



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

DISPOSICIÓN N° 6283

BUENOS AIRES, 10 OCT 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005989-13-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los



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

DISPOSICIÓN N° **6283**

Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

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

Que por expediente N° 1-0047-0000-0007449-13-5 la firma GILEAD SCIENCES INC (EE.UU), representada por GADOR S.A. presento el Plan de Gestión de Riesgo, requerido por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos



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

DISPOSICIÓN N° 6283

legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial STRIBILD y nombre/s genérico/s ELVITEGRAVIR - COBICISTAT - EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., GILEAD SCIENCES INC (EE.UU), representada por GADOR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma



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

DISPOSICIÓN N° 6283

parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente y presentar el Plan de Gestión de Riesgo, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma GILEAD SCIENCES INC (EE.UU), representada por GADOR S.A., deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 8º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el

MH
K



DISPOSICIÓN N° **6283**

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


artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-005989-13-8

DISPOSICIÓN N°: **6283**

M
d


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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **6283**

Nombre comercial: STRIBILD

Nombre/s genérico/s: ELVITEGRAVIR - COBICISTAT - EMTRICITABINA -
TENOFVIR DISOPROXIL FUMARATO.

País de origen de elaboración: CANADA.

País de procedencia: CANADA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto
150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PATHEON INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 2100 SYNTEX, MISSISSAUGA,
ONTARIO, L5N7K9, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: DARWIN Nº 429,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Handwritten signature and initials



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

6283

Nombre Comercial: STRIBILD.

Clasificación ATC: J05AR09.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO COMO UN REGIMEN COMPLETO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VIH-1 EN ADULTOS QUE NUNCA SE TRATARON CON ANTIRRETROVIRALES.

Concentración/es: 200 MG de EMTRICITABINA, 300 MG de TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, 150 MG de ELVITEGRAVIR, 150 MG de COBICISTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EMTRICITABINA 200 MG, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 MG, ELVITEGRAVIR 150 MG, COBICISTAT 150 MG.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 11.5 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 21.5 MG, CROSCARMELOSA SODICA 81.75 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 267.1 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 7.5 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 10.9 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 11.25 MG, OPADRY II VERDE 85F91215 40.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO BLANCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON TAPA Y GEL DESECANTE.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.



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

Forma de conservación: MANTENER EL ENVASE BIEN CERRADO, EN UN LUGAR SECO A 25° C, EVENTUALMENTE; DESDE 15° C HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **6 2 8 3**

M

g


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




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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 6283


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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-005989-13-8

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº ~~6283~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por GADOR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: STRIBILD

Nombre/s genérico/s: ELVITEGRAVIR - COBICISTAT - EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO.

País de origen de elaboración: CANADA.

País de procedencia: CANADA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PATHEON INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 2100 SYNTEX, MISSISSAUGA, ONTARIO, L5N7K9, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: DARWIN Nº 429,

PH



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

CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: STRIBILD.

Clasificación ATC: J05AR09.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO COMO UN REGIMEN COMPLETO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VIH-1 EN ADULTOS QUE NUNCA SE TRATARON CON ANTIRRETROVIRALES.

Concentración/es: 200 MG de EMTRICITABINA, 300 MG de TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, 150 MG de ELVITEGRAVIR, 150 MG de COBICISTAT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EMTRICITABINA 200 MG, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 MG, ELVITEGRAVIR 150 MG, COBICISTAT 150 MG.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 11.5 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 21.5 MG, CROSCARMELOSA SODICA 81.75 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 267.1 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 7.5 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 10.9 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 11.25 MG, OPADRY II VERDE 85F91215 40.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO BLANCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD

M H



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

CON TAPA Y GEL DESECANTE.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: MANTENER EL ENVASE BIEN CERRADO, EN UN LUGAR SECO A 25° C, EVENTUALMENTE; DESDE 15° C HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a GILEAD SCIENCES INC (EE.UU), representada por GADOR S.A. el Certificado N° **57274**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 10 OCT 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **6283**

M


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

6283



PROYECTO DE RÓTULO Y ETIQUETA

Stribild

Elvitegravir 150 mg, Cobicistat 150 mg,
Emtricitabina 200 mg, Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg.
Comprimidos recubiertos

Industria Canadiense

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto de STRIBILD[®] contiene:

Elvitegravir	150 mg,
Cobicistat	150 mg
Emtricitabina	200 mg
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg
Excipientes: Hidroxipropilcelulosa, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II verde 85F91215	c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

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

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

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

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

Representado, Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Contenido: 30 Comprimidos recubiertos.

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.088

GADOR S.A.
Olga N. Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



Stribild
Elvitegravir 150 mg, Cobicistat 150 mg,
Emtricitabina 200 mg, Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg.
Comprimidos recubiertos

Industria Canadiense

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto de **STRIBILD** contiene:

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

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

1 ACCIÓN TERAPÉUTICA

STRIBILD es una combinación de dosis fija de los medicamentos antivirales elvitegravir reforzado con el potenciador farmacocinético cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

CÓDIGO ATC J05AR09

2 INDICACIONES

STRIBILD está indicado como un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos que nunca se trataron con antirretrovirales.

3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

3.1 DESCRIPCIÓN

STRIBILD es un comprimido de combinación de dosis fija que contiene elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF. Elvitegravir es un inhibidor de transferencia de cadenas de integrasa del VIH-1. Cobicistat es un inhibidor basado en un mecanismo de enzimas de citocromo P450 (CYP) de la familia CYP3A. Tenofovir DF se convierte *in vivo* a tenofovir, un fosfonato nucleósido acíclico (nucleótido) análogo de 5' adenosinmonofosfato. Emtricitabina es un análogo nucleósido sintético de citidina.

Los comprimidos de STRIBILD son para administración oral. Cada comprimido contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir DF (equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir). Los comprimidos incluyen los siguientes ingredientes inactivos: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

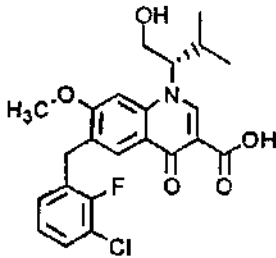
6283



Los comprimidos están recubiertos con una película de material de revestimiento que contiene laca de aluminio carmín índigo (FD&C Azul N° 2), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

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

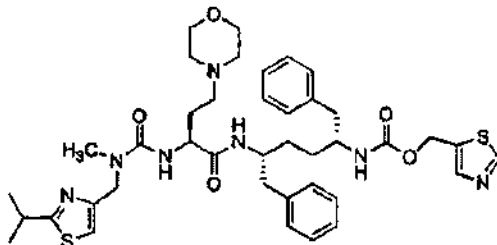
Tiene una fórmula molecular de $C_{23}H_{23}ClFNO_5$ y un peso molecular de 447,9. Posee la siguiente fórmula estructural:



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

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

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

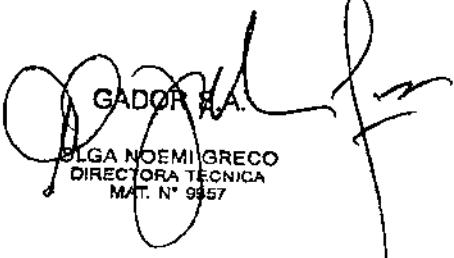


Cobicistat es absorbido en el dióxido de silicio. Cobicistat sobre el dióxido de silicio es un sólido blanco a amarillo pálido con una solubilidad de 0,1 mg por mL en agua a 20 °C.

Emtricitabina: El nombre químico de emtricitabina es 5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. Emtricitabina es el enantiómero (-) de un tioranálogo de citidina, que difiere de los otros análogos de la citidina en que tiene un flúor en la posición 5.

GADOR S.A.

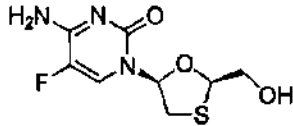
 ADELMO F. ABENIÁCAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



Tiene una fórmula molecular de $C_8H_{10}FN_3O_3S$ y un peso molecular de 247,25.

Posee la siguiente fórmula estructural:

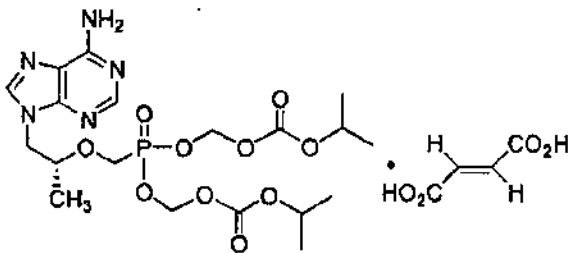


Emtricitabina es un polvo cristalino de blanco a blanco crema con una solubilidad de aproximadamente 112 mg por mL en agua a 25 °C.

Tenofovir disoproxil fumarato: Tenofovir DF es una sal de ácido fumárico del éster bis-isopropoxycarboniloximetilo de tenofovir. El nombre químico de tenofovir DF es fumarato

de 9-[(R)-2-[[bis[[[(isopropoxycarbonil)oxi]-metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1).

Tiene una fórmula molecular de $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$ y un peso molecular de 635,51. Posee la siguiente fórmula estructural:



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

3.2 ACCIÓN FARMACOLÓGICA – FARMACOLOGÍA CLÍNICA

3.2.1 Mecanismo de acción

STRIBILD es una combinación de dosis fija de medicamentos antivirales elvitegravir reforzado con el potenciador farmacocinético cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF [Consulte *Microbiología* (3.2.4)].

3.2.2 Farmacodinamia

Efectos en el electrocardiograma

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

Se evaluó el efecto de dosis múltiples de elvitegravir 125 y 250 mg (coadministrado con 100 mg de ritonavir) en el intervalo QTc en un estudio completo del QT aleatorizado, de grupos paralelos, con controles activo (moxifloxacina 400 mg) y placebo en 126 sujetos sanos. En un estudio con demostrada capacidad para detectar pequeños efectos, el límite superior del intervalo de confianza de 95% de un lado para el mayor QTc corregido al inicio del tratamiento basado en el método de Fridericia (QTcF) y ajustado al placebo, estuvo por debajo de 10 ms, el umbral de

GADOR S.A.

Abeniagar
ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

inquietud regulatoria. Se espera que la dosis de 250 mg de elvitegravir (con 100 mg de ritonavir) cubra el escenario clínico de alta exposición.

Se evaluó el efecto de una sola dosis de cobicistat de 250 mg y de 400 mg en el intervalo QTc en un estudio completo del QT aleatorizado, con controles activo (moxifloxacina 400 mg) y placebo, cruzado de 4 periodos, en 48 sujetos sanos. En un estudio con demostrada capacidad para detectar pequeños efectos, el límite superior del intervalo de confianza de 95% de un lado para el mayor QTc, corregido al inicio del tratamiento basado en el método de corrección individual (QTc) y ajustado al placebo estuvo por debajo de 10 ms, el umbral de inquietud regulatoria. Se espera que la dosis de cobicistat 400 mg cubra el escenario clínico de alta exposición. Se notó la prolongación del intervalo PR en sujetos que recibieron cobicistat en el mismo estudio. La diferencia media máxima (95% del límite superior de confianza) en el PR en relación al placebo, luego de la corrección al inicio del tratamiento fue 9,5 (12,1) ms para una dosis de 250 mg y 20,2 (22,8) para una dosis de cobicistat de 400 mg. Como la dosis de cobicistat de 150 mg utilizada en el comprimido de combinación de dosis fija de STRIBILD es menor que la dosis más baja estudiada en estudio completo del QT, es poco probable que el tratamiento con STRIBILD resulte en una prolongación del PR clínicamente relevante.



