médico y su farmacéutico.

- Puede solicitar a su médico o farmacéutico una lista de los medicamentos que pueden interactuar con COMPLERA.

No comience a utilizar un medicamento nuevo sin antes informar a su médico, quien podrá indicarle si el uso de COMPLERA con otros medicamentos no genera riesgos.

GADOR S.A.  
Gustavo...  
Apoderado  
D.N.I. 13.633.713

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

902



### ¿Cómo debo tomar COMPLERA?

- **Permanezca bajo la atención de su médico durante el tratamiento con COMPLERA.**
- **Tome COMPLERA exactamente como se lo indique su médico.**
- **COMPLERA se debe tomar siempre con alimentos.** Es importante que tome COMPLERA con alimentos para ayudar a que el cuerpo reciba la cantidad adecuada de medicamento. Las bebidas proteicas no reemplazan los alimentos. Si su médico decide suspender COMPLERA y le cambia a nuevos medicamentos para tratar el VIH-1 que incluyen comprimidos de rilpivirina, los comprimidos de rilpivirina solo se deben tomar con una comida.
- No cambie la dosis ni interrumpa el uso de COMPLERA sin antes hablar con su médico. Consulte a su médico de forma regular mientras tome COMPLERA.
- Si omite una dosis de COMPLERA dentro de las 12 horas del momento en que generalmente la toma, tome esta dosis de COMPLERA **con alimentos** lo antes posible. Luego, tome la siguiente dosis de COMPLERA en el horario habitual programado. Si omite una dosis de COMPLERA y han pasado más de 12 horas desde el momento en que generalmente la toma, espere, y luego tome la siguiente dosis de COMPLERA en el horario habitual programado.
- No tome una cantidad mayor que la dosis que le recetaron para compensar una dosis omitida.
- Cuando se le comience a agotar el suministro de COMPLERA, obtenga más de su médico o de la farmacia. Es muy importante que no se le agoten los comprimidos de COMPLERA. La cantidad de virus presente en la sangre puede aumentar si se interrumpe el medicamento, aunque sea durante un período breve.

Si toma una dosis excesiva de COMPLERA, debe concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

**Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.**

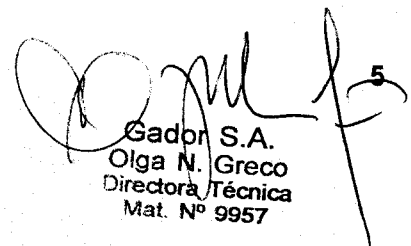
### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de COMPLERA?

**COMPLERA puede ocasionar efectos secundarios graves:**

**Vea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de COMPLERA?”.**

- **Erupción cutánea y reacciones alérgicas severas.** La erupción cutánea es un efecto secundario común de COMPLERA. En ocasiones las erupciones pueden ser serias. Comuníquese inmediatamente con su médico si usted presenta una erupción. En algunos casos, las erupciones y las reacciones alérgicas pueden requerir tratamiento hospitalario. **Si presenta una erupción cutánea junto con**

  
Gustavo H. Ostu

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

80



**cualquiera de los siguientes síntomas, interrumpa el uso de COMPLERA y llame a su médico u obtenga asistencia médica de inmediato:**

- fiebre;
  - ampollas en la piel;
  - llagas bucales;
  - enrojecimiento o hinchazón en los ojos (conjuntivitis);
  - hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta;
  - problemas para respirar o tragar;
  - dolor en el lado derecho de la zona estomacal (dolor abdominal);
  - orina oscura "del color del té".
- 
- Pueden aparecer **problemas renales nuevos o pueden empeorar los problemas renales existentes**, tales como la insuficiencia renal, en algunas personas que toman COMPLERA. Su médico debe realizar análisis de sangre para comprobar el estado de sus riñones antes de comenzar el tratamiento con COMPLERA. Si ha tenido problemas renales en el pasado o necesita tomar otro medicamento que puede causar problemas renales, es posible que su médico necesite realizarle análisis de sangre para verificar el estado de los riñones durante el tratamiento con COMPLERA.
  - **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
  - **Depresión o cambios en el estado de ánimo. Informe a su médico de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes síntomas:**
    - Se siente triste o desesperanza.
    - Se siente ansioso o inquietud.
    - Tiene pensamientos de autoinfligirse daños (suicidio) o ha intentado hacerse daño.
  - **Cambios en las enzimas hepáticas.** Las personas con antecedentes de infección por el virus de la hepatitis B o C, o con ciertos cambios en las enzimas hepáticas

