



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-18736244-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2019-18736244-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada COMPLERA / EMTRICITABINA – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO - RILPIVIRINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EMTRICITABINA 200 mg – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg – RILPIVIRINA 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-89124869-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-89125380-APN-DERM#ANMAT.

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

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

EX-2019-18736244-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.10.28 15:38:29 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.28 15:38:32 -03:00

**ORIGINAL**



**PROYECTO DE PROSPECTO PROPUESTO**

**COMPLERA®**

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

Comprimidos recubiertos

Industria Canadiense

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto de COMPLERA® contiene:

Emtricitabina	200 mg
Rilpivirina (equivalente a 27,5 mg de Rilpivirina CIH)	25 mg
Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de Tenofovir disoproxil)	300 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Povidona, Almidón pregelatinizado,  
Polisorbato 20, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II púrpura  
33G100000 c.s.

**1 ACCIÓN TERAPÉUTICA**

COMPLERA es una combinación de dosis fijas de los fármacos antirretrovirales FTC, RPV y TDF.


Código ATC: J05AR08

**2 INDICACIONES**

COMPLERA, está indicado como un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos con un peso de al menos 35 kg:

- Como terapia inicial en aquellos que no tienen antecedentes de tratamiento

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.839  
Página 180 de 470



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

antirretroviral y con ARN del VIH-1 menor o igual a 100.000 copias/ml al comienzo del tratamiento, o

- Para reemplazar un régimen antirretroviral estable en aquellos pacientes con supresión virológica (ARN del VIH-1 menor a 50 copias/ml) y con un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses sin fracaso del tratamiento y sin sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a los componentes individuales de COMPLERA [Ver *Microbiología (3.2.4) y Estudios clínicos (8)*].

### Limitaciones de uso:

- La cantidad de sujetos que presentaron fracaso virológico, definido como ARN del VIH-1  $\geq 50$  copias/ml, fue mayor en los sujetos tratados con rilpivirina que tenían un valor de ARN del VIH-1 superior a 100.000 copias/ml al comienzo del tratamiento, en comparación con los sujetos tratados con rilpivirina que tenían un valor de ARN del VIH-1 inferior o igual a 100.000 copias/ml [Ver *Estudios clínicos (8)*].

## 3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

### 3.1 DESCRIPCIÓN

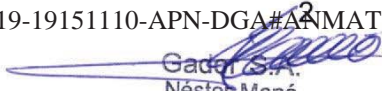
COMPLERA es un comprimido de dosis fijas combinadas de dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1 (INTI) (FTC y TDF) y un inhibidor no análogo de nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) [(RPV)]. La FTC es un análogo de nucleósido sintético de la citidina. TDF,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

Los comprimidos de COMPLERA se administran por vía oral.

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

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

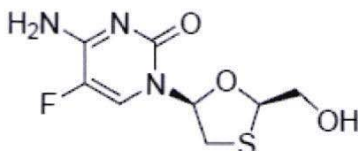
  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.859



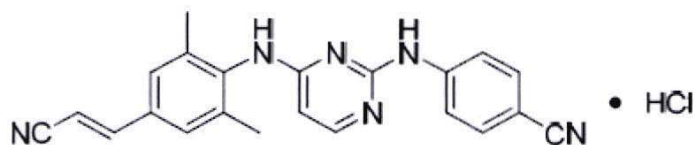
## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

fórmula estructural:



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

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




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

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

  
Gadisa S.A.  
Abogado H. Ostuni  
Apoderado  
I. 13.653.713

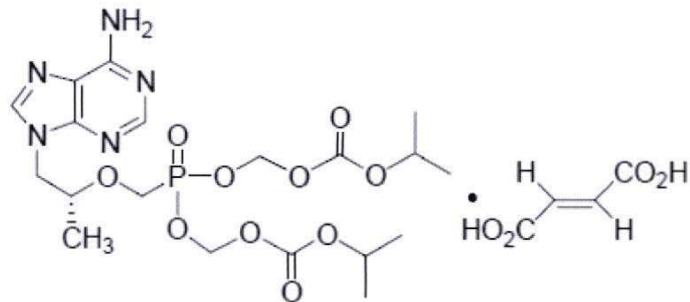
IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT

  
Gadisa S.A.  
Néstor Manó  
Director Técnico  
Mat. N° 11.889

Página 182 de 470



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE



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

### 3.2 ACCIÓN FARMACOLÓGICA - FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### 3.2.1 Mecanismo de acción

COMPLERA es una combinación de dosis fijas de los fármacos antirretrovirales FTC, RPV y TDF [ver *Microbiología* (3.2.4)].

#### 3.2.2 Farmacodinamia

##### *Efectos en el electrocardiograma*

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
Néstor Mano  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

Al estudiar dosis supraterapéuticas de 75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día de RPV (3 veces y 12 veces la dosis en COMPLERA) en adultos sanos, las diferencias medias máximas seriadas (límite superior de confianza del 95%) en el intervalo QTcF respecto del placebo después de la corrección basal fueron de 10,7 (15,3) y 23,3 (28,4) milisegundos, respectivamente. La administración en estado estacionario de RPV en dosis de 75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día produjo una  $C_{máx}$  media en estado estacionario aproximadamente 2,6 veces y 6,7 veces, respectivamente, más alta que la  $C_{máx}$  media observada con la dosis recomendada de RPV de 25 mg una vez por día [ver Advertencias y precauciones (7.2)].

### 3.2.3 Farmacocinética


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

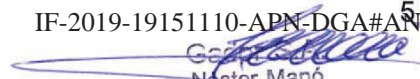
La administración de dosis únicas de comprimidos de COMPLERA a sujetos sanos en ayunas produjo una exposición a la RPV aproximadamente un 25% más alta en comparación con la administración de cápsulas de EMTRIVA (200 mg de emtricitabina) más comprimidos de rilpivirina (25 mg) más comprimidos de VIREAD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

#### Absorción, distribución, metabolismo y excreción

Las propiedades farmacocinéticas de los componentes de COMPLERA se proporcionan en la Tabla 1. Los parámetros FC de RPV, FTC y tenofovir se proporcionan en la Tabla 2.

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

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

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT<sup>5</sup>  
  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 184 de 470 N° 11.889



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE


	RPV	FTC	Tenofovir
<b>Absorción</b>			
T <sub>max</sub> (h)	4-5	1-2	1
% de biodisponibilidad oral en ayunas <sup>a</sup>	NC	93	25 <sup>f</sup>
Efecto de una comida liviana (con relación a en ayunas) <sup>b</sup>	↑9%	↔	↑28%
Efecto de una comida estándar (con relación a en ayunas) <sup>b</sup>	↑16%	↔	↑38%
<b>Distribución</b>			
% unido a proteínas plasmáticas humanas	~99	<4	<0.7
Fuente de datos de unión de proteínas	In vitro	In vitro	In vitro
<b>Metabolismo</b>			
Metabolismo	CYP3A	No significativamente metabolizado	
<b>Eliminación</b>			
Vía principal de eliminación	Metabolismo	Filtración glomerular y secreción tubular activa	
CL <sub>renal</sub> <sup>c</sup> (mL/min)	NC	213±89	243±33
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>d</sup>	50	10	17
% de la dosis excretada en la orina <sup>e</sup>	6	86	70-80
% de la dosis excretada en la heces <sup>e</sup>	85	~14	NC

NC = No calculado

- Mediana
- Los valores se refieren al % de cambio en base a la relación media geométrica calculada [con alimentos/en ayunas] en la AUC.  
COMPLERA comida liviana = 390 kcal, 12 g grasa; COMPLERA comida estándar = 540 kcal, 21 g grasa. Comida con alto contenido de grasa no evaluada. Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ↔
- Media ± SD
- Los valores t<sub>1/2</sub> se refieren a la vida media plasmática terminal mediana.
- Dosificación en estudios de equilibrio de masa: FTC (administración de una sola dosis de [<sup>14</sup>C] FTC después de múltiples dosificaciones de FTC durante 10 días); RPV (administración de una sola dosis de [<sup>14</sup>C] RPV); no se realizó un estudio de equilibrio de masa para tenofovir.
- Biodisponibilidad oral de tenofovir de VIREAD.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT 6

  
Néstor Manó  
Inspector Técnico  
Mat. N° 11.889

Página 185 de 170





## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

**Tabla 2** Parámetros farmacocinéticos para RPV, FTC y Tenofovir en adultos infectados por HIV

Parámetro Media $\pm$ SD	RPV <sup>a</sup>	FTC <sup>b</sup>	Tenofovir <sup>c</sup>
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	NA	1.80 $\pm$ 0.72 <sup>d</sup>	0.30 $\pm$ 0.09
AUC <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	2.24 $\pm$ 0.85 <sup>d</sup>	10.0 $\pm$ 3.12 <sup>d</sup>	2.29 $\pm$ 0.69 <sup>e</sup>
C <sub>0h</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.08 $\pm$ 0.04 <sup>d</sup>	0.09 $\pm$ 0.07 <sup>d</sup>	NA

NA = No aplicable; SD= Desviación estándar

- Cálculos de la FC poblacional de RPV 25 mg una vez por día en sujetos adultos infectados por HIV-1 sin tratamiento antirretroviral previo (datos reunidos de los ensayos de Fase 3 hasta la Semana 96; n=679)
- Administración oral de múltiples dosis de FTC 200 mg a sujetos infectados por HIV-1 (n=20)
- Dosis única de 300 mg de TDF a sujetos infectados por HIV-1 en el estado en ayunas
- Datos presentados como valores de estado estacionario
- AUC<sub>0-24h</sub>

### Poblaciones específicas

#### Pacientes geriátricos

La farmacocinética de FTC, RPV y tenofovir no ha sido evaluada completamente en los adultos mayores (65 años de edad y mayores) [ver *Uso en poblaciones específicas (7.4.4)*].

#### Pacientes pediátricos

No se han llevado a cabo ensayos pediátricos usando COMPLERA comprimidos. La información pediátrica se basa en los ensayos llevados a cabo con los componentes individuales de COMPLERA. [ver *Uso en poblaciones específicas (7.4.3)*].

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

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

IF-2019-19151110-APN-DGA#AÑMAT  
  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 186 de 470 11.889

**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

*Rilpivirina:* La farmacocinética de la RPV en los sujetos pediátricos infectados por el VIH-1, de entre 12 y menos de 18 años, sin tratamiento antirretroviral previo que recibieron 25 mg de rilpivirina una vez por día fue similar a la de los adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo que recibieron 25 mg de RPV una vez por día [tabla 3]. El peso corporal no produjo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la RPV de los sujetos pediátricos que participaron en el ensayo C213 (33 a 93 kg).

**Tabla 3 Cálculos de la farmacocinética poblacional para la administración de 25 mg de RPV una vez por día en sujetos pediátricos infectados por el VIH-1, de entre 12 y menos de 18 años, sin tratamiento antirretroviral previo (datos obtenidos del ensayo de fase 2 hasta la semana 48)**

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

*Tenofovir DF:* La farmacocinética del tenofovir en estado estacionario se evaluó en 8 sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 (entre 12 y menos de 18 años). Los valores medios (± DE) de C<sub>máx</sub> y ABC<sub>táu</sub> son de 0,38 ± 0,13 µg/ml y de 3,39 ± 1,22 µg•h/ml, respectivamente. La exposición al tenofovir alcanzada en estos sujetos pediátricos que recibieron dosis orales diarias de 300 mg de TDF fue similar a las exposiciones alcanzadas

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

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 187 de 170  
11.889



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

en los adultos que recibieron dosis diarias de 300 mg de TDF.

### Sexo

No se han observado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes en base al sexo para la FTC, la RPV y el TDF.