3.2.3 Farmacocinética

Farmacocinética en adultos

Absorción y biodisponibilidad

STRIBILD: Después de la administración oral de STRIBILD con alimentos en sujetos infectados con VIH-1, se observaron concentraciones pico plasmáticas 4 horas después de la dosis para elvitegravir, 3 horas después de la dosis para cobicistat, 3 horas después de la dosis para emtricitabina, y 2 horas para tenofovir siguiendo una rápida conversión de tenofovir DF (consulte Tabla 1 para obtener parámetros farmacocinéticos adicionales).

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.084.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



Tabla 1 Parámetros farmacocinéticos de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, y exposición a tenofovir seguido a la administración oral de STRIBILD en sujetos infectados con VIH

Parámetro Media \pm SD [rango: mín:máx]	Elvitegravir ^a	Cobicistat ^b	Emtricitabina ^b	Tenofovir ^b
C _{máx} (microgramos por mL)	1,7 \pm 0,4 [0,4:3,7]	1,1 \pm 0,4 [0,1:2,1]	1,9 \pm 0,5 [0,6:3,6]	0,45 \pm 0,2 [0,2:1,2]
AUC _{tau} (microgramos·hora por mL)	23,0 \pm 7,5 [4,4:69,8]	8,3 \pm 3,8 [0,5:18,3]	12,7 \pm 4,5 [5,2:34,1]	4,4 \pm 2,2 [2,1:18,2]
C _{mínima} (microgramos por mL)	0,45 \pm 0,26 [0,05:2,34]	0,05 \pm 0,13 [0,01:0,92]	0,14 \pm 0,25 [0,04:1,94]	0,10 \pm 0,08 [0,04:0,58]

SD = Desviación Estándar

a. A partir del análisis farmacocinético de población, N=419.

b. A partir del análisis farmacocinético intensivo, N=61-62, excepto cobicistat C_{mínima} N=53.

Efecto del alimento en la absorción oral

Según las condiciones de ayuno, la administración de una sola dosis de STRIBILD con una comida liviana (~373 kcal, 20% grasa) aumentó la exposición sistémica media de elvitegravir y tenofovir en 34% y 24%, respectivamente. Las alteraciones en las exposiciones sistémicas medias de cobicistat y emtricitabina no fueron clínicamente significativas.

Según las condiciones de ayuno, la administración de una sola dosis de STRIBILD con una comida alta en grasa (~800 kcal, 50% grasa) aumentó la exposición sistémica media de elvitegravir y tenofovir en 87% y 23%, respectivamente. Las alteraciones en las exposiciones sistémicas medias de cobicistat y emtricitabina no fueron clínicamente significativas.

STRIBILD se debe tomar con alimentos.

Distribución

Elvitegravir: Elvitegravir está en un 98-99% unido a las proteínas de plasma humanas y la unión es independiente de la concentración del fármaco en el rango de 1 ng por mL a 1,6 microgramos por mL. La relación media sangre a plasma fue 0,73.

Cobicistat: Cobicistat está en un 97-98% unido a las proteínas del plasma humanas y la relación media sangre a plasma fue aproximadamente 0,5.

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9557

Emtricitabina: La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas del plasma humanas es menor al 4% y es independiente de la concentración del fármaco en el rango de 0,02–200 microgramos por mL.



Tenofovir disoproxil fumarato: La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas del plasma humanas es menor al 0,7% y es independiente de la concentración del fármaco en el rango de 0,01–25 microgramos por mL.

Metabolismo

Elvitegravir: La mayor parte del metabolismo de elvitegravir está mediado por las enzimas CYP3A. Elvitegravir también experimenta glucuronidación por medio de enzimas UGT1A1/3.

Cobicistat: Cobicistat es metabolizado por CYP3A y en menor proporción por enzimas CYP2D6 y no experimenta glucuronidación.

Emtricitabina y tenofovir no son significativamente metabolizados.

Eliminación

Elvitegravir: La mediana de la vida media plasmática terminal de elvitegravir seguido a la administración de STRIBILD es de aproximadamente 12,9 horas. Luego de la administración de una sola dosis de [¹⁴C] elvitegravir (coadministrada con 100 mg de ritonavir); 94,8 % y 6,7 % de la dosis administrada fue excretada en las heces y la orina, respectivamente.

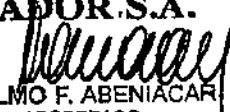
Cobicistat: La mediana de la vida media plasmática terminal de cobicistat seguido a la administración de STRIBILD es de aproximadamente 3,5 horas. Con la administración de una sola dosis de [¹⁴C] cobicistat luego de múltiple dosificación de cobicistat durante seis días, 86,2 % y 8,2 % de la dosis administrada fue excretado en heces y orina, respectivamente.

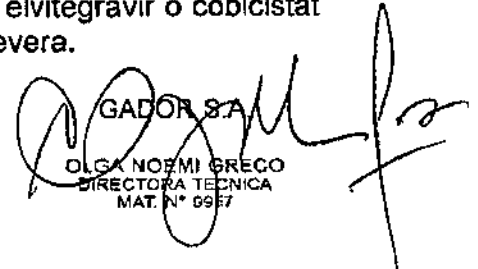
Emtricitabina y tenofovir se excretan principalmente en la orina por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

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

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIÁCAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 6967



Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir se altera en sujetos con aclaramiento estimado de creatinina por debajo de 50 mL por minuto o con enfermedad renal en etapa terminal que requiere diálisis [Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.3) y Uso en Poblaciones Específicas (7.4.5)].

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

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

Coinfección de Virus de Hepatitis B y/o Hepatitis C

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

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

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

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniaca
ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957



Etnia

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

Cobicistat: Se recolectaron insuficientes datos de farmacocinética en los estudios clínicos para determinar el efecto de la etnia en la farmacocinética de cobicistat.

Emtricitabina: No se identificaron diferencias farmacocinéticas atribuibles a la etnia después de la administración de EMTRIVA®.

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

Sexo

No se observaron diferencias clínicas relevantes en la farmacocinética entre hombres y mujeres para elvitegravir reforzado con cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF. Se recolectaron insuficientes datos de farmacocinética en los estudios clínicos para determinar el efecto del sexo en la farmacocinética de cobicistat.

Pacientes Pediátricos

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

Pacientes Geriátricos

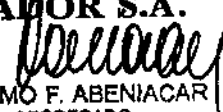
No se ha evaluado completamente la farmacocinética de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir en pacientes geriátricos (65 años y mayores) [*Consulte Uso en Poblaciones Específicas (7.4.4)*].

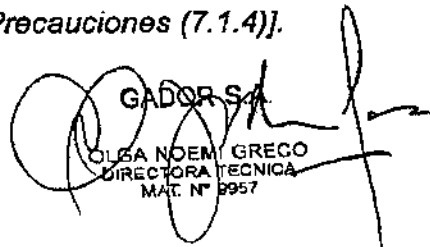
Evaluación de interacciones de fármacos

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

Se realizaron estudios sobre la interacción fármaco-fármaco, descritos en las Tablas 2 y 3, con STRIBILD, elvitegravir (coadministrado con cobicistat o ritonavir), o cobicistat administrado solo.

Como STRIBILD está indicado para uso como régimen completo para tratar la infección por VIH-1 y no se debería administrar con otros medicamentos antirretrovirales, no se provee información sobre las interacciones fármaco-fármaco con otros agentes antirretrovirales [*Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.4)*].

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

 OLSA NOEMÍ GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



La Tabla 2 muestra los efectos de fármacos coadministrados sobre la exposición de elvitegravir. La Tabla 3 muestra los efectos de elvitegravir o cobicistat sobre la exposición de fármacos coadministrados. Para obtener información con respecto a las recomendaciones clínicas, consulte *Interacciones de Fármacos* (7.2).

Tabla 2 Interacciones de fármacos: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para elvitegravir en presencia de fármacos coadministrados^a

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de elvitegravir (mg)	Dosis potenciadora de cobicistat o ritonavir (mg)	N	Relación media de la farmacocinética de los parámetros de elvitegravir (90% CI); Sin efecto = 1,00		
					C _{máx}	AUC	C _{mín}
Antiácidos	dosis única de 20 mL administrada 4 horas antes de elvitegravir	dosis única de 50	Ritonavir dosis única de 100	8	0,95 (0,84, 1,07)	0,96 (0,88, 1,04)	1,04 (0,93, 1,17)
	dosis única de 20 mL administrada 4 horas después de elvitegravir			10	0,98 (0,88, 1,10)	0,98 (0,91, 1,06)	1,00 (0,90, 1,11)
	dosis única de 20 mL administrada 2 horas antes de elvitegravir			11	0,82 (0,74, 0,91)	0,85 (0,79, 0,91)	0,90 (0,82, 0,99)
	dosis única de 20 mL administrada 2 horas después de elvitegravir			10	0,79 (0,71, 0,88)	0,80 (0,75, 0,86)	0,80 (0,73, 0,89)
Famotidina	40 una vez al día administrada 12 horas después de elvitegravir	150 una vez al día	Cobicistat 150 una vez al día	10	1,02 (0,89, 1,17)	1,03 (0,95, 1,13)	1,18 (1,05, 1,32)
	40 una vez al día administrada simultáneamente con elvitegravir			16	1,00 (0,92, 1,10)	1,03 (0,98, 1,08)	1,07 (0,98, 1,17)
Ketoconazol	200 dos veces al día	150 una vez al día	Ritonavir 100 una vez al día	18	1,17 (1,04, 1,33)	1,48 (1,36, 1,62)	1,67 (1,48, 1,88)
Omeprazol	40 una vez al día administrada 2 horas antes de elvitegravir	50 una vez al día	Ritonavir 100 una vez al día	9	0,93 (0,83, 1,04)	0,99 (0,91, 1,07)	0,94 (0,85, 1,04)
	20 una vez al día	150 una vez	Cobicistat	11	1,16	1,10	1,13

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957




Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de elvitegravir (mg)	Dosis potenciadora de cobicistat o ritonavir (mg)	N	Relación media de la farmacocinética de los parámetros de elvitegravir (90% CI); Sin efecto = 1,00		
					$C_{m\acute{a}x}$	AUC	$C_{m\acute{i}n}$
	administrada 2 horas antes de elvitegravir	al día	150 una vez al día	11	(1,04, 1,30)	(1,02, 1,19)	(0,96, 1,34)
	20 una vez al día administrada 12 horas después de elvitegravir				1,03 (0,92, 1,15)	1,05 (0,93, 1,18)	1,10 (0,92, 1,32)
Rifabutina	150 una vez día por medio	150 una vez al día	Cobicistat 150 una vez al día	12	0,91 (0,84, 0,99)	0,79 (0,74, 0,85)	0,33 (0,27, 0,40)
Rosuvastatina	dosis única de 10	150 una vez al día	Cobicistat 150 una vez al día	10	0,94 (0,83, 1,07)	1,02 (0,91, 1,14)	0,98 (0,83, 1,16)

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

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.054.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

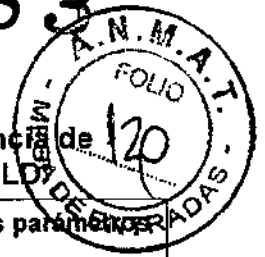


Tabla 3 Interacciones de fármacos: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para fármacos coadministrados en presencia de elvitegravir, elvitegravir más cobicistat, cobicistat, o STRIBILD.

