

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
07 JUN 2013	
N° Ref.:	RF412026/12
N° Registro:	F-19993/13
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

COMPLERA®

Emtricitabina 200 mg, Rilpivirina 25 mg,
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

Folleto de Información al Profesional

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****1 INDICACIONES Y USO**

El uso de COMPLERA (emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo, con VIH -1RNA menor que o igual a 100 000 copias.

~~Esta indicación se basa en los análisis de los datos de seguridad y eficacia de la semana 48 obtenidos en 2 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con principio activo, de fase 3, realizados en sujetos sin tratamiento previo, en los que se comparó la rilpivirina con el efavirenz [ver Estudios clínicos (13)].~~

Deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con COMPLERA:

Esta indicación se basa en los análisis de los datos de seguridad y eficacia de la semana 48 obtenidos en 2 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con principio activo, de fase 3, realizados en sujetos sin tratamiento previo, en los que se comparó la rilpivirina con el efavirenz [ver Estudios clínicos (13)].

- La cantidad de sujetos que presentaron fracaso virológico 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 que tenían un valor de ARN del VIH-1 inferior a 100.000 copias/ml al comienzo del tratamiento [ver Estudios clínicos (13)].
- La tasa de fracasos virológicos observados en los sujetos tratados con rilpivirina arrojó una tasa más alta de resistencia general al tratamiento y de resistencia cruzada a la clase de NNRTI en comparación con el efavirenz [ver Microbiología (11.4)].
- La cantidad de sujetos que desarrollaron resistencia asociada con la lamivudina/emtricitabina fue mayor en los sujetos tratados con rilpivirina que en los tratados con efavirenz [ver Microbiología (11.4)].

No se recomienda el uso de COMPLERA en pacientes menores de 18 años [ver Uso en poblaciones específicas (8.4)].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Adultos: La dosis recomendada de COMPLERA consiste en un comprimido

COMPLERA®

Emtricitabina 200mg, Rilpivirina 25mg,

Tenofovir desoproxil fumarato 300mg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

administrado por vía oral una vez por día con alimentos [ver *Farmacología clínica* (11.3)].

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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

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

4 CONTRAINDICACIONES

COMPLERA no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas CYP3A o el aumento del pH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a COMPLERA o a la clase de NNRTI [ver *Interacciones medicamentosas* (7) y *Farmacología clínica* (11.3)]:

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

a. Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis



**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

b. Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB

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

c. 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 (6.2)*].

Se recomienda calcular la depuración de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y según sea adecuado desde el punto de vista clínico durante el tratamiento con COMPLERA. Debe realizarse un monitoreo sistemático de la depuración de creatinina calculada y del fósforo sérico en los pacientes con riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que han presentado anteriormente eventos

COMPLERA®Emtricitabina 200mg, Rilpivirina 25mg,
Tenofovir desoprosil fumarato 300mg

Página 4 de 49

Folleto Información Profesional

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

renales mientras recibían HEPSERA.

Debe evitarse administrar COMPLERA con el uso reciente o concomitante de un fármaco nefrotóxico.

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

d. Interacciones medicamentosas

Se debe tener precaución al recetar COMPLERA con fármacos que pueden reducir la exposición a la rilpivirina [ver *Contraindicaciones (4)*, *Interacciones medicamentosas (7)* y *Farmacología clínica (11.3)*].

En sujetos sanos, se ha demostrado que la administración de dosis supraterapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día) prolonga el intervalo QTc del electrocardiograma [ver *Interacciones medicamentosas (7)* y *Farmacología clínica (11.2)*]. COMPLERA debe utilizarse con precaución cuando se coadministre con un fármaco que se sabe conlleva riesgo de *torsade de pointes*.

e. Trastornos depresivos

Se ha informado la reacción adversa "trastornos depresivos" (estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, estado de ánimo alterado, pensamientos negativos, intento de suicidio, ideación suicida) con el uso de rilpivirina. Durante los ensayos de fase 3 (N=1368), la incidencia de trastornos depresivos (independientemente de la causalidad y la gravedad) informada entre los sujetos que recibieron rilpivirina (N=686) o efavirenz (N=682) fue del 8% y del 6%, respectivamente. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve o moderada. La incidencia de trastornos depresivos de grados 3 y 4 (independientemente de la causalidad) fue del 1% tanto para la rilpivirina como para el efavirenz. La incidencia de suspensiones del tratamiento a causa de los trastornos depresivos entre los sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz fue del 1% en cada grupo. Se informó intento de suicidio en 2 sujetos del grupo de rilpivirina, mientras que se informó ideación suicida en 1 sujeto del grupo de rilpivirina y en 3 sujetos del grupo de efavirenz. 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.

f. Disminuciones en la densidad mineral ósea

Debe considerarse el monitoreo de la densidad mineral ósea (DMO) en los pacientes

COMPLERA®Emtricitabina 200mg, Rilpivirina 25mg
Tenofovir desoprosil fumarato 300mg**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Página 5 de 49

Folleto Información Profesional

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

infectados por el VIH-1 que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, es posible que el uso de tales suplementos sea beneficioso para todos los pacientes. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas.