### Raza

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

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

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

### Pacientes con disfunción renal

*Emtricitabina y tenofovir DF:* La farmacocinética de la FTC y del TDF se altera en los sujetos con disfunción renal. En los sujetos con depuración de creatinina inferior a 50 ml por minuto o con enfermedad renal terminal que requieren diálisis, se incrementaron la  $C_{máx}$  y el ABC de la FTC y del tenofovir [ver *Advertencias y precauciones (7.1.4)* y *Uso en poblaciones específicas (7.4.5)*].

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

### Pacientes con disfunción hepática

*Emtricitabina:* No se ha estudiado la farmacocinética de la FTC en sujetos con disfunción

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

hepática; sin embargo, la FTC no es metabolizada significativamente por las enzimas hepáticas, por lo que el impacto de la disfunción hepática debería ser limitado.

*Rilpivirina:* La RPV se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. En un estudio en el que se realizó la comparación de 8 sujetos con disfunción hepática leve (puntaje A de Child Pugh) con 8 controles correspondientes, y la comparación de 8 sujetos con disfunción hepática moderada (puntaje B de Child Pugh) con 8 controles correspondientes, la exposición a dosis múltiples de RPV fue un 47% más alta en los sujetos con disfunción hepática leve y un 5% más alta en los sujetos con disfunción hepática moderada. La RPV no ha sido estudiada en sujetos con disfunción hepática grave (puntaje C de Child-Pugh) [ver *Uso en poblaciones específicas (7.4.6)*].

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

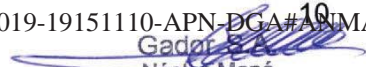
### Coinfección por los virus de la hepatitis B y/o C

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

### Embarazo y postparto

La exposición ( $C_{0h}$  y  $AUC_{24h}$ ) a la RPV total después de la administración de RPV 25 mg una vez por día como parte de un régimen antirretroviral fue de 30 a 40% menor durante el embarazo (similar para el segundo y el tercer trimestre), en comparación con el postparto (ver Tabla 4). Sin embargo, la exposición durante el embarazo no fue significativamente diferente de las exposiciones obtenidas en los ensayos de Fase 3 de regímenes que contienen RPV. En base a la relación exposición-respuesta para RPV, esta disminución no se considera clínicamente relevante en pacientes que están virológicamente suprimidos. La unión a proteínas de RPV fue similar (>99%) durante el segundo trimestre, el tercer trimestre y el postparto.

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

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 189 de 470 lat. N° 11.889



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

**Tabla 4: Resultados farmacocinéticos de la RPV total después de la administración de RPV 25 mg una vez por día como parte de un régimen antirretroviral, durante el 2<sup>do</sup> trimestre del embarazo, el 3<sup>er</sup> trimestre del embarazo y el postparto**


Farmacocinética de la <u>RPV total</u> (media $\pm$ SD, $t_{max}$ :mediana [intervalo])	Postparto (6-12 semanas) (n=11)	2 <sup>do</sup> trimestre del embarazo (n=15)	3 <sup>er</sup> trimestre del embarazo (n=13)
$C_{0h}$ , ng/mL	111 $\pm$ 69,2	65,0 $\pm$ 23,9	63,5 $\pm$ 26,2
$C_{min}$ , ng/mL	84,0 $\pm$ 58,8	54,3 $\pm$ 25,8	52,9 $\pm$ 24,4
$C_{max}$ , ng/mL	167 $\pm$ 101	121 $\pm$ 45,9	123 $\pm$ 47,5
$t_{max}$ , h	4,00 (2,03–25,08)	4,00 (1,00–9,00)	4,00 (2,00–24,93)
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/mL	2,714 $\pm$ 1,535	1,792 $\pm$ 711	1,762 $\pm$ 662

### *Estudios sobre interacciones medicamentosas*

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

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

**Emtricitabina y tenofovir DF:** Los estudios clínicos e *in vitro* sobre la farmacocinética de las interacciones medicamentosas han demostrado que la posibilidad de interacciones

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT 11

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Página 190 de 470  
Técnico  
Mat. N° 11.859



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

mediadas por el CYP en las que intervienen la FTC y el tenofovir con otras especialidades farmacéuticas es baja.

La FTC y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones, mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se han observado interacciones medicamentosas a causa de competencia por la excreción renal; sin embargo, la coadministración de FTC y TDF con fármacos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir y/o el fármaco coadministrado [ver *Interacciones farmacológicas (7.2)*].

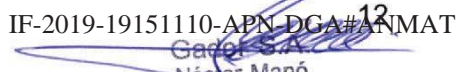
Los fármacos que disminuyen la función renal pueden aumentar las concentraciones de FTC y/o tenofovir.

Los estudios de interacciones medicamentosas descritas en las Tablas 5-10 fueron realizados con COMPLERA (RPV/FTC/TDF) o los componentes de COMPLERA (RPV, FTC o TDF) administrados individualmente.

Los efectos de la coadministración de otros fármacos en los valores de ABC,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $C_{m\acute{i}n}$  de la RPV, la FTC y el TDF se resumen en las Tablas 5, 6 y 7 respectivamente. El efecto de la coadministración la RPV, la FTC y el TDF en los valores de ABC,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $C_{m\acute{i}n}$  de otros fármacos se resumen en las Tablas 8, 9 y 10, respectivamente. Para obtener información acerca de las recomendaciones clínicas, ver *Interacciones farmacológicas (7.2)*.

**Tabla 5 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de la RPV en presencia de los fármacos coadministrados**

  
Gadof S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gadof S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 191 de 470 N° 11.839



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de RPV (mg)	Nº	Cambio % medio en los parámetros farmacocinéticos de la RPV <sup>a</sup> (IC del 90%) <sup>b</sup>		
				C <sub>máx</sub>	ABC	C <sub>mín</sub>
Acetaminofeno	dosis única de 500	150 una vez por día <sup>c</sup>	16	↑ 9 (↑ 1 a ↑ 18)	↑ 16 (↑ 10 a ↑ 22)	↑ 26 (↑ 16 a ↑ 38)
Atorvastatina	40 una vez por día	150 una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 9 (↓ 21 a ↑ 6)	↓ 10 (↓ 19 a ↓ 1)	↓ 10 (↓ 16 a ↓ 4)
Clorzoxazona	dosis única de 500 administrada 2 horas después de la RPV	150 una vez por día <sup>c</sup>	16	↑ 17 (↑ 8 a ↑ 27)	↑ 25 (↑ 16 a ↑ 35)	↑ 18 (↑ 9 a ↑ 28)
Etinilestradiol/ noretindrona	0,035 una vez por día/1 mg una vez por día	25 una vez por día	16	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>
Famotidina	dosis única de 40 administrada 12 horas antes de la RPV	dosis única de 150 <sup>c</sup>	24	↓ 1 (↓ 16 a ↑ 16)	↓ 9 (↓ 22 a ↑ 7)	ND
	dosis única de 40 administrada 2 horas antes de la RPV	dosis única de 150 <sup>c</sup>	23	↓ 85 (↓ 88 a ↓ 81)	↓ 76 (↓ 80 a ↓ 72)	ND
	dosis única de 40 administrada 4 horas antes de la RPV	dosis única de 150 <sup>c</sup>	24	↑ 21 (↑ 6 a ↑ 39)	↑ 13 (↑ 1 a ↑ 27)	ND
Ketoconazol	400 una vez por día	150 una vez por día <sup>c</sup>	15	↑ 30 (↑ 13 a ↑ 48)	↑ 49 (↑ 31 a ↑ 70)	↑ 76 (↑ 57 a ↑ 97)
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90/400 una vez por día	25 una vez por día <sup>d</sup>	14	↓ 3 (↓ 12 a ↑ 7)	↑ 2 (↓ 6 a ↑ 11)	↑ 12 (↑ 3 a ↑ 21)
Metadona	dosis individualizada de 60-100 una vez por día	25 una vez por día	12	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>

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

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
Gustavo H. Ostuni  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. Nº 11.839  
Página 192 de 470



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de RPV (mg)	N <sup>a</sup>	Cambio % medio en los parámetros farmacocinéticos de la RPV <sup>a</sup> (IC del 90%) <sup>b</sup>		
				C <sub>máx</sub>	ABC	C <sub>mín</sub>
Omeprazol	20 una vez por día	150 una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 40 (↓ 52 a ↓ 27)	↓ 40 (↓ 49 a ↓ 29)	↓ 33 (↓ 42 a ↓ 22)
Rifabutin	300 una vez por día	25 una vez por día	18	↓ 31 (↓ 38 a ↓ 24)	↓ 42 (↓ 48 a ↓ 35)	↓ 48 (↓ 54 a ↓ 41)
	300 una vez por día	50 una vez por día	18	↑ 43 (↑ 30 to ↑ 56) <sup>e</sup>	↑ 16 (↑ 6 to ↑ 26) <sup>e</sup>	↓ 7 (↓ 15 to ↑ 1) <sup>e</sup>
Rifampicina	600 una vez por día	150 una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 69 (↓ 73 a ↓ 64)	↓ 80 (↓ 82 a ↓ 77)	↓ 89 (↓ 90 a ↓ 87)
Simeprevir	25 una vez por día	150 una vez por día	23	↑ 4 (↓ 5 a ↑ 13)	↑ 12 (↑ 5 a ↑ 19)	↑ 25 (↑ 16 a ↑ 35)
Sildenafil	Dosis única de 50	75 una vez por día	16	↓ 8 (↓ 15 a ↓ 1)	↓ 2 (↓ 8 a ↑ 5)	↑ 4 (↓ 2 a ↑ 9)
Sofosbuvir/ Velpatasvir	400/100 una vez por día	25 una vez por día	24	↓ 7 (↓ 12 a ↓ 2)	↓ 5 (↓ 10 a 0)	↓ 4 (↓ 10 a ↑ 3)
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir <sup>h</sup>	400/100/100 + 100 voxilaprevir <sup>i</sup> una vez por día	25 una vez por día	30	↓ 21 (↓ 26 a ↓ 16)	↓ 20 (↓ 24 a ↓ 15)	↓ 18 (↓ 23 a ↓ 13)
TDF	300 una vez por día	150 una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 4 (↓ 19 a ↑ 13)	↑ 1 (↓ 13 a ↑ 18)	↓ 1 (↓ 17 a ↑ 16)

ND = no disponible

- a. N = número máximo de sujetos para C<sub>máx</sub>, ABC o C<sub>mín</sub>
- b. Aumento= ↑ ;disminución= ↓ ;sin efecto=↔
- c. El estudio de interacciones se realizó con una dosis más alta que la dosis recomendada de RPV (25 mg una vez por día), y se evaluó el efecto máximo en el fármaco coadministrado.
- d. Estudio realizado con COMPLERA (RPV/FTC/TDF) coadministrado con HARVONI

*Gustavo H. Ostuni*  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
*Néstor Manó*  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Ejecutor Técnico  
Mat. N° 11.839





## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

(ledipasvir/sofosbuvir)

- e. Comparación basada en los controles históricos.
- f. El grupo de referencia para la comparación consistió en 25 mg de RPV al día administrada sola.
- g. Estudio realizado con COMPLERA coadministrado con EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir).
- h. Estudio realizado con ODEFSEY (FTC/RPV/tenofovir alafenamida).
- i. Estudio realizado con voxilaprevir 100 mg adicional para lograr exposiciones de voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por HCV.