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de elvitegravir ^b (mg)	Dosis potenciadora de cobicistat o ritonavir (mg)	N	Relación media de los parámetros de farmacocinética de fármacos coadministrados ^c (90% CI); Sin efecto = 1,00		
					C _{máx}	AUC	C _{mín}
Desipramina	dosis única de 50	N/A	Cobicistat 150 una vez al día	8	1,24 (1,08, 1,44)	1,65 (1,36, 2,02)	NC
Digoxina	dosis única de 0,5	N/A	Cobicistat 150 una vez al día	22	1,41 (1,29, 1,55)	1,08 (1,00, 1,17)	NC
Norgestimato/ etinilestradiol	0,180/0,215/ 0,250 norgestimato una vez al día	150 una vez al día ^d	Cobicistat 150 una vez al día ^d	13	2,08 (2,00, 2,17)	2,26 (2,15, 2,37)	2,67 (2,43, 2,92)
	0,025 etinilestradiol una vez al día				0,94 (0,86, 1,04)	0,75 (0,69, 0,81)	0,56 (0,52, 0,61)
Rifabutina	150 una vez día por medio	150 una vez al día	Cobicistat 150 una vez al día	12	1,09 (0,98, 1,20) ^e	0,92 (0,83, 1,03) ^e	0,94 (0,85, 1,04) ^e
25-O-desacetil- rifabutina				12	4,84 (4,09, 5,74) ^e	6,25 (5,08, 7,69) ^e	4,94 (4,04, 6,04) ^e
Rosuvastatina	dosis única de 10	dosis única de 150	Cobicistat dosis única de 150	10	1,89 (1,48, 2,42)	1,38 (1,14, 1,67)	NC

- a. Todos los estudios de interacción fueron realizados con voluntarios sanos.
 b. N/A = No Aplicable
 c. NC = No Calculado
 d. Estudio realizado con STRIBILD.
 e. Comparación basada en rifabutina 300 mg una vez al día.

3.2.4 Microbiología

Mecanismo de Acción

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

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniácar
 ADELMO F. ABENIÁCAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
 GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



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

Emtricitabina: Emtricitabina, un análogo nucleósido sintético de citidina, es fosforilado por las enzimas celulares para formar emtricitabina 5'-trifosfato. La emtricitabina 5'-trifosfato inhibe la actividad de la transcriptasa reversa (TR) del VIH-1 por competencia con el sustrato natural desoxicitidina 5'-trifosfato y se incorpora en el ADN viral naciente, con la consecuente terminación de la cadena. Emtricitabina 5'-trifosfato es un inhibidor débil de polimerasas del ADN de mamíferos α , β , ϵ , y polimerasa del ADN mitocondrial γ .

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

Actividad antiviral en cultivo celular

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

Elvitegravir: La actividad antiviral de elvitegravir contra las cepas clínicas y de laboratorio de VIH-1 fue evaluada en líneas celulares linfoblastoide T, células monocito/macrofágicas y linfocitos sanguíneos periféricos principales. El 50% de concentraciones efectivas (EC_{50}) varió de 0,02 a 1,7 nM. Elvitegravir mostró actividad antiviral en cultivo celular contra clados A, B, C, D, E, F, G y O de VIH-1 (valores de EC_{50} que oscilaron entre 0,1 a 1,3 nM) y actividad contra VIH-2 (valor de EC_{50} 0,53 nM). La actividad antiviral de elvitegravir con fármacos antirretrovirales en estudios de combinación de dos fármacos no fue antagonista cuando se combinaba con el ITCI raltegravir, INNTR (efavirenz, etravirina, o nevirapina), inhibidores nucleós(t)idos de la transcriptasa reversa (INTR) (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, o zidovudina), IP (amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, o tipranavir), el inhibidor de la fusión enfuvirtida o el antagonista del co-receptor CCR5 maravicoc. El elvitegravir no mostró inhibición de la replicación del VHB o VHC en cultivo celular.

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 6957



Cobicistat: Cobicistat no tiene actividad antiviral detectable en cultivo celular contra cepas de VIH-1, VHB o VHC y no antagoniza la actividad antiviral de elvitegravir, emtricitabina, o tenofovir.

Emtricitabina: La actividad antiviral de emtricitabina contra las cepas clínicas y de laboratorio de VIH-1 fue evaluada en líneas celulares linfoblastoide T, líneas de células MAGI-CCR5 y células mononucleares sanguíneas periféricas principales. Los valores de EC_{50} para emtricitabina estuvieron en el rango de 0,0013–0,64 micromolar. Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivo celular contra clados A, B, C, D, E, F y G de VIH-1 (valores de EC_{50} que oscilaron entre 0,007-0,075 micromolar) y mostró actividad específica de cepa contra VIH-2 (valores de EC_{50} entre 0,007-1,5 micromolar). No se observaron efectos antagonistas en estudios de combinación de dos fármacos de emtricitabina con INTR (abacavir, lamivudina, estavudina, tenofovir, o zidovudina), INNTR (delavirdina, efavirenz, nevirapina, o rilpivirina), IP (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, o saquinavir), o ITCI (elvitegravir).


Tenofovir disoproxil fumarato: La actividad antiviral de tenofovir contra las cepas clínicas y de laboratorio del VIH-1 fue evaluada en líneas celulares linfoblastoides T, células principales monocito/macrofágicas y linfocitos sanguíneos periféricos. Los valores de EC_{50} para tenofovir estuvieron en el rango de 0,04–8,5 micromolar. Tenofovir mostró actividad antiviral en cultivo celular contra clados A, B, C, D, E, F, G y O de VIH-1 (valores de EC_{50} que oscilaron entre 0,5-2,2 micromolar) y mostró actividad específica de cepa contra VIH-2 (valores entre EC_{50} de 1,6-5,5 micromolar). No se observaron efectos antagonistas en estudios de combinación de dos fármacos de tenofovir con INTR (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, o zidovudina), INNTR (delavirdina, efavirenz, nevirapina, o rilpivirina), PI (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, o saquinavir), o ITCI elvitegravir.

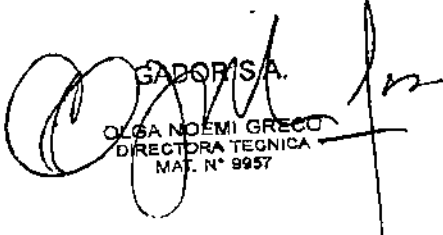
Resistencia

En Cultivo Celular:

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

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

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



En sujetos infectados con VIH-1 sin tratamiento previo:

Las muestras de virus de sujetos con fracaso en el tratamiento con STRIBILD en los Estudios 102 y 103 que tenían viremia con ARN de VIH-1 mayor a 400 copias por mL en fallo virológico, en la semana 48 o en el momento de la interrupción temprana del fármaco del estudio, fueron evaluadas para la resistencia a STRIBILD (datos genotípicos y fenotípicos disponibles para 23 sujetos [3%, 23/669]). El desarrollo de una o más sustituciones principales asociadas con resistencia a elvitegravir, emtricitabina, y/o tenofovir fue observado en el 57% (13/23) de los sujetos con viremia con datos genotípicos evaluables. Las sustituciones más comunes que emergieron fueron M184V/I (N=12) en la TR de VIH-1 y las sustituciones asociadas a la resistencia a elvitegravir T66I (N=2), E92Q (N=8), Q148R (N=3), y N155H (N=3) en la integrasa; K65R en la TR también fue detectada (N=4). En cepas con sustituciones principales de resistencia a elvitegravir, las sustituciones adicionales en integrasa asociadas con resistencia a elvitegravir fueron H51Y, L68I/V, G140C, S153A, E157Q, V165I, y H183P. Las cepas con falla que expresan sustituciones principales asociadas a resistencia a elvitegravir (N=11) tenían disminuciones medianas en susceptibilidad al elvitegravir de 44 veces (rango: 6- a mayor de 198 veces) y 33 veces (rango: 4- a mayor de 122 veces) comparado con la referencia de tipo salvaje de VIH-1 y para las correspondientes cepas al inicio del tratamiento, respectivamente. La mayoría de los sujetos (N=10) que desarrollaron sustituciones de integrasa asociadas con la resistencia a elvitegravir también desarrolló sustituciones de la TR M184I/V, confiriendo susceptibilidad reducida tanto a elvitegravir como a emtricitabina. En análisis fenotípicos, el 50% (11/22) de los sujetos con viremia con datos evaluables tenía cepas de VIH-1 con susceptibilidad reducida a elvitegravir, el 57% (12/21) tenía susceptibilidad reducida a emtricitabina, y el 10% (2/21) había reducido la susceptibilidad a tenofovir.

Resistencia cruzada

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

Elvitegravir: Se ha observado resistencia cruzada entre los ITCI. Los virus resistentes a elvitegravir mostraron grados variables de resistencia cruzada en cultivos celulares para raltegravir dependiendo del tipo y número de sustituciones en la integrasa de VIH-1. Entre las cuatro sustituciones principales asociadas a la resistencia a elvitegravir detectadas en las cepas con fracaso virológico al tratamiento con STRIBILD, E92Q, Q148R, y N155H individualmente confirieron susceptibilidad reducida tanto a elvitegravir (mayor a 32 veces) y raltegravir (mayor a 5 veces) al ser introducido en el virus de tipo salvaje mediante mutagénesis de sitio dirigida. La sustitución T66I confirió susceptibilidad reducida mayor a 14 veces para elvitegravir pero menor a 3 veces para raltegravir. Entre las tres sustituciones principales asociadas con la resistencia a raltegravir (Y143H/R, Q148H/K/R, y N155H), todas menos una (Y143H) confirieron reducciones significativas en la susceptibilidad a elvitegravir (mayor a 5 veces).

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniácar
ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



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

Tenofovir disoproxil fumarato: Se ha observado resistencia cruzada entre los INTR. La sustitución K65R en la TR del VIH-1 seleccionada por tenofovir también es seleccionada en algunos pacientes infectados con VIH-1 tratados con abacavir o didanosina. Las cepas de VIH-1 con sustitución K65R también mostraron susceptibilidad reducida para emtricitabina y lamivudina. Por ello, la resistencia cruzada entre estos INTR puede producirse en pacientes cuyos virus albergan la sustitución K65R. Las cepas de VIH-1 de pacientes (N=20) cuyo VIH-1 expresó una media de 3 sustituciones de aminoácidos de TR asociadas con zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, o K219Q/E/N) mostraron una disminución de 3,1 veces en la susceptibilidad para tenofovir. Los sujetos cuyo virus expresó una sustitución L74V en la TR sin sustituciones asociadas a resistencia a zidovudina (N=8) habían reducido la respuesta para VIREAD® (tenofovir DF). Se dispone de datos limitados para pacientes cuyos virus expresaron sustitución Y115F (N=3), sustitución Q151M (N=2), o inserción T69 (N=4) en la TR del VIH-1, quienes tuvieron, todos ellos, una respuesta reducida en los estudios clínicos

4 DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de STRIBILD es un comprimido tomado oralmente una vez al día con la comida [*Consulte Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)*].

Insuficiencia renal: STRIBILD no se debe iniciar en pacientes con aclaramiento estimado de creatinina por debajo de 70 mL por minuto. Como STRIBILD es un comprimido de combinación de dosis fija, STRIBILD debe interrumpirse si el aclaramiento estimado de creatinina declina por debajo de 50 mL por min durante el tratamiento con STRIBILD, ya que no se puede alcanzar el ajuste de intervalo de dosis requerido para emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) [*Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.3), Reacciones Adversas (9.1), Uso en Población Específica (7.4.5), Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3), y Estudios Clínicos (813)*].

Insuficiencia Hepática: No se requiere ajuste de dosis de STRIBILD en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderada (Clase B de Child-Pugh). No se dispone de datos farmacocinéticos o de seguridad con respecto al uso de STRIBILD en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh). Por ello, no se recomienda STRIBILD para utilizar con pacientes que padecen insuficiencia hepática grave [*Consulte Uso en Población Específica (7.4.6) y Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)*].

5 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN

STRIBILD está disponible en comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 6957

300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF, equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil).



6 CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada la coadministración de STRIBILD con fármacos que son altamente dependientes de CYP3A para aclaramiento y para los que las concentraciones elevadas en plasma están asociadas con eventos serios y/o potencialmente mortales. Estos fármacos y otros contraindicados (que pueden llevar a la eficiencia reducida de STRIBILD y posible resistencia) están enumerados en la Tabla 4 [Consulte *Interacciones de Medicamentos (7.2.4)*, *Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)*].