Tenofovir disoproxil fumarato: En un estudio de 144 semanas de duración realizado en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo que recibieron tenofovir DF (Estudio 903), se observaron disminuciones en la DMO de la columna lumbar y la cadera en ambos grupos del estudio. En la semana 144, se observó una disminución significativamente mayor en el porcentaje medio con respecto al valor basal de la DMO de la columna lumbar en los sujetos que recibieron tenofovir DF + lamivudina + efavirenz (-2,2% ± 3,9), en comparación con los sujetos que recibieron estavudina + lamivudina + efavirenz (-1,0% ± 4,6). Los cambios en la DMO de la cadera fueron similares entre los dos grupos de tratamiento (-2,8% ± 3,5 en el grupo de tenofovir DF frente a -2,4% ± 4,5 en el grupo de estavudina). En ambos grupos, la mayor parte de la reducción en la DMO se produjo en las primeras 24-48 semanas del estudio, y esta reducción se mantuvo durante 144 semanas. El 28% de los sujetos tratados con tenofovir DF, frente al 21% de los sujetos que recibieron el comparador, perdieron al menos el 5% de la DMO de la columna o el 7% de la DMO de la cadera. Se informaron fracturas clínicamente relevantes (excluidos los dedos de las manos y de los pies) en 4 sujetos del grupo de tenofovir DF y en 6 sujetos del grupo del comparador. El tenofovir DF estuvo asociado con aumentos significativos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina ósea sérica, osteocalcina sérica, telopéptido C sérico y telopéptido N urinario), lo que sugiere un aumento del recambio óseo. Los niveles séricos de la hormona paratiroidea y de 1,25-vitamina D también fueron más altos en los sujetos que recibieron tenofovir DF.

Se desconocen los efectos de los cambios asociados con el tenofovir DF en la DMO y en los marcadores bioquímicos sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas. Para obtener información adicional, consulte la ficha técnica de VIREAD.

Se han informado casos de osteomalacia (asociada con tubulopatía renal proximal y que puede contribuir a las fracturas) en relación con el uso de VIREAD [ver *Reacciones adversas (6.2)*].

g. Coadministración con otros productos

COMPLERA no debe administrarse simultáneamente con otras especialidades farmacéuticas que contengan cualquiera de los mismos principios activos: emtricitabina, rilpivirina o tenofovir DF (EMTRIVA, EDURANT, VIREAD, TRUVADA, ATRIPLA), ni con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

especialidades farmacéuticas que contengan lamivudina (EPIVIR, EPIVIR-HBV, EPZICOM, COMBIVIR, TRIZIVIR), ni con dipivoxilo de adefovir (HEPSERA).

h. Redistribución de las grasas

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

i. 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.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis [ver Recuadro de advertencia, Advertencias y precauciones (5.1)].
- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B [ver Recuadro de advertencia, Advertencias y precauciones (5.2)].
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal [ver Advertencias y precauciones (5.3)].
- Trastornos depresivos [ver Advertencias y precauciones (5.5)].
- Disminuciones en la densidad mineral ósea [ver Advertencias y precauciones (5.6)].
- Síndrome de reconstitución inmunitaria [ver Advertencias y precauciones (5.9)].

a. Reacciones adversas observadas en ensayos clínicos**COMPLERA®**Emtricitabina 200mg, Rilpivirina 25mg,
Tenofovir desoprosil fumarato 300mg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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 farmacológicas adversas emergentes del tratamiento que se observaron en los estudios C209 y C215: La evaluación de seguridad de la rilpivirina, utilizada en combinación con otros fármacos antirretrovirales, se basa en los datos combinados obtenidos de 1368 pacientes en los ensayos de fase 3 TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) realizados en pacientes adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo. Un total de 686 pacientes recibieron rilpivirina en combinación con otros fármacos antirretrovirales como régimen de fondo; la mayoría (N=550) recibió emtricitabina + tenofovir DF como régimen de fondo. La cantidad de sujetos aleatorizados al grupo de control con efavirenz fue de 682; 546 de ellos recibieron emtricitabina + tenofovir DF como régimen de fondo [ver Estudios clínicos (13)]. La mediana de la duración de la exposición para los sujetos de cualquiera de los dos grupos de tratamiento fue de 56 semanas.