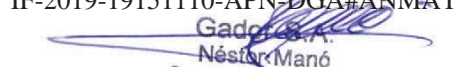
**Tabla 6 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para FTC en presencia de los fármacos coadministrados**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de FTC (mg)	N <sup>a</sup>	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos de FTC <sup>b</sup> (IC del 90%)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Famciclovir	500× 1	200× 1	12	↔	↔	ND
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90/400 una vez por día	200 una vez por día <sup>c</sup>	15	↑2 (↓2 a ↑6)	↑5 (↑2 a ↑8)	↑6 (↓3 a ↑15)
Sofosbuvir/ Velpatasvir	400/100 una vez por día	200 una vez por día <sup>d</sup>	24	↓5 (↓10 a 0)	↓1 (↓3 a ↑2)	↑5 (↓1 a ↑11)
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	400/100/100 + Voxilaprevir <sup>e</sup> 100 una vez por día	200 una vez por día <sup>f</sup>	30	↓12 (↓17 a ↓7)	↓7 (↓10 a ↓4)	↑7 (↑1 a ↑14)
TDF	300 una vez por día × 7 días	200 una vez por día × 7 días	17	↔	↔	↑ 20 (↑ 12 a ↑ 29)

ND = no disponible

- a. N = número máximo de sujetos para C<sub>max</sub>, AUC o C<sub>min</sub>
- b. Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ↔
- c. Estudio realizado con COMPLERA coadministrado con HARVONI.
- d. Estudio realizado con COMPLERA coadministrado con EPCLUSA.
- e. Estudio realizado con voxilaprevir 100 mg adicional para lograr exposiciones de voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por HCV.
- f. Estudio realizado con ODEFSEY (FTC/RPV/tenofovir alafenamida).

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ARMAT  
15  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 194 de 470  
Nº 11.639

**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

**Tabla 7 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para Tenofovir en presencia de los fármacos coadministrados**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de TDF (mg) <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos de Tenofovir <sup>c</sup> (IC del 90%)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Entecavir	1 una vez por día × 10 días	300 una vez por día		↔	↔	↔
Emtricitabine	200 una vez por día × 7 días	300 una vez por día × 7 días	17	↔	↔	↔
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90/400 una vez por día × 10 días	300 una vez por día <sup>d</sup>	14	↑ 32 (↑ 25 a ↑ 39)	↑ 40 (↑ 31 a ↑ 50)	↑ 91 (↑ 74 a ↑ 110)
Sofosbuvir/ Velpatasvir	400/100 una vez por día	300 una vez por día	24	↑ 44 (↑ 33 a ↑ 55)	↑ 40 (↑ 34 a ↑ 46)	↑ 84 (↑ 76 a ↑ 92)
Tacrolimus	0.05 mg/kg dos veces por día × 7 días	300 una vez por día <sup>e</sup>	21	↑ 13 (↑ 1 a ↑ 27)	↔	↔

ND = no disponible

- Los sujetos recibieron VIREAD 300 mg por día.
- N = número máximo de sujetos para C<sub>max</sub>, AUC o C<sub>min</sub>
- Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ↔
- Estudio realizado con COMPLERA coadministrado con HARVONI.
- Estudio realizado con COMPLERA coadministrado con EPCLUSA.

**Tabla 8 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de los fármacos coadministrados en presencia de RPV**

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

IF-2019-19151110-APN-DGA#AARMAT 16  
  
 Néstor Manó  
 Co-Director Técnico  
 Página 195 de 470 N° 11.839



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de RPV (mg)	N <sup>a</sup>	Cambio % medio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado <sup>b</sup> (IC del 90%)		
				C <sub>máx</sub>	ABC	C <sub>mín</sub>
Acetaminofeno	Dosis única de 500	150 una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 3 (↓ 14 a ↑ 10)	↓ 8 (↓ 15 a ↓ 1)	ND
Atorvastatina	40 una vez por día	150 una vez por día <sup>c</sup>	16	↑ 35 (↑ 8 a ↑ 68)	↑ 4 (↓ 3 a ↑ 12)	↓ 15 (↓ 31 a ↑ 3)
2-hidroxi-atorvastatina			16	↑ 58 (↑ 33 a ↑ 87)	↑ 39 (↑ 29 a ↑ 50)	↑ 32 (↑ 10 a ↑ 58)
4-hidroxi-atorvastatina			16	↑ 28 (↑ 15 a ↑ 43)	↑ 23 (↑ 13 a ↑ 33)	ND
Clorzoxazona	Dosis única de 500 tomada 2 horas después de RPV	150 una vez por día	16	↓ 2 (↓ 15 a ↑ 13)	↑ 3 (↓ 5 a ↑ 13)	ND
Digoxina	Dosis única de 0,5	25 una vez por día	22	↑ 6 (↓ 3 a ↑ 17)	↓ 2 (↓ 7 a ↑ 4)	ND
Etinilestradiol	0,035 una vez por día	25 una vez por día	17	↑ 17 (↑ 6 a ↑ 30)	↑ 14 (↑ 10 a ↑ 19)	↑ 9 (↑ 3 a ↑ 16)
Noretindrona	1 mg una vez por día			↓ 6 (↓ 17 a ↑ 6)	↓ 11 (↓ 16 a ↓ 6)	↓ 1 (↓ 10 a ↑ 8)
Ketoconazol	400 una vez por día	150 una vez por día <sup>c</sup>	14	↓ 15 (↓ 20 a ↓ 10)	↓ 24 (↓ 30 a ↓ 18)	↓ 66 (↓ 75 a ↓ 54)
Ledipasvir	90 una vez por día	25 una vez por día	41	↑ 1 (↓ 3 a ↑ 5)	↑ 2 (↓ 3 a ↑ 6)	↑ 2 (↓ 2 a ↑ 7)
R(-)metadona	dosis individualizada de	25 una vez por día	13	↓ 14 (↓ 22 a ↓ 3)	↓ 16 (↓ 26 a ↓ 4)	↓ 22 (↓ 33 a ↓ 8)
S(+)-metadona	60-100 una vez por día			↓ 13 (↓ 22 a ↓ 3)	↓ 16 (↓ 26 a ↓ 4)	↓ 21 (↓ 33 a ↓ 8)
Metformina	dosis única de 850	25 una vez por día	20	↑ 2 (↓ 5 a ↑ 10)	↓ 3 (↓ 10 a ↑ 6)	ND

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

IF-2019-1915110-APN-DGA#ANMAT  
*Néstor Mano*  
 Néstor Mano  
 Co-Director Técnico  
 Mat. N° 11.839



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de RPV (mg)	N <sup>a</sup>	Cambio % medio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado <sup>b</sup> (IC del 90%)		
				C <sub>máx</sub>	ABC	C <sub>mín</sub>
Omeprazol	20 una vez por día	150 una vez por día <sup>c</sup>	15	↓ 14 (↓ 32 a ↑ 9)	↓ 14 (↓ 24 a ↓ 3)	ND
Rifampicina	600 una vez por día	150 una vez por día <sup>c</sup>	16	↑ 2 (↓ 7 a ↑ 12)	↓ 1 (↓ 8 a ↑ 7)	ND
25- desacetil-rifampicina			16	↔ (↓ 13 a ↑ 15)	↓ 9 (↓ 23 a ↑ 7)	ND
Simeprevir	150 mg una vez por día	25 mg una vez por día	21	↑ 10 (↓ 3 a ↑ 26)	↑ 6 (↑ 6 a ↑ 19)	↑ 4 (↑ 17 a ↑ 11)
Sildenafil N-desmetil-sildenafil	dosis única de 50	75 una vez por día <sup>c</sup>	16	↓ 7 (↓ 20 a ↑ 8) ↓ 10 (↓ 20 a ↑ 2)	↓ 3 (↓ 13 a ↑ 8) ↓ 8 (↓ 15 a ↓ 1)	ND ND
Sofosbuvir GS-331007 <sup>d</sup>	400 una vez por día	25 una vez por día	24	↑ 9 (↓ 5 a ↑ 25) ↓ 4 (↓ 10 a ↑ 1)	↑ 16 (↑ 10 a ↑ 24) ↑ 4 (0 a ↑ 7)	ND ↑ 12 (↑ 7 a ↑ 17)
Velpatasvir	100 una vez por día	25 una vez por día	24	↓ 4 (↓ 15 a ↑ 10)	↓ 1 (↓ 12 a ↑ 11)	↑ 2 (↓ 9 a ↑ 15)
Sofosbuvir GS-331007 <sup>d</sup>	400 una vez por día	25 una vez por día	24	↓ 5 (↓ 14 a ↑ 5) ↑ 2 (↓ 2 a ↑ 6)	↑ 1 (↓ 3 a ↑ 6) ↑ 4 (↑ 1 a ↑ 6)	ND ND
Velpatasvir	100 una vez por día	25 una vez por día <sup>e</sup>	30	↑ 5 (↓ 4 a ↑ 16)	↑ 1 (↓ 6 a ↑ 7)	↑ 1 (↓ 5 a ↑ 9)
Voxilaprevir	100 + 100 una vez por día	25 una vez por día <sup>e</sup>	30	↓ 4 (↓ 16 a ↑ 8)	↓ 6 (↓ 16 a ↑ 5)	↑ 2 (↓ 8 a ↑ 12)

Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#A18  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 197 de 470.839



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de RPV (mg)	N <sup>a</sup>	Cambio % medio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado <sup>b</sup> (IC del 90%)		
				C <sub>máx</sub>	ABC	C <sub>mín</sub>
TDF	300 una vez por día	150 una vez por día <sup>c</sup>	16	↑19 (↑6 a ↑34)	↑23 (↑16 a ↑31)	↑24 (↑10 a ↑38)

ND = no disponible

- a. N = número máximo de sujetos para C<sub>máx</sub>, ABC o C<sub>mín</sub>
- b. Aumento= ↑ ;disminución= ↓ ;sin efecto=↔
- c. El estudio de interacciones se realizó con una dosis más alta que la dosis recomendada de rilpivirina (25 mg una vez por día).
- d. El metabolito de nucleósido circulante predominante de sofosbuvir.
- e. Estudio realizado con ODEFSEY.

**Tabla 9 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para los fármacos coadministrados en presencia de FTC**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de FTC (mg)	N <sup>a</sup>	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado <sup>b</sup> (IC del 90%)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Famciclovir	500 × 1	200 × 1	12	↔	↔	NA
TDF	300 una vez por día × 7 días	200 una vez por día × 7 días	17	↔	↔	↔

ND = no disponible

- a. Todos los ensayos de interacciones se realizaron en voluntarios sanos
- b. Sin efecto = ↔

No se observaron interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre FTC e indinavir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, estavudina y zidovudina.

**Tabla 10 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para los fármacos coadministrados en presencia de TDF**

  
 Gador S.A.  
 Gustavo H. Ostuni  
 Apoderado  
 D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
 Gador S.A.  
 Néstor Manó  
 Co-Director Técnico  
 Página 198 de 470.839



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de TDF (mg)	N <sup>a</sup>	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado <sup>b</sup> (IC del 90%)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Emtricitabina	200 una vez por día × 7 días	300 una vez por día × 7 días	17	↔	↔	↑ 20 (↑ 12 a ↑ 29)
Entecavir	1 una vez por día × 10 días	300 una vez por día	28	↔	↑ 13 (↑ 11 a ↑ 15)	↔
Tacrolimus	0.05 mg/kg dos veces por día × 7 días	300 una vez por día	21	↔	↔	↔

ND = no disponible


- a. Todos los ensayos de interacciones se realizaron en voluntarios sanos
- b. Aumento = ↑; Sin efecto = ↔

No se observó ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos de los siguientes fármacos coadministrados con TDF: metadona, anticonceptivos orales (etinilestradiol/norgestimato) o rivabirina.

**3.2.4 Microbiología**

Mecanismo de acción

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

  
 Gader S.A.  
 Gustavo H. Ostuni  
 Apoderado  
 D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
 Gader S.A.  
 Néstor Manó  
 Co-Director Técnico  
 Página 199 de 470  
 01.889



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

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

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

### Actividad antiviral

*Emtricitabina, rilpivirina y TDF:* La combinación triple de FTC, RPV y TDF no mostró actividad antagonista en cultivo celular.