Tabla 4 Fármacos que están contraindicados con STRIBILD

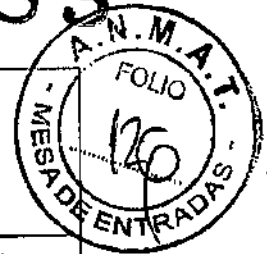
Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con STRIBILD	Comentario clínico
Antagonista adrenoreceptor Alfa-1	Alfuzosina	Potencial para aumento de concentraciones de alfuzosina, que pueden causar hipotensión.
Antimicobacterianos	Rifampicina	Rifampicina es un inductor potente del metabolismo de CYP450. STRIBILD no debe utilizarse en combinación con rifampicina, ya que puede causar disminución significativa en la concentración en plasma de elvitegravir y cobicistat. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico para STRIBILD.
Derivados del ergot	Dihidroergotamina Ergotamina Metilergonovina	Potencial para eventos serios y/o potencialmente mortales como toxicidad aguda por ergot caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Agente de movilidad GI	Cisaprida	Potencial para eventos serios y/o potencialmente mortales como arritmias cardíacas.
Productos herbales	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Los pacientes que toman STRIBILD no deben usar productos que contienen hierba de San Juan porque la coadministración puede causar concentraciones reducidas en plasma de elvitegravir y cobicistat. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.
Inhibidores de la reductasa HMG CoA	Lovastatina Simvastatina	Potencial para reacciones serias como miopatía, incluyendo rabdomiólisis.
Neurolépticos	Pimozida	Potencial para eventos serios y/o potencialmente mortales como arritmias cardíacas.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que están contraindicados con STRIBILD	Comentario clínico
Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5)	Sildenafil ^a cuando se dosifica como REVATIO [®] para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	No se ha establecido una dosificación segura y efectiva en combinación con STRIBILD para sildenafil (REVATIO [®]) cuando se usa para el tratamiento de hipertensión pulmonar. Existe un aumento en el potencial para eventos adversos asociados con sildenafil (que incluyen alteraciones visuales, hipotensión, priapismo y síncope).
Sedantes/somníferos	Triazolam Midazolam administrado oralmente ^b	Triazolam y midazolam administrado oralmente son extensamente metabolizados por CYP3A4. La coadministración de triazolam o midazolam administrado oralmente con STRIBILD puede causar grandes aumentos en la concentración de estas benzodiazepinas. Existe potencial para eventos serios y/o mortales como la sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria.

a. Consulte Interacciones de fármacos (7), Tabla 5 para sildenafil cuando se dosifica como VIAGRA[®] para la disfunción eréctil.

b. Consulte Interacciones con fármacos (7), Tabla 5 para midazolam administrado en forma parenteral.

7 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1 GENERALES

7.1.1 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, un componente de STRIBILD, en combinación con otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se registraron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a los nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución cuando se administran análogos de los nucleósidos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos de enfermedades hepáticas. Sin embargo, también se han informado casos en pacientes que no tenían factores de riesgo conocidos. Se debe suspender el tratamiento con STRIBILD 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).

7.1.2 Pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB

Se recomienda que todos los pacientes con VIH-1 se realicen la prueba para detectar la presencia del virus de la hepatitis B crónica (VHB) antes de iniciar la terapia antirretroviral. STRIBILD no está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el VHB y no se ha establecido la seguridad y la eficiencia de STRIBILD en pacientes coinfectados con VHB y VIH-1. Se han informado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B en pacientes que están coinfectados con VHB y VIH-1 y han interrumpido emtricitabina o tenofovir DF, dos de los componentes de STRIBILD. En algunos pacientes infectados con VHB y tratados con emtricitabina (EMTRIVA[®]), las exacerbaciones de la hepatitis B se asociaron con

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniácar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 6937



descompensación e insuficiencia hepática. Debe realizarse un estricto control clínico y de laboratorio de los pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB durante al menos varios meses después de la interrupción del tratamiento con los comprimidos de STRIBILD. Si fuese adecuado, puede estar justificado el inicio de una terapia de tratamiento contra la hepatitis B.

7.1.3 Nueva aparición o empeoramiento de insuficiencia renal

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

En estudios clínicos de STRIBILD durante 48 semanas (N=701), 8 (1,1%) sujetos del grupo de STRIBILD y 1 (0,1%) sujeto en los grupos comparadores interrumpieron el fármaco en estudio debido a eventos adversos renales. Cuatro (0,6%) de los sujetos que recibieron STRIBILD presentaron datos de laboratorio consistentes con disfunción tubular renal proximal que llevaron a la interrupción de STRIBILD comparado con ninguno de los grupos comparadores. Dos de estos cuatro sujetos tenían insuficiencia renal (es decir: aclaramiento estimado de creatinina menor a 70 mL por min) al inicio del tratamiento. Los datos de laboratorio en estos 4 sujetos con evidencia de tubulopatía proximal mejoraron pero no se resolvieron completamente al interrumpir STRIBILD, en todos los sujetos. No se requirió tratamiento renal de reemplazo para estos sujetos.

Se debe documentar el aclaramiento estimado de creatinina, glucosa en orina y proteínas en orina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. STRIBILD no se debe indicar en pacientes con aclaramiento estimado de creatinina debajo de 70 mL por min.

Se debe realizar monitorización de rutina de aclaramiento estimado de creatinina, glucosa en orina y proteínas en orina durante el tratamiento con STRIBILD en todos los pacientes. Además, se debe medir el fósforo sérico en pacientes con riesgo de insuficiencia renal.

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

Se debe evitar STRIBILD con el uso reciente o simultáneo de un agente nefrotóxico.

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

GADOR, S.A.

Adelmo F. Abeniácar
ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Oloa Noemi Greco
GADOR S.A.
OLOA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957



7.1.4 Uso de otros productos antirretrovirales

STRIBILD está indicado para el uso como un régimen completo para el tratamiento de la infección de VIH-1 y no se debe coadministrar con otros productos antirretrovirales.

STRIBILD no se debe coadministrar con productos que contienen algunos de los mismos componentes activos, emtricitabina o tenofovir DF, o con productos que contienen lamivudina. STRIBILD no se debe administrar con dipívoxilo de adefovir.

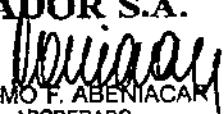
7.1.5 Disminuciones en la densidad mineral ósea

En estudios clínicos anteriores, tenofovir DF ha sido asociado con disminuciones en la densidad mineral ósea (DMO) y aumentos en marcadores bioquímicos de metabolismo óseo (fosfatasa alcalina sérica específica del hueso, osteocalcina sérica, C telopéptido sérico y N telopéptido urinario) lo que sugiere mayor recambio óseo. Los niveles séricos de hormona paratiroidea y los niveles de vitamina D 1,25 también fueron mayores en los sujetos que recibieron VIREAD® (tenofovir DF). Se desconocen los efectos de cambios asociados a tenofovir DF en la DMO sobre el riesgo de futuras fracturas. Para obtener información adicional, consulte la información para prescribir VIREAD®.

Se han informado casos de osteomalacia (asociados con tubulopatía renal proximal y que podrían contribuir a fracturas) en relación con el uso de tenofovir DF [Consulte *Reacciones Adversas (9.2)*].

En el Estudio103, se evaluó la DMO por medio de DEXA en un subconjunto no aleatorio de 120 sujetos. Los porcentajes de disminución promedio en la DMO a partir del inicio del tratamiento hasta la semana 48 en el grupo de STRIBILD (N = 54) se compararon con el grupo de atazanavir + ritonavir +TRUVADA® (tenofovir DF/emtricitabina) (N = 66) en la columna lumbar (-2,6% contra -3,3%, respectivamente) y en la cadera (-3,1% contra -3,9%, respectivamente). En Estudios 102 y 103, se produjeron fracturas de hueso en 9 sujetos (1,3%) en el grupo de STRIBILD, 6 sujetos (1,7%) en el grupo de ATRIPLA® (tenofovir DF/emtricitabina/efavirenz), y 6 sujetos (1,7%) en el grupo de atazanavir + ritonavir + TRUVADA®. Estos hallazgos fueron consistentes con datos de un estudio anterior de 144 semanas en sujetos sin tratamiento previo que recibieron tenofovir DF + lamivudina + efavirenz.

Se debe considerar la evaluación de la DMO en los pacientes infectados con VIH-1 que tienen antecedentes de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, dichos suplementos pueden ser beneficiosos en todos los pacientes. Si se sospechan anomalías óseas, se debe realizar la consulta adecuada.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIÁCAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



7.1.6 Redistribución de grasas

Se observó redistribución o acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical ("joroba de búfalo"), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, agrandamiento de los senos y aspecto "cushingoide" en pacientes que recibieron terapia antirretroviral. Actualmente se desconocen el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se ha establecido una relación causal.

7.1.7 Síndrome de reconstitución inmune

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

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

7.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Consulte también *Contraindicaciones (6)* y *Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)*.

STRIBILD es un régimen completo para el tratamiento de la infección de VIH-1; por ello, STRIBILD no se debe administrar con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección de VIH-1. No se proporciona la información completa con respecto a las interacciones fármaco-fármaco con otros medicamentos antirretrovirales.

STRIBILD no se debe usar junto con inhibidores de proteasa (IP) o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) debido a las interacciones potenciales fármaco-fármaco incluyendo la farmacocinética alterada y/o subóptima de cobicistat, elvitegravir, y/o productos antirretrovirales coadministrados. STRIBILD no debe ser administrado concurrentemente con productos que contengan ritonavir o regímenes que contengan ritonavir debido a los efectos similares de cobicistat y ritonavir sobre CYP3A.

7.2.1 Posibilidad de STRIBILD de afectar a otros fármacos

GADOR S.A.

Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



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

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

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

Se espera que los fármacos que inducen la actividad de CYP3A aumenten el aclaramiento de elvitegravir y cobicistat, produciendo una disminución de la concentración en plasma de cobicistat y elvitegravir, que puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de STRIBILD y el desarrollo de resistencia (consulte la Tabla 5).

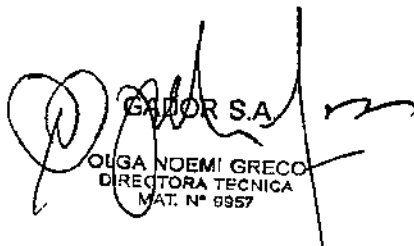
La coadministración de STRIBILD con otros fármacos que inhiben CYP3A puede disminuir el aclaramiento y aumentar la concentración en plasma de cobicistat (consulte la Tabla 5).

7.2.3 Fármacos que afectan la función renal

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

GADOR, S.A.

 ADELMO F. ABENIAGAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



7.2.4 Interacciones establecidas y otras interacciones potencialmente significativas

La Tabla 5 provee una lista de interacciones farmacológicas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Las interacciones de los fármacos descriptos se basan en estudios realizados con STRIBILD, componentes de STRIBILD (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF) como agentes individuales y/o en combinación, o están previstas como interacciones de fármacos que pueden producirse con STRIBILD [por magnitud de interacción, consulte *Acción Farmacológica - Farmacología Clínica (3.2.3)*]. La tabla incluye interacciones potencialmente significativas sin ser una enumeración exhaustiva.