GADOR S.A.  
Sonia H. Ostuni  
Mat. N° 9957

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

9025



pueden correr un mayor riesgo de desarrollar problemas hepáticos nuevos o de empeoramiento de los mismos durante el tratamiento con COMPLERA. Los problemas hepáticos también pueden aparecer en personas sin antecedentes de enfermedad hepática. Es posible que su médico necesite realizarle análisis para comprobar sus enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento con COMPLERA.

- Pueden presentarse **problemas óseos** en algunas personas que toman COMPLERA. Los problemas óseos incluyen dolor óseo y ablandamiento o adelgazamiento de los huesos (lo que podría causar fracturas). Es posible que su médico necesite realizarle pruebas adicionales para verificar el estado de los huesos.
- Cuando comienza a tomar medicamentos contra el VIH, pueden producirse **cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria)**. Es posible que su sistema inmunitario se fortalezca y comience a combatir infecciones que han permanecido ocultas en el cuerpo durante mucho tiempo. Informe de inmediato a su médico si comienza a tener síntomas nuevos después de comenzar a tomar el medicamento contra el VIH-1.

Los efectos secundarios más frecuentes de la rilpivirina, uno de los medicamentos presentes en COMPLERA, incluyen:

- depresión
- dificultad para dormir
- dolor de cabeza

Los efectos secundarios más frecuentes de la emtricitabina y del tenofovir disoproxil fumarato, dos de los medicamentos presentes en COMPLERA, incluyen:


- diarrea
- náuseas cansancio
- dolor de cabeza
- mareos
- depresión
- dificultad para dormir
- sueños anormales
- erupción cutánea

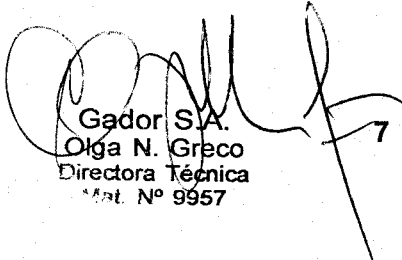
Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le provoque molestias o que no desaparezca.

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

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

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

  
GADOR S.A.  
Apoderado  
N.º 873713

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

9025



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

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

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

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

### **Conservación de COMPLERA**

COMPLERA debe conservarse en envase bien cerrado hasta 25°C (eventualmente entre 25°C y 30°C).

Conserve COMPLERA en su envase original y mantenga el envase bien cerrado.

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

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

### **Información general sobre el uso seguro y eficaz de COMPLERA:**

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

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


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

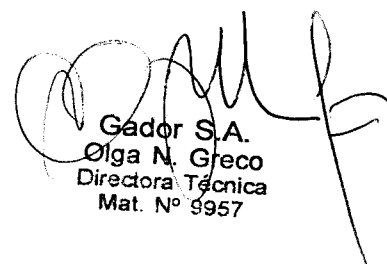
**Ingredientes inactivos:** almidón pregelatinizado, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio, povidona, polisorbato 20. El recubrimiento pelicular de los comprimidos (Opadry II púrpura 33G100000) contiene polietilenglicol, hipromelosa, lactosa monohidrato,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

COMPLERA es una marca comercial de Gilead Sciences, Inc., o de sus compañías relacionadas.

© Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR-MAY17-US-APR17

  
GADOR S.A.  
Apostado  
D.N.I. 13.633.713

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



8025



Elaborado en Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canadá para Gilead Sciences Inc.  
Foster City, EE.UU.

Representado, Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.


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

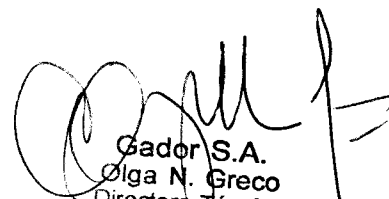
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°57.834

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_/\_\_

  
GADOR S.A.  
Gustavo H. Osti  
Apoderado  
C.N.I. 13.653.712

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

2