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

*Rilpivirina:* La RPV exhibió actividad contra cepas de laboratorio del VIH-1 salvaje en una línea de linfocitos T con infección aguda, y la mediana de  $CE_{50}$  correspondiente al VIH-1<sub>IIIIB</sub>

  
Gadof S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT<sup>21</sup>  
  
Gadof S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 200 de 470  
Mat. N° 11.839



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE


fue de 0,73 nM. La RPV en cultivo celular demostró tener una actividad limitada contra el VIH-2, con una mediana de  $CE_{50}$  de 5220 nM (rango de 2510 a 10.830 nM). La RPV demostró actividad antiviral contra un amplio panel de aislamientos primarios del grupo M del VIH-1 (subtipos A, B, C, D, F,G y H), con valores de  $CE_{50}$  que variaron de 0,07-1,01 nM, y fue menos activa contra los aislamientos primarios del grupo O, con valores de  $CE_{50}$  que variaron de 2,88-8,45 nM. La actividad antiviral de la RPV no fue antagonista cuando se combinó con los INNTI EFV, etravirina, nevirapina; los IN(t)TI abacavir, didanosina, FTC, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina; los inhibidores de la proteasa amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o tipranavir; el inhibidor de la fusión gp41 enfuvirtida; el antagonista del correceptor CCR5 maraviroc; o el inhibidor de la transferencia de cadena mediada por la integrasa raltegravir.

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

### Resistencia

#### *En cultivo celular*

*Emtricitabina y tenofovir DF:* Se han seleccionado aislamientos del VIH-1 en cultivo celular con susceptibilidad reducida a la FTC o al tenofovir. La susceptibilidad reducida a la FTC estuvo asociada con sustituciones M184V/I en la TI del VIH-1. Los aislamientos del VIH-1 seleccionados por el tenofovir expresaron una sustitución K65R en la TI del VIH-1 y

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

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT

  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
M.C. N° 11.839

Página 201 de 470





## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

mostraron una reducción de 2-4 veces en la susceptibilidad al tenofovir. Además, fue seleccionada por el tenofovir una sustitución K70E en la TI del VIH-1, resultando en una reducción de bajo nivel en la susceptibilidad al abacavir, la FTC, la lamivudina y el tenofovir.

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

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

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

Las sustituciones de INNTI que aparecieron en el análisis de resistencia a la RPV de los virus de los sujetos incluyeron V90I, K101E/P/T, E138K/A/Q/G, V179I/L, Y181C/I, V189I, H221Y, F227C/L y M230L, que estuvieron asociadas con un cambio fenotípico dentro del rango de 2,6-621 veces para la rilpivirina. La sustitución E138K apareció con mayor frecuencia durante el tratamiento con RPV, comúnmente en combinación con la

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#A31MAT  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 202 de 470  
Mat. N° 11.889



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

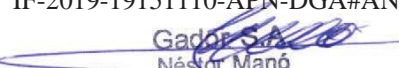
sustitución M184I. Las sustituciones M184I o V asociadas con la resistencia a la FTC y la lamivudina y las sustituciones asociadas con la resistencia a INTI (K65R/N, A62V, D67N/G, K70E, Y115F, K219E/R) aparecieron con mayor frecuencia en los sujetos del análisis de resistencia a la RPV que en los sujetos del análisis de resistencia al EFV [Tabla 11].

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

**Tabla 11 Proporción de sustituciones de la transcriptasa inversa que aparecen con frecuencia en el virus VIH-1 de los sujetos adultos del análisis de resistencia<sup>a</sup> que recibieron RPV o EFV en combinación con FTC/TDF en los ensayos de fase 3 combinados TMC278-C209 y TMC278-C215 en el análisis de la semana 96**

	C209 y C215 N=1096	
	RPV +FTC/TDF N=550	EFV +FTC/TDF N=546

  
 Gadór S.A.  
 Gustavo H. Ostuni  
 Apoderado  
 D.N.I. 13.653.713


IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT 24  
  
 Néstor Manó  
 Co-Director Técnico  
 Matr. N° 11.859  
 Página 203 de 470

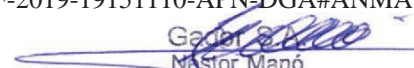


**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

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

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

  
 Gador S.A.  
 Gustavo H. Ostuni  
 Apoderado  
 D.N.I. 13.653.713

25  
 IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
 Néstor Manó  
 Co-Director Técnico  
 Mat. N° 11.889



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

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

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

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

### Resistencia cruzada

*Rilpivirina, emtricitabina y tenofovir DF:*


### En cultivo celular

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

*Rilpivirina:*

### Virus mutante de INNTI dirigido al sitio

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

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

IF-2019-19151110-APN-DGAFANMAT  
  
Néstor Masó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889  
Página 205 de 470




## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

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

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

Es probable que se genere resistencia cruzada al EFV, la etravirina y/o la nevirapina después del fracaso virológico y el desarrollo de resistencia a la RPV. En un análisis realizado a las 96 semanas con los datos combinados obtenidos de sujetos adultos que recibieron RPV en combinación con FTC/TDF en los ensayos clínicos de fase 3 TMC278-C209y TMC278-C215, 43 de los 70 (61%) de los sujetos del análisis de resistencia a la RPV con datos de resistencia posbasales presentaron virus con susceptibilidad reducida a la RPV ( $\geq 2,5$  veces). De estos, el 84% ( $n=36/43$ ) tenía resistencia al EFV (cambio  $\geq 3,3$  veces), el 88% ( $n=38/43$ ) tenía resistencia a la etravirina (cambio  $\geq 3,2$  veces) y el 60% ( $n=26/43$ ) tenía resistencia a la nevirapina (cambio  $\geq 6$  veces). En el grupo de EFV, 3 de los 15 (20%) sujetos del análisis de resistencia al EFV tenían virus con resistencia a la etravirina y a la RPV, y el 93% (14/15) tenía resistencia a la nevirapina. Los virus de los sujetos que presentaron fracaso virológico mientras recibían RPV en combinación con FTC/TDF desarrollaron más sustituciones asociadas con la resistencia a INNTI que generaron más resistencia cruzada a la clase de INNTI y tuvieron una mayor probabilidad de mostrar resistencia cruzada a todos los INNTI de la clase que los sujetos que presentaron un fracaso durante el tratamiento con EFV.

*Emtricitabina:* Los aislamientos resistentes a la FTC (M184V/I) presentaron resistencia cruzada a la lamivudina, pero conservaron la susceptibilidad a la didanosina, la estavudina, el tenofovir, la zidovudina y los INNTI (delavirdina, EFV, nevirapina y RPV) en cultivo celular. Los aislamientos del VIH-1 que contienen la sustitución K65R, seleccionados *in vivo* por el abacavir, la didanosina y el tenofovir, demostraron una susceptibilidad reducida a la inhibición ejercida por la FTC. Los virus que albergan sustituciones que reducen la susceptibilidad a la estavudina y la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F,

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889  
Página 206 de 470



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

K219Q/E) o a la didanosina (L74V) permanecieron sensibles a la FTC. El VIH-1 que contenía las sustituciones K103N asociadas con la resistencia a INNTI o las sustituciones asociadas con la RPV fue susceptible a la FTC.

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

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

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

## 4 DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### 4.1 Pruebas antes del inicio y durante el tratamiento con COMPLERA

Antes o cuando se inicia el tratamiento con COMPLERA, realizar pruebas a los pacientes con respecto a la infección por el virus de la hepatitis B [ver *Advertencias y precauciones* (7.1.1)].

Antes de iniciar el tratamiento con COMPLERA y durante el tratamiento con COMPLERA, con un régimen clínicamente apropiado, evaluar la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina estimado, la glucosa en orina y la proteína urinaria en todos los pacientes. En los

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

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT

Página 207 de 470

  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.839



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

pacientes con enfermedad renal crónica, evaluar también el fósforo sérico [ver *Advertencias y precauciones (7.1.4)*].

### 4.2 Dosis recomendada

COMPLERA es un producto de combinación de dosis fija de tres fármacos que contiene 200 mg de emtricitabina (FTC), 25 mg de rilpivirina (RPV) y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (TDF). La dosis recomendada de COMPLERA en adultos y pacientes pediátricos que pesan al menos 35 kg es un comprimido tomado oralmente una vez por día con alimentos [ver *Uso en poblaciones específicas (7.4)* y *Farmacología clínica (3.2.3)*].

### 4.3 Dosis recomendada durante el embarazo

Para las pacientes embarazadas que ya están tomando COMPLERA antes del embarazo y están virológicamente suprimidas (ARN de HIV-1 menor de 50 copias por mL), se puede continuar con un comprimido de COMPLERA tomado una vez por día. Se observaron exposiciones menores de rilpivirina, un componente de COMPLERA, durante el embarazo, por lo tanto debería monitorearse estrechamente la carga viral [ver *Uso en poblaciones específicas (7.4)* y *Farmacología clínica (3.2)*].

### 4.4 No recomendado en pacientes con disfunción renal moderada o grave:

Dado que COMPLERA es una combinación de dosis fijas, no debe recetarse a pacientes que requieran una reducción de la dosis, como aquellos que tienen disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml por minuto) [ver *Advertencias y precauciones (7.1.4)* y *Uso en poblaciones específicas (7.4)*].


### 4.5 Dosificación recomendada con coadministración con rifabutin

Si se coadministra COMPLERA con rifabutin, se recomienda tomar un comprimido adicional de 25 mg de rilpivirina una vez por día con COMPLERA, y con una comida durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutin [Ver *Interacciones farmacológicas (7.2.6)* y *Farmacología clínica (3.2.3)*].

## 5 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
29  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.839  
Página 208 de 470



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

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

## 6 CONTRAINDICACIONES

COMPLERA está contraindicado cuando se coadministra con los fármacos mencionados a continuación, dado que la coadministración puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a COMPLERA o a la clase de INNTI [ver *Advertencias y precauciones (7.1.6)*, *Interacciones farmacológicas (7.2)* y *Farmacología clínica (3.2.3)*]:

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

## 7 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES


### 7.1 GENERALES

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

Realizar análisis para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (HVB) crónica en todos los pacientes con VIH-1 antes o cuando se inicia el tratamiento antirretroviral. [ver *Dosificación y administración (4.1)*].

Se han informado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (por ejemplo,, descompensación hepática e insuficiencia hepática) en pacientes que están coinfectados

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

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT<sup>30</sup>  
  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.839





## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

por el VIH-1 y el VHB y que discontinuaron los productos que contenían FTC y/o TDF, dos de los componentes de COMPLERA.. Debe monitorearse rigurosamente a los pacientes que estén coinfectados por el VIH-1 y el VHB, que discontinúen COMPLERA con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con COMPLERA. Si corresponde, puede estar justificado el inicio de un tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis post-tratamiento puede llevar a una descompensación hepática y a insuficiencia hepática.


### 7.1.2 Hepatotoxicidad

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

### 7.1.3 Trastornos depresivos

Se ha informado la reacción adversa trastornos depresivos (estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, estado de ánimo alterado, pensamientos negativos, intento de suicidio, ideación suicida) con el uso de rilpivirina. Los pacientes con síntomas depresivos graves deben someterse a una evaluación médica inmediata para analizar la posibilidad de que los síntomas estén relacionados con COMPLERA y, de ser así, determinar si los riesgos de continuar con el tratamiento superan los beneficios.