Tabla 5 Interacciones farmacológicas^a establecidas y otras interacciones potencialmente significativas: Se puede recomendar alteración en dosis o régimen en base a estudios de interacción de fármacos o interacción prevista

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la Concentración ^b	Comentario clínico
Agentes reductores de ácidos: Antiácidos* (por ejemplo: hidróxido de magnesio y aluminio)	↓ elvitegravir	Las concentraciones en plasma de elvitegravir son menores cuando se administra STRIBILD simultáneamente con antiácidos. Se recomienda esperar al menos 2 horas entre la administración de STRIBILD y antiácidos.
Inhibidores de bomba de protones Antagonistas de los receptores	↔ elvitegravir	No se necesita ajuste de dosis cuando STRIBILD está combinado con antagonistas de receptores H ₂ o inhibidores de bomba de protones.
Antiarrítmicos: por ejemplo: amiodarona bepridil digoxina* disopiramida flecainida lidocaína sistémica mexiletina propafenona quinidina	↑ antiarrítmicos ↑ digoxina	Las concentraciones de estos fármacos antiarrítmicos podrían aumentar cuando se coadministran con STRIBILD. Se recomienda precaución y monitorización de la concentración terapéutica, si fuera accesible, para antiarrítmicos cuando se coadministran con STRIBILD.
Antibacterianos: claritromicina telitromicina	↑ claritromicina ↑ telitromicina ↑ cobicistat	Las concentraciones de claritromicina y/o cobicistat podrían verse alteradas cuando la claritromicina se coadministra con STRIBILD. <u>Pacientes con CLcr mayor de o igual a 60 mL/min:</u> No se requiere ajuste de dosis de claritromicina. <u>Pacientes con CLcr entre 50 mL/min y 60 mL/min:</u> La dosis de claritromicina debe reducirse en un 50%. Las concentraciones de telitromicina y/o cobicistat podrían incrementarse cuando la telitromicina se

GADOR S.A.
[Firma]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.084.086

GADOR S.A.
[Firma]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957



		coadministra con STRIBILD.
Anticoagulantes: warfarina	Efecto desconocido sobre warfarina	Las concentraciones de warfarina podrían verse afectadas con la coadministración de STRIBILD. Se recomienda monitorear la Razón Internacional Normalizada (RIN) si se coadministrará con STRIBILD.
Antiepilépticos: carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoína clonazepam etosuximida	↑ carbamazepina ↓ elvitegravir ↓ cobicistat ↑ clonazepam ↑ etosuximida	La coadministración de carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína con STRIBILD podría disminuir significativamente las concentraciones en plasma de cobicistat y elvitegravir, lo que podría ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia. Se deben considerar otros antiepilépticos alternativos. Las concentraciones de clonazepam y etosuximida podrían aumentar cuando se coadministran con STRIBILD. Se recomienda el monitoreo clínico con la coadministración con STRIBILD.
Antidepresivos: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) por ejemplo: paroxitina Antidepresivos Tricíclicos (TCA) por ejemplo: amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, bupropión trazodona	↑ SSRI ↑ TCA ↑ trazodona	Las concentraciones de estos agentes antidepresivos podrían aumentar cuando se coadministran con STRIBILD. Se recomienda el cuidadoso ajuste de dosis del antidepresivo y monitorear la respuesta al mismo.
Antimicóticos: itraconazol ketoconazol* voriconazol	↑ elvitegravir ↑ cobicistat ↑ itraconazol ↑ ketoconazol ↑ voriconazol	Las concentraciones de ketoconazol, itraconazol y voriconazol pueden aumentar con la coadministración con STRIBILD. Cuando se administra con STRIBILD, la dosis diaria máxima de ketoconazol o itraconazol no debe exceder los 200 mg. Se recomienda realizar una evaluación de relación beneficio/riesgo para justificar el uso de voriconazol con STRIBILD.
Antigotosos: colchicina	↑ colchicina	STRIBILD no debe coadministrarse con colchicina en pacientes con insuficiencia hepática o renal. <u>Tratamiento de ataques de gota: coadministración de colchicina en pacientes medicados con STRIBILD:</u> 0,6 mg (1 comprimido) x 1 dosis, seguido de 0,3 mg (medio comprimido) 1 hora después. El tratamiento no debe repetirse antes de los 3 días. <u>Profilaxis de ataques de gota: coadministración de colchicina en pacientes medicados con STRIBILD:</u> Si el régimen original incluía 0,6 mg dos veces al día, debe ajustarse a 0,3 mg una vez al día. Si el régimen

GADOR S.A.

Abeniácar
ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094 086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9057



		original incluía 0,6 mg una vez al día, debe ajustarse a 0,3 mg día por medio. <u>Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar: coadministración de colchicina en pacientes medicados con STRIBILD:</u> Dosis diaria máxima de 0,6 mg (puede administrarse dos veces al día, 0,3 mg por vez).
Antimicobacterianos: rifabulina* rifapentina	↓ elvitegravir ↓ cobicistat	La coadministración de rifabulina y rifapentina con STRIBILD podría disminuir significativamente las concentraciones en plasma de cobicistat y elvitegravir, lo que podría ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia. No se recomienda la coadministración de STRIBILD con rifabulina o rifapentina.
Betabloqueantes: por ejemplo: metoprolol timolol	↑ betabloqueantes	Las concentraciones de betabloqueantes podrían aumentar cuando se coadministran con STRIBILD*. Se recomienda la monitorización clínica y podría ser necesaria una disminución de la dosis de betabloqueante cuando se coadministran estos agentes con STRIBILD.
Antagonistas de los canales de calcio: por ejemplo: amlodipina diltiazem felodipina nicardipina nifedipina verapamil	↑ antagonistas de los canales de calcio	Las concentraciones de antagonistas de los canales de calcio podrían aumentar cuando se coadministran con STRIBILD. Se requiere precaución y se recomienda monitorización clínica si se coadministrarán con STRIBILD.
Corticoesteroides: Sistémico: dexametasona	↓ elvitegravir ↓ cobicistat	La dexametasona sistémica, un inductor del CYP3A, podría disminuir significativamente las concentraciones en plasma de cobicistat y elvitegravir, lo que podría ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.
Corticoesteroides: Inhalado/Nasal: fluticasona	↑ fluticasona	El uso concomitante de fluticasona inhalado o nasal y STRIBILD puede incrementar concentraciones en plasma de fluticasona, resultando en reducción de concentraciones de cortisol sérico. Se deben considerar corticoesteroides alternativos, particularmente para uso prolongado.
Antagonistas de los receptores de la endotelina: bosentán	↑ bosentán	<u>Coadministración de bosentán en pacientes medicados con STRIBILD:</u> En pacientes que han estado medicados con STRIBILD durante al menos 10 días, comience con bosentán 62,5 mg una vez al día o día por medio teniendo en cuenta la tolerancia personal. <u>Coadministración de STRIBILD en pacientes medicados con bosentán:</u> Interrumpa el uso de bosentán al menos 36 horas antes de iniciar el de STRIBILD. Después de al menos 10 días de iniciado el STRIBILD, reanude con bosentán 62,5 mg una vez al día o día por medio teniendo en cuenta la tolerancia individual.

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 0957



Inhibidores de la reductasa HMG CoA: atorvastatina	↑ atorvastatina	Inicie con la dosis más baja de atorvastatina y dosifique cuidadosamente mientras se monitorea por seguridad.
Anticonceptivos hormonales: norgestimato/ etinilestradiol*	↑ norgestimato ↓ etinilestradiol	<p>Los efectos del aumento en la concentración de norgestimato -componente progestágeno- no se conocen en su totalidad y pueden incluir aumento del riesgo de resistencia a la insulina, dislipidemia, acné y trombosis venosa. Se deben considerar los riesgos y beneficios potenciales asociados con la coadministración de norgestimato/etinilestradiol con STRIBILD, particularmente en mujeres que tienen factores de riesgos para estos eventos.</p> <p>No se ha estudiado la coadministración de STRIBILD con otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo: parche anticonceptivo, anillo vaginal anticonceptivo o anticonceptivos inyectables) o anticonceptivos orales que contienen progesterona que no sea norgestimato; por ello, se pueden considerar métodos alternativos (no hormonales) de anticoncepción.</p>
Inmunosupresores: por ejemplo: ciclosporina sirolimus tacrolimus	↑ inmunosupresores	Las concentraciones de estos agentes inmunosupresores podrían aumentar cuando se coadministran con STRIBILD. Se recomienda la monitorización terapéutica de agentes inmunosupresores cuando se coadministran con STRIBILD.
Agonista beta inhalado: salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda la coadministración de salmeterol y STRIBILD. La coadministración de salmeterol con STRIBILD puede ocasionar aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo prolongación de QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Neurolepticos: por ejemplo: perfenazina risperidona tiotiazina	↑ neurolepticos	Se puede necesitar una disminución de dosis del neuroleptico cuando se coadministra con STRIBILD.
Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5): sildenafil tadalafil vardenafil	↑ inhibidores de la PDE5	<p>La coadministración con STRIBILD puede ocasionar un aumento en los eventos adversos asociados con el inhibidor PDE-5, incluyendo hipotensión, síncope, trastorno visual y priapismo.</p> <p><u>Uso de inhibidores PDE-5 para hipertensión arterial pulmonar (HAP):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • El uso de sildenafil está contraindicado cuando se usa para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP). • Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para el uso de tadalafil con STRIBILD: <p><i>Coadministración de tadalafil en pacientes</i></p>

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.066

GADOR S.A.
OLGA NOEM GREGO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



		<p><i>medicados con STRIBILD:</i></p> <p>En pacientes medicados con STRIBILD durante al menos 1 semana, inicie con el tadalafil de 20 mg una vez al día. Aumente la dosis del tadalafil a 40 mg una vez al día teniendo en cuenta la tolerancia individual.</p> <p><i>Coadministración de STRIBILD en pacientes medicados con tadalafil:</i></p> <p>Evite el uso de tadalafil durante el comienzo de STRIBILD. Detenga el tadalafil al menos 24 horas antes de iniciar STRIBILD. Luego de al menos una semana después de iniciar STRIBILD, reanude el tadalafil de 20 mg una vez al día. Aumente la dosis del tadalafil a 40 mg una vez al día teniendo en cuenta la tolerancia individual.</p> <p><u>Uso de inhibidores PDE-5 para disfunción eréctil:</u></p> <p>Se puede usar sildenafil en una sola dosis que no exceda 25 mg en 48 horas, vardenafil en una sola dosis que no exceda 2,5 mg en 72 horas, o tadalafil en una sola dosis que no exceda 10 mg en 72 horas con aumento de monitoreo de eventos adversos asociados con el inhibidor PDE-5.</p>
<p>Sedantes/somníferos: Benzodiazepinas: por ejemplo: Midazolam administrado en forma parenteral clorazepato diazepam estazolam flurazepam buspirona zolpidem</p>	<p>↑ sedantes/ somníferos</p>	<p>El uso concomitante de midazolam parenteral con STRIBILD puede aumentar las concentraciones en plasma de midazolam. La coadministración se debe hacer en un entorno que garantice la monitorización clínica continua y el manejo médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar la reducción de la dosis para midazolam, especialmente si se administra más de una sola dosis de midazolam. Está contraindicada la coadministración de midazolam oral con STRIBILD.</p> <p>Con otros sedantes/somníferos, podría ser necesaria una disminución de la dosis y se recomienda la monitorización clínica.</p>

* Indica que se realizó una prueba de Interacción fármaco-fármaco.

- a. Esta tabla no es una enumeración exhaustiva.
b. ↑ = Aumento, ↓ = Disminución, ↔ = Sin efecto

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniaca
ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I. 4.084.086

[Signature]
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857



7.2.5 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con STRIBILD

Basado en estudios de interacción de fármacos con los componentes de STRIBILD no se han observado ni se esperan interacciones de fármacos clínicamente significativas cuando STRIBILD está combinado con los siguientes fármacos: entecavir, famciclovir y ribavirina.

7.3 Carcinogénesis, Mutagénesis, trastornos de la Fertilidad

Elvitegravir: Se realizaron estudios de carcinogénesis a largo plazo de elvitegravir en ratones (104 semanas) y en ratas por hasta 88 semanas (machos) y 90 semanas (hembras). No se encontraron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en ratones a dosis de hasta 2000 mg por kg por día solo o en combinación con 25 mg por kg por día de ritonavir a exposiciones de 3 y 14 veces, respectivamente, la exposición sistémica humana a la dosis diaria recomendada de 150 mg. No se encontraron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en ratas a dosis de hasta 2000 mg por kg por día a exposiciones de 12 a 27 veces, respectivamente en macho y hembra, la exposición sistémica humana.