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

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT-31  
  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.859



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

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

Durante el ensayo de fase 2 en sujetos pediátricos de entre 12 y menos de 18 años (N=36) que recibieron RPV por un período de 48 semanas, la incidencia de trastornos depresivos (independientemente de la causalidad y la gravedad) fue del 19,4% (7/36). La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve o moderada. La incidencia de trastornos depresivos de grado 3 y 4 (independientemente de la causalidad) fue del 5,6% (2/36). Ninguno de los sujetos suspendió el tratamiento debido a trastornos depresivos. Se notificaron casos de ideación suicida e intento de suicidio en 1 sujeto.

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

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

Antes de iniciar COMPLERA y durante el tratamiento con COMPLERA, con un régimen clínicamente apropiado, evaluar la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina estimado, glucosa en orina, y proteínas en orina en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica evaluar también el fósforo sérico.

Debe evitarse administrar COMPLERA con el uso reciente o concomitante de un fármaco nefrotóxico (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [AINE] múltiples o a altas dosis) [*Ver Interacciones farmacológicas (7.2.4)*]. Se han informado casos de insuficiencia renal aguda tras iniciar AINE múltiples o a altas dosis en pacientes infectados por el VIH con

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 211 de 470 11.889



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

factores de riesgo de disfunción renal que parecían estar estables con tenofovir DF. Algunos pacientes necesitaron internación y terapias de sustitución de la función renal. En caso de ser necesario, se deben considerar las alternativas a los AINE en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

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


La emtricitabina y el TDF se eliminan principalmente por los riñones; sin embargo, no sucede así con la RPV. Dado que COMPLERA es un producto de combinación y no se puede modificar la dosis de los componentes individuales, no se recomienda la administración de COMPLERA a los pacientes con depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml por minuto. [ver Uso en poblaciones específicas (7.4.3)].

### 7.1.5 Pérdida ósea y defectos de mineralización

#### *Densidad mineral ósea*

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

Se llevaron a cabo ensayos clínicos en los que se evaluó el TDF en sujetos pediátricos y adolescentes. En circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en los pacientes pediátricos. En los sujetos de entre 2 y menos de 18 años infectados por el VIH-1, los efectos óseos fueron similares a los observados en los sujetos adultos y sugieren un mayor recambio óseo. La ganancia en la DMO del cuerpo entero fue menor en los sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 que recibieron tratamiento con TDF en comparación con los grupos de control. Se observaron tendencias similares en los sujetos adolescentes

  
Gadof S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#881MAT  
  
Gadof S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 212 de 470 11.889



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

infectados por hepatitis B crónica de entre 12 y menos de 18 años. En todos los ensayos pediátricos, el crecimiento esquelético (estatura) no se vio afectado.

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

### *Defectos de mineralización*


Se han informado casos de osteomalacia asociada con tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a las fracturas, en relación con el uso de TDF [ver *Reacciones adversas (9)*].


Se han informado asimismo casos de artralgia y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Deben considerarse la hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a la tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten síntomas óseos o musculares persistentes o empeoramiento de los mismos mientras reciben productos que contienen TDF [ver *Advertencias y precauciones (7.1.5)*].

### **7.1.6 Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas**

El uso concomitante de COMPLERA y otros fármacos puede resultar en interacciones farmacológicas potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden llevar a [ver *Dosificación y administración (4.5)*, *Contraindicaciones (6)* e *Interacciones farmacológicas (7.2)*]:

- Pérdida del efecto terapéutico de COMPLERA y posible desarrollo de resistencia debido a exposición reducida a la RPV.
- Posible reacción adversa clínicamente significativa de mayores exposiciones de componentes de COMPLERA.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.839



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

En sujetos sanos, se ha demostrado que 75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día de RPV (3 veces y 12 veces la dosis en COMPLERA) prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. Considerar alternativas a COMPLERA cuando se coadministra con un fármaco que se conoce que tiene el riesgo de Torsade de Pointes [ver *Interacciones farmacológicas* (7.2) y *Farmacología clínica* (3.2)].

Ver Tabla 12 para los pasos para prevenir o tratar estas posibles y conocidas interacciones farmacológicas significativas, incluyendo las recomendaciones de dosificaciones. Considerar la probabilidad de las interacciones farmacológicas antes y durante el tratamiento con COMPLERA y revisar las medicaciones concomitantes durante el tratamiento con COMPLERA.


### 7.1.7 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 TDF y FTC, componentes de COMPLERA, solo o en combinación con otros antirretrovirales. Se debe suspender el tratamiento con COMPLERA en todo paciente que presente datos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de transaminasas).

### 7.1.8 Síndrome de reconstitución inmunitaria

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

Se han informado asimismo casos de trastornos autoinmunitarios (como, por ejemplo,

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
35  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.839



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmunitaria, aunque el tiempo hasta la aparición es más variable y se pueden producir muchos meses después de iniciar el tratamiento.

### 7.1.9 Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones cutáneas y de hipersensibilidad severas durante la experiencia posterior a la comercialización, incluyendo casos de Reacción a Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) con regímenes conteniendo RPV. Mientras algunas de las reacciones cutáneas se acompañaron de síntomas constitucionales como fiebre, otras reacciones cutáneas se asociaron con disfunción orgánica, incluyendo elevaciones en los resultados de los análisis bioquímicos séricos hepáticos. Durante los estudios clínicos de fase 3, se reportaron erupciones cutáneas relacionadas con el tratamiento de al menos Grado 2 de severidad en el 1% de los pacientes que recibían RPV más FTC/TDF. En general, la mayoría de las erupciones cutáneas fueron de Grado 1 o 2 y ocurrieron durante las primeras cuatro a seis semanas de tratamiento [véase *Reacciones Adversas* (9.1 y 9.4)].

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


## 7.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Ver también *Contraindicaciones* (6) y *Farmacología clínica* (3.2.3).

### 7.2.1 No se recomienda con otras medicaciones antirretrovirales

Debido a que COMPLERA es un régimen completo no se recomienda la coadministración

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
36  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.839



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

con otras medicaciones antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV-1. No se proporciona información exhaustiva con respecto a la probabilidad de interacciones fármaco-fármaco con otras medicaciones antirretrovirales.

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

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

La rilpivirina es metabolizada principalmente por la enzima 3A del citocromo P450 (CYP), por lo que los fármacos que inducen o inhiben las CYP3A pueden afectar la depuración de la RPV [ver *Contraindicaciones (6)*, *Advertencias y precauciones (7)* y *Farmacología clínica (3.2.3)*]. La coadministración de RPV y fármacos que inducen las CYP3A puede ocasionar disminución en las concentraciones plasmáticas de la RPV, pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la RPV o a la clase de INNTI. La coadministración de RPV y fármacos que inhiben las CYP3A puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de RPV.

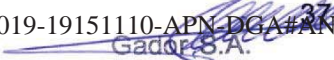
### 7.2.3 Fármacos que aumentan el pH gástrico

La coadministración de RPV con fármacos que aumentan el pH gástrico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de RPV y ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la RPV o a la clase de INNTI. El uso de RPV con inhibidores de la bomba de protones está contraindicado y el uso de RPV con antagonistas del receptor de H<sub>2</sub> requiere una administración escalonada [ver *Contraindicaciones (6)* y *Farmacología clínica (3.2.3)*].

### 7.2.4 Fármacos que afectan la función renal

Debido a que la FTC y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones a través de

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mº Nº 11.859  
Página 216 de 470



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de COMPLERA con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de FTC, tenofovir y/u otros fármacos que se eliminan por vía renal. Los ejemplos de fármacos que se eliminan por secreción tubular activa incluyen, entre otros, aciclovir, dipivoxilo de adefovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y AINE múltiples o a dosis altas [ver Advertencias y precauciones (7.1.4)].

### 7.2.5 Fármacos que prolongan el intervalo QT

Se dispone de información limitada sobre la posibilidad de una interacción farmacodinámica entre la RPV y los fármacos que prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. En un estudio realizado en sujetos sanos, se ha demostrado que la administración de dosis de RPV, de 75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día, (3 veces y 12 veces la dosis en COMPLERA) prolonga el intervalo QTc del electrocardiograma [ver Advertencias y precauciones (7.2.5) y Farmacología clínica (3.2.2)]. Considerar alternativas a COMPLERA cuando se coadministre con un fármaco que se sabe conlleva riesgo de *torsade de pointes*.

### 7.2.6 Interacciones medicamentosas significativas

En la Tabla 12, se resume la información importante sobre las interacciones medicamentosas relacionadas con COMPLERA. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con la FTC, la RPV o el TDF como fármacos individuales, o con COMPLERA como producto de combinación o constituyen posibles interacciones medicamentosas [ver Farmacología clínica (3.2.3), Tablas 5-10]. Para la lista de fármacos contraindicados, [ver Contraindicaciones (6)].

**Tabla 12 Interacciones medicamentosas significativas<sup>a</sup>:**

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGAD-MAT  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.839  
Página 217 de 470






**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración <sup>b</sup>	Comentario clínico
<b>Antiácidos:</b>  antiácidos  (p. ej., aluminio, hidróxido de magnesio o carbonato de calcio)	↔ RPV (antiácidos administrados al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de la RPV)  ↓ RPV (ingesta concomitante)	Administrar antiácidos al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.
Anticonvulsivantes:  carbamazepina  oxcarbazepina  fenobarbital  fenitoína	↓ RPV	La coadministración está contraindicada debido a la probabilidad de pérdida de la respuesta virológica y el desarrollo de resistencia.
<b>Antimicobacterianos:</b>  rifampina  rifapentina	↓RPV	La coadministración está contraindicada debido a la probabilidad de pérdida de la respuesta virológica y el desarrollo de resistencia.
<b>rifabutina</b>	↓ RPV <sup>c</sup>	Si se coadministra COMPLERA con rifabutina, se recomienda un comprimido adicional de 25 mg de RPV una vez por día administrado de forma concomitante con COMPLERA y con una comida durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutina.
<b>Antimicóticos azoles:</b>  fluconazol itraconazol ketoconazol	↑ RPV <sup>c,d</sup>  ↓ ketoconazol <sup>c,d</sup>	No se requiere un ajuste de la dosis cuando se coadministra COMPLERA con antimicóticos azoles. Cuando se coadministran antimicóticos azoles con COMPLERA, debe realizarse un monitoreo clínico

  
 Sador S.A.  
 Gustavo H. Ostuni  
 Apoderado  
 D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN/DGA#ANMAT

  
 Néstor Manó  
 Co-Director Técnico  
 Mat. N° 11.889



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración <sup>b</sup>	Comentario clínico
posaconazol voriconazol		para detectar infecciones micóticas intercurrentes.
<b>Glucocorticoides (sistémicos):</b>  dexametasona  (tratamiento de más de una sola dosis)	↓ RPV	La coadministración está contraindicada debido a la probabilidad de pérdida de la respuesta virológica y el desarrollo de resistencia.
<b><u>Antivirales contra la hepatitis C:</u></b>  <u>ledipasvir/sofosbuvir</u>  <u>sofosbuvir/velpatasvir</u>  <b>sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir</b>	↑ tenofovir <sup>c</sup>	Los pacientes que reciban COMPLERA de manera concomitante con HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir), EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir) o VOSEVI <sup>®</sup> (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) deben mantenerse bajo supervisión para detectar reacciones adversas asociadas con el TDF.
<b>Antagonistas de los receptores H2:</b>  cimetidina famotidina nizatidina ranitidina	↔ RPV <sup>c,d</sup> (famotidina administrada 12 horas antes de la RPV o 4 horas después de la RPV)  ↓ RPV <sup>c,d</sup> (famotidina administrada 2 horas antes de la RPV)	Administrar los antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.
<b>Productos herbales:</b>  Hierba de San Juan  ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ RPV	La coadministración está contraindicada debido a la probabilidad de pérdida de la respuesta virológica y el desarrollo de resistencia.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713


  
IF-2019-19151110-APNDGA#ANMAT  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889  
Página 219 de 470




## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración <sup>b</sup>	Comentario clínico
<b>Antibióticos macrólidos o cetólidos:</b>  claritromicina eritromicina telitromicina	↑ RPV ↔ claritromicina ↔ eritromicina ↔ telitromicina	Siempre que sea posible, deben considerarse otras alternativas, como la azitromicina.
<b>Analgésicos narcóticos:</b>  metadona	↓ R(-) metadona <sup>c</sup> ↓ S(+) metadona <sup>c</sup> ↔ RPV <sup>c</sup> ↔ metadona <sup>c</sup> (cuando se usa con tenofovir)	No se requieren ajustes de la dosis al iniciar la coadministración de metadona con COMPLERA. Sin embargo, se recomienda realizar un monitoreo clínico, dado que es posible que sea necesario ajustar el tratamiento de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.
<b>Inhibidores de la bomba de protones:</b> por ej., dextansoprazol esomeprazol lansoprazol omeprazol pantoprazol rabeprazol	↓ RPV	La coadministración está contraindicada debido a la probabilidad de pérdida de la respuesta virológica y el desarrollo de resistencia.