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

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

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

Cobicistat: La evaluación de los estudios carcinogénicos de cobicistat está en curso.

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

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

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

GADOR S.A.

Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



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

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

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

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


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

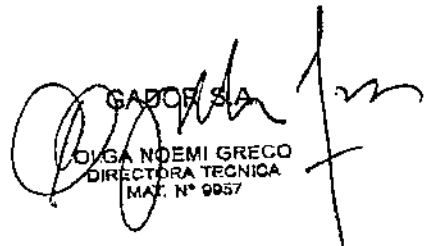
No hubo efectos en la fertilidad, la capacidad de apareamiento ni el desarrollo embrionario temprano cuando se administró tenofovir DF a ratas macho en una dosis equivalente a 10 veces la dosis para seres humanos según comparaciones del área de superficie corporal durante 28 días antes del apareamiento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

7.4 USO EN POBLACIÓN ESPECÍFICA

7.4.1 Embarazo

Embarazo de Categoría B

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACA
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.088

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en seres humanos, se debe usar STRIBILD durante el embarazo sólo si el beneficio previsto justifica el riesgo potencial hacia el feto.

Registro Antirretroviral de Embarazo: Para monitorizar los resultados fetales en la mujer embarazada expuesta a STRIBILD, se ha establecido un Registro Antirretroviral de Embarazo. Se promueve el registro de pacientes por parte de los médicos en www.apregistry.com, o la comunicación de los médicos al +54 9 11 3337 3658 ó a farmacovigilancia@gador.com.ar.

Datos animales

Elvitegravir: Los estudios en animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad o un efecto en la función reproductiva. En las crías de ratas y conejas tratadas con elvitegravir durante el embarazo, no se encontraron efectos toxicológicamente significativos en los criterios de valoración del desarrollo. Las exposiciones (AUC) a Niveles de No Observación de Efectos Adversos (NOAEL) embriofetales en ratas y conejos fueron respectivamente 23 y 0,2 veces más altos que la exposición en humanos a la dosis diaria recomendada de 150 mg.

Cobicistat: Los estudios en animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad o un efecto en la función reproductiva. En las crías de ratas y conejas tratadas con cobicistat durante el embarazo, no se encontraron efectos toxicológicamente significativos en los criterios de valoración del desarrollo. Las exposiciones (AUC) a NOAEL embriofetales de ratas y conejos fueron respectivamente 1,8 y 4,3 veces más altas que la exposición en humanos a la dosis diaria recomendada de 150 mg.

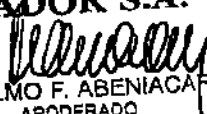
Emtricitabina: No aumentó la incidencia de variaciones y malformaciones fetales en estudios de toxicidad embriofetal realizados con emtricitabina en ratones con exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces superiores y en conejos con exposiciones aproximadamente 120 veces superiores a las exposiciones en seres humanos en las dosis diarias recomendadas.

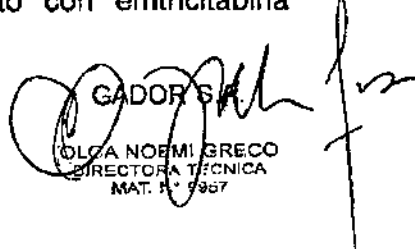
Tenofovir disoproxil fumarato: Se llevaron a cabo estudios sobre la reproducción en ratas y conejos en dosis de hasta 14 y 19 veces la dosis utilizada en seres humanos basadas en comparaciones del área de superficie corporal, y no revelaron ningún signo de fertilidad disminuida o daño al feto causado por el tenofovir.

7.4.2 Madres que amamantan

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

En humanos, las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas con VIH-1 han demostrado que la emtricitabina se excreta en la leche humana. Los bebés lactantes cuyas madres están recibiendo tratamiento con emtricitabina

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.066

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N.º 9987

pueden correr riesgo de desarrollar resistencia viral a dicho medicamento. Se desconocen otros riesgos asociados con la emtricitabina en bebés amamantados por madres que reciben este tratamiento.

Las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas con VIH demostraron que el tenofovir se excreta en la leche humana. Se desconocen los riesgos asociados con el tenofovir, incluido el riesgo de resistencia viral al tenofovir, en bebés amamantados por madres tratadas con tenofovir DF.

Debido al potencial de transmisión del VIH y de reacciones adversas graves en los bebés lactantes, **se debe indicar a las madres que no amamenten si están recibiendo STRIBILD.**



7.4.3 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de STRIBILD en pacientes pediátricos menores a 18 años de edad [*Consulte Acción Farmacológica – Farmacología Clínica (3.2.3)*].

7.4.4 Uso geriátrico

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

7.4.5 Insuficiencia renal

STRIBILD no se debe iniciar con pacientes con aclaramiento estimado de creatinina por debajo de 70 mL por minuto. Como STRIBILD es un comprimido de combinación de dosis fija, STRIBILD debe interrumpirse si el aclaramiento estimado de creatinina declina por debajo de 50 mL por minuto durante el tratamiento con STRIBILD, ya que no se puede alcanzar el ajuste de intervalo de dosis requerido para emtricitabina y tenofovir DF [*Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.3), Reacciones Adversas (9.1), Acción Farmacológica – Farmacología Clínica (3.2.3), y Estudios Clínicos (8)*].

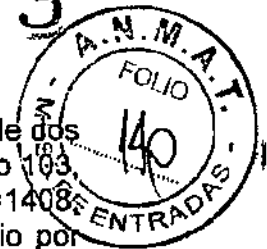
7.4.6 Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis de STRIBILD en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderada (Clase B de Child-Pugh). No se dispone de datos farmacocinéticos o de seguridad con respecto al uso de STRIBILD en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh). Por ello, no se recomienda STRIBILD para uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. [*Consulte Dosificación y Administración (4) y Acción Farmacológica – Farmacología Clínica (3.2.3)*].

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I. 4.094.081

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
M.T. N° 9957



8 ESTUDIOS CLÍNICOS

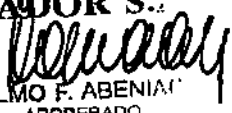
La eficacia de STRIBILD se basa en los análisis de los datos de 48 semanas de dos estudios aleatorizados, a doble ciego, con control activo, Estudio 102 y Estudio 103, en sujetos infectados con VIH-1 que no habían recibido tratamiento previo (N=1408 aleatorizados y dosificados) con aclaramiento estimado de creatinina al inicio por encima de 70 mL por minuto.

En el Estudio 102, los sujetos fueron aleatorizados en una relación 1:1 para recibir ya sea STRIBILD (N=348) una vez al día o ATRIPLA® (efavirenz 600 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir DF 300 mg; N=352) una vez al día. La edad media era 38 años (rango 18-67), 89% era hombre, 63% era blanco, 28% era negro y 2% era asiático. El 24% de los sujetos se identificó como hispano/latino. El nivel promedio de ARN de VIH-1 plasmático era 4,8 log₁₀ copias por mL (rango 2,6-6,5). El recuento inicial medio de células CD4+ fue de 386 células por mm³ (rango 3-1348) y el 13% tuvo recuentos de células CD4+ menores a 200 células por mm³. El 33% de los sujetos tenía cargas virales iniciales mayores a 100.000 copias por mL.

En el Estudio 103, los sujetos fueron aleatorizados en una relación 1:1 para recibir ya sea STRIBILD (N=353) una vez al día o atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg (ATV+RTV) + TRUVADA® (emtricitabina 200 mg/tenofovir DF 300 mg) (N=355) una vez al día. La edad media era 38 años (rango 19-72), 90% era hombre, 74% era blanco, 17% era negro y 5% era asiático. El 16% de los sujetos se identificó como hispano/latino. El nivel promedio de ARN de VIH-1 plasmático inicial era 4,8 log₁₀ copias por mL (rango 1,7-6,6). El recuento inicial medio de células CD4+ fue de 370 células por mm³ (rango 5-1132) y el 13% tuvo recuentos de células CD4+ menores a 200 células por mm³. El 41% de los sujetos tenía cargas virales iniciales mayores a 100.000 copias por mL.

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

Los resultados del tratamiento del Estudio 102 y el Estudio 103 durante 48 semanas se muestran en la Tabla 6.

GADOR S.

 ADELMO F. ABENIAT
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.096

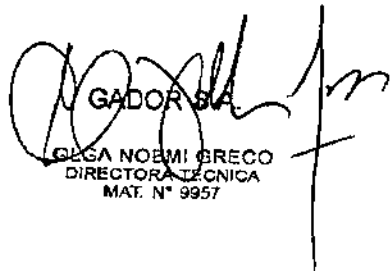
GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

Tabla 6 Resultado virológico del tratamiento aleatorizado del Estudio 102 y el Estudio 103 a las 48 semanas^a

	Estudio 102		Estudio 103	
	STRIBILD (N=348)	ATRIPLA [®] (N=352)	STRIBILD (N=353)	ATV + RTV + TRUVADA [®] (N=355)
Éxito virológico				
ARN de VIH-1 < 50 copias/ml	88%	84%	90%	87%
Diferencia del tratamiento	3,6% (95% CI = -1,6%; 8,8%)		3,0% (95% CI = -1,9%; 7,8%)	
Fracaso virológico^b	7%	7%	5%	5%
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48				
Fármaco del estudio interrumpido debido a Evento Adverso o Muerte ^c	3%	5%	3%	5%
Interrupción del fármaco del estudio por otros motivos y último ARN de VIH-1 disponible < 50 copias/mL ^d	2%	3%	2%	3%
Datos faltantes durante la ventana pero continúa con el fármaco del estudio	0%	< 1%	0%	< 1%

- La ventana de la Semana 48 está entre los Días 309 y 378 (inclusive).
- Incluye los sujetos que presentaban ≥ 50 copias/mL en la ventana de la Semana 48, los sujetos que suspendieron tempranamente debido a una falta o pérdida de eficacia, los sujetos que abandonaron a causa de razones distintas de un evento adverso, muerte o falta o pérdida de eficacia y que en el momento en que abandonaron el estudio tenían una carga viral ≥ 50 copias/mL.
- Incluye pacientes que interrumpieron debido a un evento adverso o muerte en cualquier punto del Día 1 hasta la ventana de tiempo si esto resultó en ningún dato virológico sobre el tratamiento durante la ventana especificada.
- Incluye sujetos que se retiraron por motivos diferentes a un evento adverso, muerte o falta o pérdida de eficacia; por ejemplo: retiro del consentimiento, no cumplimiento del seguimiento, etc.

En el Estudio 102, el aumento medio desde el inicio en el recuento de células CD4+ a la Semana 48 era de 230 células por mm³ en sujetos tratados con STRIBILD y de 193 células por mm³ en sujetos tratados con ATRIPLA[®]. En el Estudio 103, el aumento medio desde el inicio en el recuento de células CD4+ a la semana 48 era de 202 células por mm³ en sujetos tratados con STRIBILD y 201 células por mm³ en sujetos tratados con atazanavir + ritonavir + TRUVADA[®].

9 REACCIONES ADVERSAS

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

- Acidosis láctica/Severa hepatomegalia con esteatosis [Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.1)].
- Severas exacerbaciones agudas de hepatitis B [Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.2)].

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACK
 APODERADO
 D.N.I. 4.084.08F

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



- Nuevo inicio o empeoramiento de insuficiencia renal [Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.3)].
- Disminuciones en la Densidad Mineral Ósea [Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.5)].
- Síndrome de Reconstitución Inmune [Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.7)].