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

  
 Gadof S.A.  
 Gustavo H. Ostuni  
 Apoderado  
 D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT

  
 Gadof S.A.  
 Néstor Manó  
 Director Técnico  
 Mat. N° 11.839



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

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

No se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la FTC y los siguientes medicamentos: famciclovir, ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir o TDF

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


Tampoco se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la RPV y los siguientes medicamentos: acetaminofeno, atorvastatina, clorzoxazona, etinilestradiol, ledipasvir/sofosbuvir, noretindrona, sildenafil, simeprevir, sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, telaprevir o TDF. La RPV no exhibió un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la digoxina o metformina.

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

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

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

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 221 de 470 N° 11.839



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE


seres humanos con la dosis diaria recomendada de 200 mg.

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

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

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

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 222 de 470 N° 11.839



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

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

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

### 7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### 7.4.1 Embarazo

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

#### Resumen de riesgos

Los datos disponibles del APR no muestran un aumento del riesgo general de defectos congénitos importantes con la exposición en el primer trimestre para emtricitabina (FTC), rilpivirina (RPV) o tenofovir (TDF) en comparación con la tasa de antecedentes para defectos congénitos principales de 2,7% en una población de referencia de los EE.UU del Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) (*ver Datos*). En un ensayo clínico, las exposiciones totales de rilpivirina eran generalmente menores durante el embarazo en comparación con el período postparto [*ver Farmacología clínica (3.2)*]. La tasa de abortos espontáneos para los fármacos individuales no se informa en el APR. La tasa de antecedentes estimada de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos en la población general de los EE.UU. es de 15-20%.

En base a la experiencia de las mujeres embarazadas infectadas por HIV-1 que completaron un ensayo clínico a través del período postparto con un régimen a base de

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT 44  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 23 de 470.859



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

RPV, no se requieren ajustes de la dosis para las pacientes embarazadas que ya reciben un régimen que contiene RPV estable antes del embarazo y que están virológicamente suprimidas (ARN de HIV-1 menor de 50 copias por mL). Se observaron exposiciones menores de RPV durante el embarazo, por lo tanto la carga viral debería ser monitoreada estrechamente [ver Datos y Farmacología clínica (3.2)].

En estudios en animales, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo cuando los componentes de COMPLERA fueron administrados separadamente durante el período de organogénesis a exposiciones de hasta 60 y 120 veces (ratones y conejos, respectivamente, FTC) y 15 y 70 veces (ratas y conejos, respectivamente; RPV) la exposición de estos componentes en COMPLERA y a 14 y 19 veces (ratas y conejos, respectivamente) la dosis humana de TDF en base a comparaciones del área de superficie corporal (ver Datos). Igualmente, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo cuando se administró FTC a ratones y se administró RPV a ratas durante la lactancia a exposiciones de hasta aproximadamente 60 y 63 veces, respectivamente, la exposición a la dosis diaria recomendada de estos componentes en COMPLERA. No se observaron efectos adversos en la cría de ratas cuando se administró TDF durante la lactancia a exposiciones de tenofovir de aproximadamente 14 veces la exposición a la dosis diaria recomendada de COMPLERA.

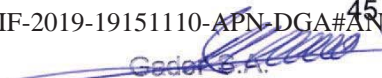
### Datos

#### *Datos en humanos*

Los informes prospectivos del APR de defectos congénitos principales generales en embarazos expuestos a los componentes farmacológicos de COMPLERA son comparados con la tasa de defectos congénitos principales de base de los EE.UU. Las limitaciones metodológicas del APR incluyen el uso de MACDP como el grupo comparador externo. Las limitaciones del uso de un comparador externo incluyen diferencias en la metodología y poblaciones, así como también la confusión debido a una enfermedad subyacente.

*Emtricitabina:* En base a informes prospectivos al APR de exposiciones a regímenes que contienen FTC durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos (incluyendo más de 2.750 expuestos en el primer trimestre y más de 1.200 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo un aumento de los defectos congénitos principales generales con FTC en comparación con la tasa de defectos congénitos de base de 2,7% en la población de referencia de los EE.UU. del MACDP. La prevalencia de defectos congénitos principales en nacimientos vivos fue de 2,4% (IC de 95%: 1,9% a 3,1%) con una exposición del primer trimestre a regímenes que contienen FTC y 2,3% (IC de 95%: 1,5% a 3,3%) con la exposición del segundo/tercer trimestre a regímenes que contienen FTC.

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

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT 45  
  
Néstor Manó  
Ingeniero Técnico  
Mat. N° 11.889



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

*Rilpivirina*: RPV en combinación con un régimen de base fue evaluada en un ensayo clínico de 19 mujeres embarazadas infectadas por HIV-1 que recibían un régimen a base de RPV durante el segundo y el tercer trimestres y postparto. Cada uno de las pacientes recibían un régimen a base de RPV en el momento del enrolamiento. Doce pacientes completaron el ensayo durante el período postparto (6-12 semanas después del parto) y no se obtuvieron los resultados de los embarazos para seis sujetos. La exposición ( $C_{0h}$  y AUC) de la RPV total fue aproximadamente 30 a 40% menor durante el embarazo en comparación con el postparto (6 a 12 semanas). La ligadura de proteínas de RPV era similar (>99%) durante el segundo trimestre, el tercer trimestre, y el período postparto [ver *Farmacología clínica* (12.3)]. Una paciente discontinuó el ensayo después de una muerte fetal a las 25 semanas de gestación debido a una ruptura prematura de membranas sospechada. Entre las 12 pacientes que estaban virológicamente suprimidas al inicio (menos de 50 copias/mL), la respuesta virológica se preservó en 10 pacientes (83,3%) hasta la visita del tercer trimestre y en 9 pacientes (75%) hasta la visita postparto de 6-12 semanas. Los resultados virológicos durante la visita del tercer trimestre faltaban para dos pacientes que se retiraron (una paciente era no adherente al fármaco del estudio y una paciente retiró su consentimiento). Entre los 10 niños con resultados de la prueba de HIV disponibles, todos eran negativos para el HIV-1 en el momento del parto y hasta 16 semanas postparto (los 10 bebés recibieron tratamiento profiláctico con zidovudina). La RPV fue bien tolerada durante el embarazo y el postparto. No hubo nuevos hallazgos de seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido de RPV en los adultos infectados por HIV-1.

En base a informes prospectivos al APR de exposiciones a regímenes que contienen RPV durante el embarazo (incluyendo más de 290 expuestas durante el primer trimestre y más de 160 expuestas en el segundo/tercer trimestre), no hubo un aumento significativo en el riesgo general de defectos congénitos principales con RPV en comparación con la tasa de defectos congénitos de base de 2,7% en la población de referencia de los EE.UU. del MACDP. La prevalencia de defectos congénitos principales en nacimientos vivos fue de 1,0% (IC de 95%: 0,2% a 2,9%) y 1,2% (IC de 95%: 0,2% a 4,4%) después de la exposición en el primer y en el segundo/tercer trimestre, respectivamente, a regímenes que contienen RPV.

*Tenofovir DF*: En base a informes prospectivos al APR de exposiciones a regímenes que contienen TDF durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos (incluyendo más de 3.500 expuestas en el primer trimestre y más de 1.500 expuestas en el segundo/tercer trimestre), no hubo un aumento en el riesgo general de defectos congénitos principales generales en comparación con la tasa de defectos congénitos de base de 2,7% en la población de referencia de los EE.UU. del MACDP. La prevalencia de defectos congénitos principales en nacimientos vivos fue de 2,3% (IC de 95%: 1,8% a 2,9%) con la exposición en el primer trimestre a regímenes que contenían TDF, y 2,2% (IC de 95%: 1,6% a 3,1%) con la exposición den el segundo/tercer trimestre a regímenes que contienen TDF.

### Datos en animales

*Emtricitabina*: FTC fue administrada oralmente a ratones hembras preñadas (a 0, 250, 500 o 1.000 mg/kg/día) y conejas (a 0, 100, 300 o 1.000 mg/kg/día) durante la organogénesis

  
Gadon S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGAFARMAT  
  
Gadon S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
D.N.I. 11.859



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

(en los días de gestación 6 a 15, y 7 a 19, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en estudios de toxicidad embrio-fetales realizados con FTC en ratones a exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces mayores y en conejos a aproximadamente 120 veces mayores que las exposiciones en humanos a la dosis diaria recomendada. En un estudio de desarrollo pre/postnatal en ratones hembras, se administró la FTC oralmente a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos significativos relacionados directamente con el fármaco en la cría expuesta diariamente desde antes del nacimiento (*in utero*) hasta la madurez sexual a exposiciones diarias (AUC) de aproximadamente 60 veces mayores que las exposiciones en humanos a la dosis diaria recomendada.

*Rilpivirina*: Se administró la RPV oralmente a ratas preñadas (40, 120 o 400 mg/kg/día) y conejos (5, 10 o 20 mg/kg/día) durante la organogénesis (en los días de gestación 6 a 17, y 6 a 19, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embrio-fetal realizados con RPV en ratas y conejos a exposiciones 15 (ratas) y 70 (conejos) veces mayores que la exposición en humanos a la dosis recomendada de 25 mg una vez por día. En un estudio de desarrollo pre/postnatal con RPV, en donde se administró a las ratas hasta 400 mg/kg/día hasta la lactancia, no se observaron efectos adversos significativos relacionados directamente con el fármaco en la cría.

*Tenofovir DF*: Se administró TDF oralmente a ratas preñadas (a 0, 50, 150 o 450 mg/kg/día) y conejos (a 0, 30, 100 o 300 mg/kg/día) durante la organogénesis (en los días de gestación 7 a 17, y 6 a 18, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en estudios de toxicidad embrio-fetales realizados con TDF en ratas a dosis hasta 14 veces la dosis humana basada en las comparaciones del área de superficie corporal y conejos a dosis de hasta 19 veces la dosis humana en base a las comparaciones del área de superficie corporal. En un estudio de desarrollo pre/postnatal en ratas, se administró TDF oralmente hasta la lactancia a dosis de hasta 600 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos en la cría a tenofovir aproximadamente y 2,7 veces mayores que las exposiciones en humanos a la dosis diaria recomendada de COMPLERA.

### 7.4.2 Lactancia

Resumen de riesgos

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 226 de 470  
1.839



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

En base a los datos publicados, la FTC y el tenofovir han demostrado estar presentes en la leche humana. No hay datos sobre la presencia de RPV en la leche humana. La RPV ha demostrado estar presente en la leche de rata (*ver Datos*).