9.1 Reacciones Adversas a partir de la Experiencia en Estudios Clínicos

Como los estudios clínicos se realizaron en condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

La evaluación de seguridad de STRIBILD se basó en datos agrupados de 1408 sujetos en dos estudios clínicos comparativos, Estudio 102 y Estudio 103, en sujetos adultos infectados con VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo. Un total de 701 sujetos recibieron STRIBILD, una dosis diaria durante al menos 48 semanas.

La proporción de los sujetos que interrumpieron el tratamiento con STRIBILD, ATRIPLA® (efavirenz 600 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir DF 300 mg) o atazanavir + ritonavir + TRUVADA® (emtricitabina 200 mg/tenofovir DF 300 mg) debido a eventos adversos, sin tener en cuenta la gravedad, fue del 3,7%, 5,1% y 5,1%, respectivamente. La Tabla 7 muestra la frecuencia de reacciones adversas al fármaco mayor o igual al 5%.

Tabla 7 Reacciones adversas a fármacos emergentes del tratamiento^a (todos los grados) informado en ≥ 5% de sujetos en cualquier grupo de tratamiento en los estudios 102 y 103 (Análisis de 48 semanas)

	STRIBILD N=701	ATRIPLA® N=352	Atazanavir + ritonavir + TRUVADA® N=355
TRASTORNOS OCULARES Ictericia ocular	< 1%	0%	13%
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES Diarrea	12%	11%	16%
Flatulencia	2%	< 1%	7%
Náuseas	16%	9%	13%
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN Fatiga	5%	7%	6%
TRASTORNOS HEPATOBILIARES			

GADOR.S.A.
[Signature]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR.S.A.
[Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 6957



	STRIBILD N=701	ATRIPLA® N=352	Atazanavir ritonavir TRUVADA® N=355
Ictericia	0%	< 1%	8%
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO			
Somnolencia	1%	7%	1%
Dolor de cabeza	7%	4%	6%
Mareos	3%	20%	4%
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS			
Insomnio	3%	8%	1%
Sueños anormales	9%	26%	3%
TRASTORNOS DE PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO			
Erupción ^b	3%	15%	6%

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

Consulte *Advertencias y Precauciones (7.1.3)*, para conocer el análisis de eventos adversos renales a partir de la experiencia en estudios clínicos con STRIBILD.

Emtricitabina y Tenofovir disoproxil fumarato: Además de las reacciones adversas a los fármacos observadas con STRIBILD, las siguientes reacciones adversas a fármacos se produjeron en al menos un 5% de los sujetos ya tratados y en aquellos nunca antes tratados que recibieron emtricitabina o tenofovir DF con otros agentes antirretrovirales en otros estudios clínicos: depresión, dolor abdominal, dispepsia, vómitos, fiebre, dolor, nasofaringitis, neumonía, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, dolor de espalda, mialgia, parestesia, neuropatía periférica (incluyendo neuritis periférica y neuropatía), ansiedad, tos incrementada y rinitis.

Se ha informado decoloración de la piel con mayor frecuencia entre los sujetos tratados con emtricitabina; se manifestó por medio de hiperpigmentación en las palmas de las manos y/o plantas de los pies y fue generalmente leve y asintomática. Se desconocen el mecanismo y la significancia clínica.

Anomalías de laboratorio: La Tabla 8 presenta la frecuencia de anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento (Grados 3-4) que se produjeron en al menos el 2% de los sujetos que recibieron STRIBILD en los Estudios 102 y 103.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 4957



Tabla 8 Anomalías de Laboratorio (Grados 3-4) Informadas en $\geq 2\%$ de Sujetos que recibieron STRIBILD en los Estudios 102 y 103 (Análisis de 48 semanas)

	STRIBILD	ATRIPLA®	Atazanavir + ritonavir + TRUVADA®
Anomalia de Parámetros de Laboratorio	N=701	N=352	N=355
GOT (> 5,0 x LSN)	2%	3%	4%
Amilasa ^a (> 2,0 x LSN)	2%	2%	4%
Creatina quinasa ($\geq 10,0$ x LSN)	5%	11%	7%
Recuento de hematíes en orina (Hematuria) (> 75 hematíes/campo de gran aumento)	3%	1%	2%

a. La prueba de la lipasa también se realizó para los sujetos con amilasa sérica > 1,5 x del límite superior normal. La frecuencia de aumento de lipasa (Grados 3-4) que se produjo con STRIBILD (N=58), ATRIPLA® (N=33), y atazanavir + ritonavir + TRUVADA® (N=33) fue 12%, 15%, y 21%, respectivamente.
LSN: Límite superior normal

El 39 % de los sujetos que recibieron STRIBILD, el 29% de los sujetos que recibieron ATRIPLA® y el 24% de los sujetos que recibieron atazanavir + ritonavir + TRUVADA® presentaron proteinuria (todos los grados).

Se ha demostrado que el componente cobiscistat de STRIBILD incrementó la creatinina sérica y disminuyó el aclaramiento de creatinina estimado debido a la inhibición de secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal. En los Estudios 102 y 103, se produjeron aumentos en la creatinina sérica y disminuciones en el aclaramiento de creatinina estimado al iniciar el tratamiento con STRIBILD, que más adelante se estabilizaron. El cambio medio \pm DS en la creatinina sérica luego de las 48 semanas de tratamiento fue de 0,14 mg por dL \pm 0,13 mg por dL para STRIBILD; 0,01 mg por dL \pm 0,12 mg por dL para ATRIPLA®, y 0,09 mg por dL \pm 0,13 mg por dL para atazanavir + ritonavir + TRUVADA®. El cambio medio \pm DS en el índice de filtración glomerular estimado (eGFR) por el método Cockcroft-Gault después de 48 semanas de tratamiento fue $-13,9 \pm 14,9$ mL por minuto para STRIBILD, $-1,6 \pm 16,5$ mL por minuto para ATRIPLA®, y $-9,3 \pm 15,8$ mL por minuto para atazanavir + ritonavir + TRUVADA®. El 7% de los sujetos que recibieron STRIBILD, el 1% de los sujetos que recibieron ATRIPLA® y el 4% de los sujetos que recibieron atazanavir + ritonavir + TRUVADA® presentaron elevación en la creatinina sérica (todos los grados).

Emtricitabina o Tenofovir disoproxil fumarato: Además de las anomalías de laboratorio observadas con STRIBILD, se han informado las siguientes anomalías de laboratorio en sujetos tratados con emtricitabina o tenofovir DF con otros agentes antirretrovirales en otros estudios clínicos: Anomalías de laboratorio de Grados 3 o 4 de GPT (hombres: mayor de 215 U/L; mujeres: mayor de 170 U/L), fosfatasa alcalina (mayor a 550 U/L), bilirrubina (mayor a 2,5 x LSN), glucosa sérica (menor de 40 o mayor de 250 mg por dL), glucosuria (mayor de o igual a 3+), neutrófilos

GADOR S. de C.V.

ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I. 4.094 086

GADOR S. de C.V.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

(menos de 750 por mm³), colesterol en ayunas (mayor de 240 mg/dL), y triglicéridos en ayunas (mayor de 750 mg/dL).

Lípidos séricos: En los estudios clínicos de STRIBILD, un porcentaje similar de sujetos que recibieron STRIBILD, ATRIPLA® y atazanavir + ritonavir + TRUVADA tomaban hipolipemiantes al inicio del tratamiento (11%, 11% y 12%, respectivamente). En la semana 48, mientras recibían fármacos del estudio, se inició un tratamiento con hipolipemiantes en un 4% adicional de sujetos a los que se administraba STRIBILD, comparado con el 5% de los sujetos que se trataban con ATRIPLA® y el 7% de los que tomaban atazanavir + ritonavir + TRUVADA®. Durante las primeras 48 semanas de la exposición al fármaco del estudio, 1% o menos de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento experimentó elevaciones de Grados 3 o 4 en el colesterol en ayunas (mayor de 300 mg/dL) o triglicéridos en ayunas (mayor de 750 mg/dL).

Los cambios con respecto al valor inicial en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9 Valores de lípidos y cambio de la media a partir del valor inicial, informado en sujetos que recibieron STRIBILD o Comparador en los Estudios 102 y 103

	STRIBILD N=701		ATRIPLA® N=352		Atazanavir + ritonavir + TRUVADA® N=355	
	Valor al inicio del tratamiento	Semana 48	Valor al inicio del tratamiento	Semana 48	Valor al inicio del tratamiento	Semana 48
	mg/dL	Cambio ^a	mg/dL	Cambio ^a	mg/dL	Cambio ^a
Colesterol total (en ayunas)	166 [N=675]	+11 [N=606]	161 [N=343]	+19 [N=298]	168 [N=337]	+9 [N=287]
Colesterol HDL (en ayunas)	43 [N=675]	+6 [N=605]	43 [N=343]	+8 [N=298]	42 [N=335]	+5 [N=284]
Colesterol LDL (en ayunas)	100 [N=675]	+10 [N=606]	97 [N=343]	+17 [N=298]	101 [N=337]	+11 [N=288]
Triglicéridos (en ayunas)	122 [N=675]	+13 [N=606]	121 [N=343]	+13 [N=298]	132 [N=337]	+29 [N=287]

a. El cambio a partir del valor inicial es la media de los cambios en el mismo paciente a partir del valor inicial, para pacientes con datos al inicio y a las 48 semanas.

9.2 Experiencia posterior a la comercialización

Al informarse voluntariamente reacciones posteriores a la comercialización de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar correctamente su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición al fármaco. Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIACAP
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9967

6283



aprobación de tenofovir DF. No se han identificado reacciones adversas específicas posteriores a la comercialización de emtricitabina.

Trastornos en el sistema inmune

reacción alérgica, incluyendo angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

acidosis láctica, hipocalemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

disnea

Trastornos gastrointestinales

pancreatitis, aumento de amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas en el hígado (más comúnmente GOT, GPT, gamma GT)

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

erupción

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración

astenia

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

10 SOBREDOSIFICACIÓN

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

"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

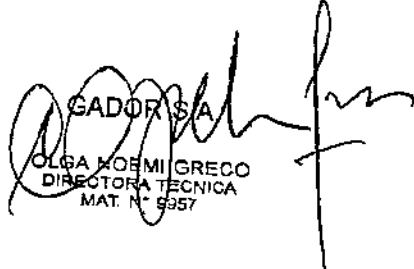
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

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

Optativamente otros Centros de Toxicología".

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.08f

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



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

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

Emtricitabina: Experiencia clínica limitada está disponible en dosis mayores a la dosis terapéutica de EMTRIVA®. En un estudio clínico farmacológico, se administró una sola dosis de emtricitabina de 1200 mg a 11 sujetos. No se informaron reacciones graves adversas. No se conocen los efectos de dosis más altas.

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

Tenofovir disoproxil fumarato: Experiencia clínica limitada está disponible en dosis mayores a la dosis terapéutica de VIREAD® (tenofovir DF) 300 mg. En un estudio se administraron 600 mg de tenofovir DF en forma oral a 8 sujetos durante 28 días y no se informaron reacciones adversas graves. No se conocen los efectos de dosis más altas. La hemodiálisis retira con eficiencia el tenofovir con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Luego de una dosis única de 300 mg de VIREAD® (tenofovir DF), una sesión de hemodiálisis de 4 horas retira aproximadamente el 10% de la dosis administrada de tenofovir.

11 PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.


12 CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

USAUG12ARMAR13

COMPLERA®, EMTRIVA®, HEPSERA®, STRIBILD, TRUVADA® y VIREAD® son marcas comerciales de Gilead Sciences, Inc., o sus compañía relacionadas. ATRIPLA® es marca comercial de Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. Todas las otras marcas mencionadas aquí son propiedad de sus respectivos dueños.