Se desconoce si los componentes de COMPLERA afectan la producción de leche o tienen efectos sobre el niño amamantado. Debido a la probabilidad de: (1) transmisión del HIV (en niños HIV-negativos); (2) desarrollar resistencia viral (en niños HIV-positivos); y (3) reacciones adversas en un niño amamantado similares a las observadas en los adultos, debe instruirse a las madres que no amamanten si están recibiendo COMPLERA.

### Datos

*Rilpivirina*: En animales, no se realizaron estudios para evaluar la excreción de RPV directamente; sin embargo la RPV se midió en crías de ratas que fueron expuestas a la leche de las madres tratadas (a las que se les administraron hasta 400 mg/kg/día).

### 7.4.3 Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de COMPLERA como un régimen completo para el tratamiento de la infección por HIV-1 fue establecida en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores con un peso corporal mayor que, o igual a, 35 kg [*ver Dosificación y administración (4.2)*]. El uso de COMPLERA en este grupo etario con un peso de al menos 35 kg es soportado por estudios adecuados y bien controlados de RPV+FTC+TDF en adultos con infección por HIV-1 así como también datos de estudios pediátricos de los componentes individuales de COMPLERA (RPV, FTC y TDF) [*ver Farmacología clínica (3.2) y Estudios clínicos (8.2)*].

COMPLERA sólo debería ser administrado a pacientes pediátricos con un peso corporal mayor que, o igual a, 35 kg. Debido a que COMPLERA es un comprimido de una combinación de dosis fija, la dosis de COMPLERA no puede ser ajustada para pacientes de menor peso. La seguridad y la efectividad para COMPLERA no ha sido establecida en pacientes pediátricos con un peso menor de 35 kg [*ver Reacciones adversas (9.3) y Farmacología clínica (3.2.3)*].

### 7.4.4 Uso geriátrico

Los estudios clínicos realizados con FTC, RPV o TDF no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años o más como para determinar si responden de modo diferente que los sujetos más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes de edad avanzada debe efectuarse con precaución, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de

  
Gadof S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gadof S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.839



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

disminución de las funciones hepática, renal o cardíaca, así como las enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos [ver *Farmacología clínica* (3.2.3)].

### 7.4.5 Disfunción renal

Dado que COMPLERA es una combinación de dosis fijas y no puede ajustarse la dosis, no se recomienda en pacientes que tienen disfunción renal moderada, grave o terminal (depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml por minuto) o que requieren diálisis [ver *Advertencias y precauciones* (7.1.2), y *Farmacología clínica* (3.2.3)].

### 7.4.6 Disfunción hepática


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

## 7.5 TOXICOLOGÍA Y/O FARMACOLOGÍA EN ANIMALES

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

Se observaron indicios de toxicidad renal en 4 especies animales. En estos animales, se observaron diversos grados de aumentos de creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, glucosuria, proteinuria, fosfaturia y/o calciuria, y de disminuciones del fosfato sérico. Estas toxicidades se observaron con exposiciones (según los valores de ABC) 2-20 veces más

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Director Técnico  
Página 228 de 470  
Mac N° 11.859



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

altas que las observadas en los seres humanos. No se conoce la relación de las anomalías renales, en particular la fosfaturia, con la toxicidad ósea.

### 8 ESTUDIOS CLÍNICOS


#### 8.1 Sujetos adultos

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

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

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

Los resultados del tratamiento durante 96 semanas para el subconjunto de sujetos que recibieron FTC/TDF en los estudios C209 y C215 [Tabla 13] concuerdan en general con

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

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.839  
Página 229 de 470

**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

los resultados del tratamiento para todos los sujetos que participaron. La incidencia de fracaso virológico fue mayor en el grupo de la RPV que en el grupo del EFV en la semana 96. Los fracasos virológicos y las suspensiones por eventos adversos se produjeron principalmente en las primeras 48 semanas de tratamiento.

**Tabla 13 Resultados virológicos combinados del tratamiento aleatorizado de los estudios C209 y C215 (en la semana 96 en sujetos adultos sin antecedentes de tratamiento antiviral en combinación con FTC/TDF) en la semana 96<sup>a</sup>**

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

  
 Gador S.A.  
 Gustavo H. Ostuni  
 Apoderado  
 D.N.I. 13.653.713

  
 IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
 Néstor Mano  
 Co-Director Técnico  
 Mat. N° 11.839  
 Página 230 de 470



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

≥200	82%	79%
<b>ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml<sup>c</sup> por recuento de linfocitosCD4+ basal (células/mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	27%	12%
≥200	8%	7%

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

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

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

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713


  
IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.839  
Página 231 de 470



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

durante 24 semanas (grupo de IRB, N = 159) y luego cambiar a COMPLERA durante otras 24 semanas (N =52). Los sujetos tenían una media de edad de 42 años (intervalo: 19 a 73), el 88% era de sexo masculino, el 77% era blanco, el 17% era negro y el 17% era hispano/latino. El recuento medio basal de linfocitos CD4+ era de 584 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 42 a 1484). La aleatorización se estratificó según el uso de TDF y/o lopinavir/ritonavir en el régimen basal.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#53-NIMAT  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

Los resultados del tratamiento se presentan en la Tabla 14.

**Tabla 14 Resultados virológicos del estudio GS-US-264-0106 en sujetos virológicamente suprimidos**

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

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 233 de 470 N° 11.839



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

- e. Incluye a los sujetos que suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso o la muerte en cualquier punto de la ventana temporal desde el día 1 si, como consecuencia, esto dio lugar a la falta de datos virológicos durante el tratamiento en la ventana especificada.
- f. Incluye a los sujetos que suspendieron el tratamiento por motivos distintos de un evento adverso, la muerte o la falta o pérdida de eficacia, p.ej., retiro del consentimiento, pérdida durante el seguimiento, etc.

### 8.2 Sujetos pediátricos

La farmacocinética, la seguridad y la eficacia de la RPV en combinación con otros antirretrovirales se evaluó en un ensayo de fase 2, de grupo único, sin enmascaramiento, realizado en sujetos pediátricos infectados por el VIH-1, sin tratamiento antirretroviral previo, de entre 12 y menos de 18 años, que pesaban al menos 32 kg (TMC-C213). Se inscribieron treinta y seis (36) sujetos cuya mediana de la edad era de 14,5 años (rango de 12 a 17 años); el 55,6% era de sexo femenino, el 88,9% era de raza negra, y el 11,1% era de raza asiática. La mayoría de los sujetos (24/36) recibió RPV en combinación con FTC y TDF. De estos 24 sujetos, 20 tenían un valor basal de ARN del VIH  $\leq 100.000$  copias/ml. A continuación se describen con mayor detalle las características basales y los resultados de eficacia en la semana 48 correspondientes a estos 20 sujetos.

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

## 9 REACCIONES ADVERSAS

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

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes coinfectados por HIV-1 y HBV [ver Advertencias y precauciones (7.1.1)].

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 234 de 47059



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

- Hepatotoxicidad [ver Advertencias y precauciones (7.1.2)].
- Trastornos depresivos [ver Advertencias y precauciones (7.1.3)].
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal [ver Advertencias y precauciones (7.1.4)].
- Pérdida ósea y defectos de mineralización [ver Advertencias y precauciones (7.1.5)].
- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis [ver Advertencias y precauciones (7.1.7)].
- Síndrome de reconstitución inmunitaria [ver Advertencias y precauciones (7.1.8)].
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad [ver Advertencias y precauciones (7.1.9)].

### 9.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

*Reacciones adversas de la experiencia en ensayos clínicos en sujetos adultos*

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

*Estudios C209 y C215:*

La evaluación de seguridad de la RPV, utilizada en combinación con otros fármacos antirretrovirales, se basa en los datos combinados en la semana 96 obtenidos de 1368 sujetos en los ensayos de fase 3 TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) realizados en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo. Un total de 686 sujetos recibieron RPV en combinación con otros fármacos antirretrovirales como régimen de fondo; la mayoría (N = 550) recibió FTC/TDF como régimen de fondo. La cantidad de sujetos aleatorizados al grupo de control con EFV fue de 682; 546 de ellos recibieron FTC + TDF como régimen de fondo [ver Estudios clínicos (8)]. La mediana de la

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT 56  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 235 de 470 11.859



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

duración de la exposición para los sujetos de cualquiera de los dos grupos de tratamiento fue de 104 semanas.


En la Tabla 15, se muestran las reacciones adversas observadas en la semana 96 en sujetos que recibieron RPV o EFV + FTC/TDF como régimen de fondo. No se identificaron nuevos tipos de reacciones adversas entre la semana 48 y la semana 96. Las reacciones adversas observadas en este subconjunto de sujetos concordaron, en general, con las reacciones observadas en la población general de pacientes que participaron en estos estudios.


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

### *Reacciones adversas frecuentes*

En la Tabla 15, se muestran las reacciones adversas clínicas a la RPV o al EFV de intensidad al menos moderada (grado  $\geq 2$ ) que se informaron en al menos el 2% de los sujetos adultos.

**Tabla 15 Reacciones adversas seleccionadas<sup>a</sup> (grados 2-4) que se informaron en  $\geq 2\%$  de los sujetos adultos que recibieron RPV o EFV en combinación con FTC/TDF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 96)**

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostun  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT<sup>57</sup>  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Página 236 de 470 Técnico  
Mat. N° 11.659

**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

Término preferido	RPV +FTC/TDF	EFV +FTC/TDF
	N=550	N=546
Trastornos depresivos <sup>b</sup>	2%	2%
Cefalea	2%	2%
Insomnio	2%	2%
Sueños anormales	1%	3%
Mareos	1%	7%
Náuseas	1%	2%
Erupción cutánea	1%	5%

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

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

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

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

*Emtricitabina y tenofovir DF:* Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en

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

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT 58  
  
 Néstor Manó  
 Co-Director Técnico  
 Matr. N° 11.839



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

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

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

### Anomalías de laboratorio en sujetos adultos

En la Tabla 16, se presentan los porcentajes de sujetos tratados con RPV + FTC/TDF o con EFV + FTC/TDF en los estudios C209 y C215 que presentaron anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento seleccionadas (grados 1 a 4), que representan la toxicidad de peor grado.

**Tabla 16 Anomalías de laboratorio seleccionadas (grados 1-4) informadas en sujetos adultos que recibieron RPV o EFV en combinación con FTC/TDF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 96)**


		RPV +FTC/TDF	EFV +FTC/TDF
Anomalía en los parámetros de laboratorio (%)	Rango de toxicidad de DAIDS	N=550	N=546
<b>BIOQUÍMICA</b>			
Aumento de creatinina			

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

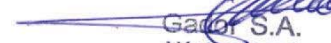
  
Néstor Mano  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.859

**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

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

  
 Gadof S.A.  
 Gustavo H. Ostuni  
 Apoderado  
 D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT<sup>60</sup>

  
 Gadof S.A.  
 Néstor Manó  
 Director Técnico  
 Mat. N° 11.839

**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

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

N = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

a. LSN = límite superior del valor normal.

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

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

**Función suprarrenal:** En los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con RPV más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (N =

  
**Gador S.A.**  
 Gustavo H. Ostuni  
 Apoderado  
 D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
**Gador S.A.**  
 Néstor Manó  
 Co-Director Técnico  
 Mat. Nº 11.839



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

686), hubo un cambio medio general en la semana 96 con respecto al valor basal de cortisol fue de -0,69 (-1,12; 0,27) microgramos/dl en el grupo de RPV y de -0,02 (-0,48; 0,44) microgramos/dl en el grupo de EFV.

En el grupo de RPV, 43/588 (7,3%) sujetos con un valor normal en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en la situación basal presentaron un valor anormal en dicha prueba (nivel máximo de cortisol <18,1 microgramos/dl) durante el ensayo en comparación con 18/561 (3,2%) sujetos en el grupo de EFV. De los sujetos que presentaron un valor anormal en la prueba de estimulación con 250 microgramos de corticotropina durante el ensayo, 14 sujetos del grupo de RPV y 9 sujetos del grupo de EFV presentaron un valor anormal en dicha prueba en la semana 96. En general, no se produjeron eventos adversos graves, muertes ni suspensiones del tratamiento que puedan atribuirse claramente a la insuficiencia suprarrenal. Se desconoce la significación clínica de la tasa anormal más alta en las pruebas de estimulación con 250 microgramos de corticotropina en el grupo de RPV.


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

### *Lípidos séricos*

En la Tabla 17, se presentan los cambios con respecto al valor basal en el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT 62

  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.889

Página 241 de 470



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

**Tabla17 Valores de lípidos informados en sujetos adultos que recibieron RPV o EFV en combinación con FTC/TDF en los estudios C209 y C215<sup>a</sup>**

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

N = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

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

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

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

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

IF-2019-19151110-APN-DGA#A81MAT  
 63  
  
 Nestor Manó  
 Director Técnico  
 Mat. N° 11.889  
 Página 242 de 470



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

similar a la de los sujetos sin coinfección.

### *Reacciones adversas de experiencia en ensayos clínicos con sujetos pediátricos*

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

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

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

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


### *Función suprarrenal*

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

  
Gadof S.A.  
Gustavo H. Ostun  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.712

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT 64

Página 243 de 470

  
Gadof S.A.  
Néstor Manó  
Director Técnico  
Mat. N° 11.889



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

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

*Tenofovir DF*: En un ensayo clínico pediátrico realizado en sujetos de entre 12 y menos de 18 años, las reacciones adversas observadas en los sujetos pediátricos que recibieron tratamiento con TDF concordaron con las reacciones observadas en los ensayos clínicos realizados con TDF (tenofovir DF) en adultos [ver *Advertencias y precauciones (7.1.2)*]. Para obtener más información, incluida información sobre los cambios en la densidad mineral ósea, consulte la ficha técnica de VIREAD (tenofovir DF).

### 9.2 Experiencia poscomercialización

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA-#ANMAT  
  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. Nº 11.839



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

COMPLERA

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Aumento de peso

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

*Rilpivirina:*

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

*Emtricitabina:*

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

*Tenofovir DF:*

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción alérgica, incluso angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

Trastornos gastrointestinales


Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

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

  
Gadór S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT<sup>66</sup>

  
Gadór S.A.  
Néstor Manó  
Sector Técnico  
Mat. N° 11.839

Página 245 de 470



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

### Trastornos renales y urinarios

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

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

Astenia


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

## 10 SOBREDOSIFICACIÓN

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

### *Emtricitabina:*

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostun  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Nº 11.859



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

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

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

*Tenofovir DF:* El tenofovir se elimina de forma eficiente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Después de una dosis única de 300 mg de TDF, una sesión de hemodiálisis de 4 horas eliminó aproximadamente el 10% de la dosis administrada de tenofovir.

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

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

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

**Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.**

## 11 CONSERVACIÓN

Mantener COMPLERA en su envase original y bien cerrado hasta 25°C (eventualmente entre 15°C y 30°C).

## 12 PRESENTACIÓN

COMPLERA se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.839  
Página 247 de 470



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE**

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

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

Representado, Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.

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

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farmacéuticas..

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.834

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

© Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR-ENE19-US-OCT18

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 248 de 470 N° 11.839



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-18736244- GADOR - Prospecto - Certificado N 57834

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 69 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.09.30 18:00:53 -03:00

Digitally signed by GESTION  
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.09.30 18:00:58 -03:00



ORIGINAL



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**COMPLERA®**

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

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Cada comprimido recubierto de COMPLERA® contiene:

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

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

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

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

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

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

**Empeoramiento de la infección por el virus de la hepatitis B (HVB).** Su médico le hará realizar análisis para determinar si tiene HBV antes de comenzar el tratamiento con COMPLERA. Si padece de una infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y toma COMPLERA, es posible que su infección por el VHB empeore (se exacerbe) si deja de tomar COMPLERA. Una "exacerbación" consiste en la reaparición repentina de la infección por el VHB con una agresividad mayor que antes.

- No interrumpa el uso de COMPLERA sin antes hablar con su médico.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Néstor Mañó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.839



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

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

### ¿Qué es COMPLERA?

COMPLERA es un medicamento de venta con receta que se usa para tratar el VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana) en personas con un peso de 35 kg o más, que.

- **nunca** antes habían recibido medicamentos contra el VIH-1 y que tienen una cantidad de VIH-1 presente en la sangre (lo que se denomina la “carga viral”) no superior a 100.000 copias/ml antes de comenzar a tomar COMPLERA,
- en determinadas personas que tienen una carga viral inferior a 50 copias/ml cuando comienzan a tomar COMPLERA, para sustituir sus medicamentos actuales contra el VIH-1.


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

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

### ¿Quiénes no deben tomar COMPLERA?

No tome COMPLERA si Ud. también está tomando:

- medicamentos antiepilépticos:
  - carbamazepina
  - oxcarbazepina
  - fenobarbital

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

2  
IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 250 de 470. N° 11.839



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

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


**Antes de tomar COMPLERA, informe a su médico acerca de todos sus problemas de salud, incluso si usted:**

- Tiene problemas hepáticos, incluida la infección por el virus de la hepatitis B o C.
- Tiene problemas renales.
- Si tiene antecedentes de depresión o ideación suicida.
- Tiene problemas óseos.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si COMPLERA puede dañar a un bebé en gestación. Informe a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con COMPLERA.

•

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

- Está amamantando o planea amamantar. No debe amamantar si tiene VIH debido al riesgo de transmitir el VIH al niño.
- Al menos dos de los medicamentos que contiene COMPLERA pueden pasar a su hijo a través de la leche materna.

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

3  
IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Néstor Mañó  
Director Técnico  
M.L. N° 11.839  
Página 251 de 470



- Hable con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con COMPLERA .

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


Algunos medicamentos interactúan con COMPLERA. Haga una lista de sus medicamentos y muéstrela a su médico y su farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

- Puede solicitar a su médico o farmacéutico una lista de los medicamentos que pueden interactuar con COMPLERA.
- No comience a utilizar un medicamento nuevo sin antes informar a su médico, quien podrá indicarle si el uso de COMPLERA con otros medicamentos no genera riesgos.

#### ¿Cómo debo tomar COMPLERA?

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

4  
IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Página 252 de 470 at. N° 11.839



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

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

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

**Optativamente otros Centros de Toxicología.**

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

**COMPLERA puede ocasionar efectos secundarios graves:**

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

- **Erupción cutánea y reacciones alérgicas severas.**

La erupción cutánea es un efecto secundario común de COMPLERA. En ocasiones las erupciones pueden ser serias. Comuníquese inmediatamente con su médico si usted presenta una erupción. En algunos casos, las erupciones y las reacciones alérgicas pueden requerir tratamiento hospitalario. **Si presenta una erupción cutánea junto con cualquiera de los siguientes síntomas, interrumpa el uso de COMPLERA y llame a su médico u obtenga asistencia médica de inmediato:**

- fiebre;
- ampollas en la piel;
- llagas bucales;
- enrojecimiento o hinchazón en los ojos (conjuntivitis);
- hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta;
- problemas para respirar o tragar;
- dolor en el lado derecho de la zona estomacal (dolor abdominal);
- orina oscura “del color del té”.

- **Problemas hepáticos serios.** En raros casos, pueden suceder problemas hepáticos severos que lleven a la muerte. Coméntele a su médico lo antes posible si presenta los siguientes síntomas: Tinte amarillento en la piel o en la parte blanca de los ojos, orina oscura (como el té cargado), materia fecal de color claro, pérdida de apetito por muchos días, náuseas o dolor abdominal

- **Cambios en las enzimas hepáticas.** Las personas con antecedentes de infección por el virus de la hepatitis B o C, o con ciertos cambios en las enzimas hepáticas pueden correr un mayor riesgo de desarrollar problemas hepáticos nuevos o de empeoramiento de los mismos durante el tratamiento con COMPLERA. Los

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

5  
IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Gador S.A.  
Néstor Manó  
Director Técnico  
Mat. N° 11.839  
Página 253 de 470



problemas hepáticos también pueden aparecer en personas sin antecedentes de enfermedad hepática. Es posible que su médico necesite realizarle análisis para comprobar sus enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento con COMPLERA.

- **Depresión o cambios de estado de ánimo. Informe a su médico inmediatamente si usted tiene cualquiera de los siguientes síntomas:**
  - si se siente triste o desesperanzado
  - si se siente ansioso o inquieto
  - si tiene pensamientos de hacerse daño (suicidio) o ha tratado de hacerse daño
- Pueden aparecer **problemas renales nuevos o pueden empeorar los problemas renales existentes**, tales como la insuficiencia renal, en algunas personas que toman COMPLERA. Su médico debe realizar análisis de sangre para comprobar el estado de sus riñones antes de comenzar el tratamiento con COMPLERA. Si ha tenido problemas renales en el pasado o necesita tomar otro medicamento que puede causar problemas renales, es posible que su médico necesite realizarle análisis de sangre para verificar el estado de los riñones durante el tratamiento con COMPLERA.
- Pueden presentarse **problemas óseos** en algunas personas que toman COMPLERA. Los problemas óseos incluyen dolor óseo y ablandamiento o adelgazamiento de los huesos (lo que podría causar fracturas). Es posible que su médico necesite realizarle pruebas adicionales para verificar el estado de los huesos.
- **Demasiado ácido láctico en su sangre (acidosis láctica). Demasiado ácido láctico es una rara pero grave emergencia médica que puede llevar a la muerte. Coméntele a su médico lo antes posible en caso de presentar los siguientes síntomas:** Debilidad o cansancio mayor al habitual, dolores musculares inusuales, falta de aire y respiración agitada, dolor abdominal con náuseas y vómitos, manos y pies fríos y azulados, mareos, latidos cardíacos rápidos o anormales
- Cuando comienza a tomar medicamentos contra el VIH, pueden producirse **cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria)**. Es posible que su sistema inmunitario se fortalezca y comience a combatir infecciones que han permanecido ocultas en el cuerpo durante mucho tiempo. Informe de inmediato a su médico si comienza a tener síntomas nuevos después de comenzar a tomar el medicamento contra el VIH-1.

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

- depresión
- dificultad para dormir

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
C.N.I. 13.853.713

6  
IF-2019-19151110-APN-DGA#ANMAT  
  
Néstor Manó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.839  
Página 254 de 470



- dolor de cabeza

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

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

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de COMPLERA.

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

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

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

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

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

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

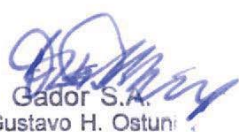
#### **Conservación de COMPLERA**

COMPLERA debe conservarse a menos de 30°C.

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

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

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Néstor Mañó  
Co-Director Técnico  
Mat. N° 11.859



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

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

Puede solicitar a su médico o farmacéutico que le proporcionen la información sobre COMPLERA escrita para profesionales de la salud.

### ¿Cuáles son los ingredientes de COMPLERA?

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

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

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

© Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR-ENE19-US-OCT18

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


Representado, Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.

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

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.834

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

8  
IF-2019-19154119-APN-DGA#ANMAT  
  
Néstor Manó  
Director Técnico  
Mat. N° 11.639  
Página 256 de 470





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-18736244- GADOR - Inf. pacientes - Certificado N 57834

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.30 18:02:27 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.30 18:02:28 -03'00'