©2013 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIACAP
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 8967

628



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

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

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

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

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha última revisión: __/__/__

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

STRIBILD

(elvitegravir, cobicistat, emtricitabina,
y tenofovir disoproxil fumarato)
Comprimidos recubiertos

Industria Canadiense

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto de STRIBILD contiene:

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

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

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

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

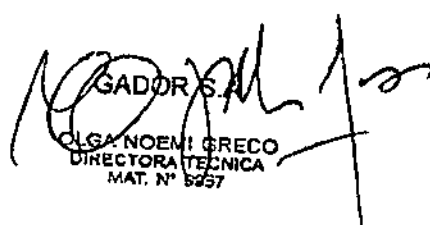
¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre STRIBILD?

STRIBILD puede causar serios efectos colaterales, incluyendo:

1. **Acumulación de ácido láctico en su sangre (acidosis láctica).** La acidosis láctica puede aparecer en personas que toman STRIBILD o medicinas similares (análogos

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I. 4.094.08F


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 5297



nucleósidos). La acidosis láctica es una emergencia médica seria que puede llevar a la muerte.

Puede ser difícil identificar a la acidosis láctica oportunamente porque los síntomas pueden parecer síntomas de otros problemas de salud. Llame a su médico **inmediatamente si aparece alguno de los siguientes síntomas que podrían ser signos de acidosis láctica:**

- se siente muy débil o cansado
- tiene dolor inusual (no normal) en los músculos
- tiene problemas de respiración
- tiene dolor estomacal con
 - náuseas
 - vómitos
- siente frío, especialmente en brazos y piernas
- se siente mareado o con vahídos
- tiene latidos cardíacos rápidos o irregulares

2. Problemas graves de hígado. Pueden aparecer problemas graves de hígado en personas que toman STRIBILD. En algunos casos, estos problemas hepáticos pueden llevar a la muerte. Su hígado puede agrandarse (hepatomegalia) y puede acumular grasa en el hígado (esteatosis).

Llame a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- su piel o la parte blanca de los ojos se vuelve amarilla (ictericia)
- orina oscura "de color del té"
- la materia fecal se torna de color claro
- pérdida del apetito durante varios días o más
- náuseas
- dolor estomacal

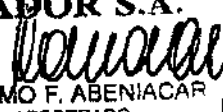
Es posible que sea más propenso a desarrollar acidosis láctica o problemas serios de hígado si usted es mujer, si tiene mucho sobrepeso (es obeso), o ha estado tomando STRIBILD por mucho tiempo.

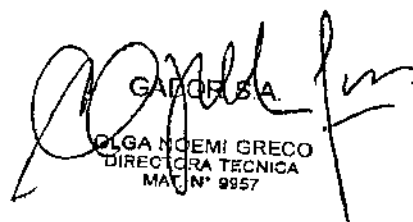
3. Empeoramiento de la infección de hepatitis B. Si tiene infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y toma STRIBILD, su VHB puede empeorar (brotar) si deja de tomar STRIBILD. Un "brote" es cuando la infección por el VHB vuelve repentinamente peor que antes.

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

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

¿Qué es STRIBILD?

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9857



STRIBILD es una medicina de venta bajo receta que se usa sin otros medicamentos antirretrovirales para tratar el Virus-1 de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en adultos que nunca antes tomaron medicinas contra el VIH-1. VIH-1 es el virus que causa el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

STRIBILD contiene las medicinas de prescripción elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

No se sabe si STRIBILD es seguro y efectivo en niños menores de 18 años.

Cuando se usa para tratar la infección por VIH-1, STRIBILD puede:

- Reducir la cantidad de VIH-1 en su sangre. Esto se llama "carga viral".
- Aumentar el número de células CD4+ (T) en su sangre que ayudan a luchar contra otras infecciones.
- Reducir la cantidad de VIH-1 y aumentar las células CD4+ (T) en su sangre puede ayudar a mejorar su sistema inmune. Esto puede reducir el riesgo de muerte o de contraer infecciones que pueden aparecer cuando su sistema inmune está débil (infecciones oportunistas).

STRIBILD no cura las infecciones por VIH-1 o el SIDA. Debe permanecer con terapia continua para VIH-1 para controlar la infección por VIH-1 y disminuir las enfermedades relacionadas con el VIH.

Evite hacer aquello que puede diseminar la infección por VIH-1 a otros.

- No comparta o reutilice agujas u otro equipo de inyección.
- No comparta elementos personales que puedan tener sangre o fluidos corporales, como cepillos de dientes y hojas de afeitar.
- No tenga ningún tipo de sexo sin protección. Siempre practique sexo seguro usando un condón de látex o poliuretano para reducir la posibilidad del contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre.

Pregunte a médico lo que desee saber sobre cómo evitar el contagio del VIH-1 a otras personas.

Quién no debe tomar STRIBILD?

No tome STRIBILD si toma otra medicina que contiene:

- clorhidrato de alfuzosina
- cisaprida
- medicinas que contienen ergot, incluyendo:
 - dihidroergotamina mesilato
 - ergotamina tartrato
 - metilergonovina maleato
- lovastatina
- midazolam oral
- pimozida
- rifampina
- sildenafil, cuando se usa para tratar problemas de pulmones, hipertensión arterial pulmonar (HAP)

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

- simvastatina
- triazolam
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o un producto que la contenga

6283



¿Qué debo decir a mi médico antes de tomar STRIBILD?

Antes de tomar STRIBILD, dígame si usted:

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

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

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

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


Informe a su médico sobre todas las medicinas que toma, incluyendo medicinas de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas. STRIBILD puede afectar la forma en que las otras medicinas funcionan y otras medicinas pueden afectar el funcionamiento de STRIBILD.


No debe tomar STRIBILD si también toma:

- otras medicinas para tratar la infección por VIH-1
- otras medicinas que contienen tenofovir
- otras medicinas que contienen emtricitabina o lamivudina
- adefovir

Especialmente comente a su médico si toma:

- anticonceptivos basados en hormonas (píldoras y parches para el control de la natalidad)
- una medicina antiácida que contenga aluminio, hidróxido de magnesio o carbonato de calcio. Tome antiácidos al menos 2 horas antes o después de tomar STRIBILD.
- medicinas para tratar la depresión
- medicinas para evitar el rechazo en el trasplante de órganos
- medicinas para tratar la presión arterial alta

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 8857

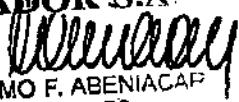


• cualquiera de las siguientes medicinas:

- amiodarona
- atorvastatina
- bepridil hidroclicóric
- bosentan
- buspirona
- carbamazepina
- claritromicina
- clonazepam
- clorazepato
- colchicina
- medicinas que contienen dexametasona
- diazepam
- digoxina
- disopiramida
- estazolam
- etosuximida
- flecainida
- flurazepam
- fluticasona
- itraconazol
- ketoconazol
- lidocalina
- mexiletina
- oxcarbazepina
- perfenazina
- fenobarbital
- fenitoína
- propafenona
- quinidina
- rifabutina
- rifapentina
- risperidona
- salmeterol o salmeterol cuando se toma en combinación con fluticasona
- sildenafil, tadalafil o vardenafil, para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE). Si se mareo o desmaya (baja presión arterial) tiene cambios de visión o tiene una erección que dura más de 4 horas, llame a su médico y solicite ayuda inmediatamente.
- tadalafil, para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
- telitromicina
- tioridazina
- voriconazol
- warfarina
- zolpidem

Pregunte a su médico o farmacéutico si no está seguro de si su medicina es una de las listadas anteriormente. No tome nuevas medicinas si está tomando STRIBILD sin primero hablar con su médico o farmacéutico.

Sepa qué medicinas toma. Guarde una lista de sus medicamentos y muéstrele a sus médicos y farmacéutico cuando reciba una medicina nueva.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAP
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 6957



¿Cómo debo tomar STRIBILD?

- Tome STRIBILD exactamente como le dice su médico que debe tomarla. **STRIBILD se toma sola (sin otra medicina antirretroviral) para tratar la infección por VIH-1.**
- STRIBILD generalmente se toma una vez al día.
- Tome STRIBILD con las comidas.
- No cambie su dosis o deje de tomar STRIBILD sin primero hablar con su médico. Permanezca bajo el seguimiento de un médico cuando toma STRIBILD.
- No omita tomar una dosis de STRIBILD. Si no toma una dosis de STRIBILD, tome la dosis que omitió ni bien lo recuerde. Si ya es el momento de tomar la próxima dosis de STRIBILD, no tome la dosis que omitió. Tome la próxima dosis de STRIBILD en su horario regular. No tome dos dosis al mismo tiempo para recuperar la que omitió.
- Si toma demasiado STRIBILD, llame a su médico o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano enseguida.
- Cuando su suministro de STRIBILD se está agotando, pida más a su médico o farmacia. Esto es muy importante porque la cantidad de virus en su sangre puede aumentar si deja de tomar la medicina incluso por poco tiempo. El virus puede desarrollar resistencia al STRIBILD y ser más difícil de tratar.
- Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Optativamente otros Centros de Toxicología.

¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de STRIBILD?

STRIBILD puede causar los siguientes efectos colaterales, incluyendo:

- Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre STRIBILD?"
- **Nuevos o peores problemas de riñón, incluyendo falla renal.** Su médico debe realizar pruebas de sangre y orina para controlar sus riñones antes de iniciar y mientras está tomando STRIBILD. Su médico puede decirle que deje de tomar STRIBILD si desarrolla nuevos o peores problemas de riñón.
- **Problemas óseos** pueden aparecer en personas que toman STRIBILD. Los problemas óseos incluyen dolor, debilitamiento o ablandamiento de huesos (que pueden conducir a fracturas). Su médico puede necesitar hacer estudios para controlar sus huesos.
- **Cambios en la grasa corporal pueden aparecer en personas que toman medicinas para el VIH-1.** Estos cambios pueden incluir aumento en la cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y cuello ("joroba de búfalo"), pecho y alrededor de la parte media de su cuerpo (tronco). También se puede experimentar pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara. Se desconocen la causa exacta y los efectos en la salud a largo plazo de esta condición.
- **Cambios en su sistema inmune (Síndrome de reconstitución inmune)** pueden aparecer cuando comienza a tomar medicinas para el VIH-1. Su sistema inmune puede fortalecerse y comenzar a luchar contra infecciones que estaban escondidas en su cuerpo por mucho tiempo. Diga a su médico si comienza a tener cualquier nuevo síntoma luego de comenzar a tomar su medicina para el VIH-1.

GADOR S.A.

Abeniaca
ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I. 4.084.088

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

6283



Los efectos colaterales más comunes de STRIBILD incluyen:

- náuseas
- diarrea

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

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

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

¿Cómo debo guardar el STRIBILD?

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

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

Información general sobre STRIBILD.

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

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

¿Cuáles son los ingredientes de STRIBILD?

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

Ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio. Los comprimidos están recubiertos con una película de material de revestimiento que contiene laca de aluminio carmín indigo (FD&C Azul Nº 2), polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

USAUG12ARMAR13

COMPLERA[®], EMTRIVA[®], HEPSERA[®], STRIBILD, TRUVADA[®] y VIREAD[®] son marcas comerciales de Gilead Sciences, Inc., o sus compañía relacionadas. ATRIPLA[®] es marca comercial de Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. Todas las otras marcas mencionadas aquí son propiedad de sus respectivos dueños.

©2013 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

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

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

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

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 0957

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

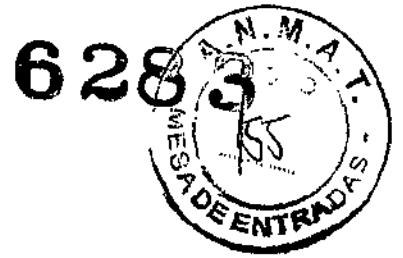
Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha última revisión: ___/___



GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.064.088

Olga N. Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 5957