En la Tabla 1, se muestran las reacciones farmacológicas adversas (RFA) observadas en pacientes que recibieron rilpivirina o efavirenz más emtricitabina + tenofovir DF como régimen de fondo. Las reacciones farmacológicas adversas observadas en este subconjunto de pacientes concordaron, en general, con las reacciones observadas en la población general de pacientes que participaron en estos estudios (consulte la ficha técnica de EDURANT).

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

Reacciones farmacológicas adversas frecuentes

En la Tabla 1, se muestran las RFA clínicas a la rilpivirina o al efavirenz de intensidad al menos moderada (grado ≥ 2) que se informaron en al menos el 2% de los sujetos adultos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tabla 1 Reacciones farmacológicas adversas emergentes del tratamiento seleccionadas^a (grados 2-4) que se informaron en $\geq 2\%$ de los sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 48)

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

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

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

Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: En los ensayos clínicos con emtricitabina o tenofovir DF en combinación con otros antirretrovirales, se observaron

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

las siguientes reacciones adversas:

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

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

Anomalías de laboratorio: En la Tabla 2, se presentan los porcentajes de sujetos tratados con rilpivirina + emtricitabina/tenofovir DF o con efavirenz + emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 que presentaron anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento seleccionadas (grados 1 a 4), que representan la toxicidad de peor grado.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tabla 2 Anomalías de laboratorio seleccionadas (grados 1-4) informadas en sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (análisis de la semana 48)

		Rilpivirina + FTC/TDF	Efavirenz + FTC/TDF
Anomalía en los parámetros de laboratorio (%)	Rango de toxicidad de DAIDS	N=550	N=546
BIOQUÍMICA			
Aumento de creatinina			
Grado 1	$\geq 1,1 - \leq 1,3 \times \text{LSN}^a$	5%	<1%
Grado 2	$> 1,3 - \leq 1,8 \times \text{LSN}$	<1%	1%
Aumento de AST			
Grado 1	$\geq 1,25 - \leq 2,5 \times \text{LSN}$	13%	16%
Grado 2	$> 2,5 - \leq 5,0 \times \text{LSN}$	3%	7%
Grado 3	$> 5,0 - \leq 10,0 \times \text{LSN}$	2%	2%
Grado 4	$> 10,0 \times \text{LSN}$	<1%	1%
Aumento de ALT			
Grado 1	$\geq 1,25 - \leq 2,5 \times \text{LSN}$	16%	19%
Grado 2	$> 2,5 - \leq 5,0 \times \text{LSN}$	4%	6%
Grado 3	$> 5,0 - \leq 10,0 \times \text{LSN}$	1%	2%
Grado 4	$> 10,0 \times \text{LSN}$	1%	1%
Aumento de bilirrubina total			
Grado 1	$\geq 1,1 - \leq 1,5 \times \text{LSN}$	5%	<1%
Grado 2	$> 1,5 - \leq 2,5 \times \text{LSN}$	2%	<1%
Grado 3	$> 2,5 - \leq 5,0 \times \text{LSN}$	<1%	<1%
Aumento de colesterol total (en ayunas)			
Grado 1	5,18-6,19 mmol/l 200-239 mg/dl	13%	29%
Grado 2	6,20-7,77 mmol/l 240-300 mg/dl	4%	15%
Grado 3	$> 7,77 \text{ mmol/l}$ $> 300 \text{ mg/dl}$	<1%	2%
Aumento de colesterol LDL (en ayunas)			



**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

		Rilpivirina + FTC/TDF	Efavirenz + FTC/TDF
Anomalía en los parámetros de laboratorio (%)	Rango de toxicidad de DAIDS	N=550	N=546
Grado 1	3,37-4,12 mmol/l 130-159 mg/dl	11%	25%
Grado 2	4,13-4,90 mmol/l 160-190 mg/dl	5%	11%
Grado 3	>4,91 mmol/l >191 mg/dl	1%	2%
Aumento de triglicéridos (en ayunas)			
Grado 2	5,65-8,48 mmol/l 500-750 mg/dl	1%	1%
Grado 3	8,49-13,56 mmol/l 751-1200 mg/dl	<1%	1%

N = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

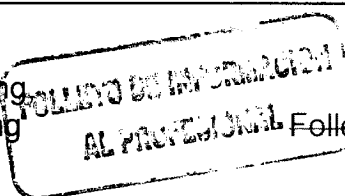
a. LSN = límite superior del valor normal.

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

Emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato: Las siguientes anomalías de laboratorio se han informado anteriormente en sujetos que recibieron tratamiento con emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en otros ensayos clínicos: anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 correspondientes a aumento de amilasa pancreática (>2,0 x LSN), aumento de amilasa sérica (>175 U/l), aumento de lipasa (>3,0 x LSN), aumento de fosfatasa alcalina (>550 U/l), aumento o disminución de glucosa sérica (<40 o >250 mg/dl), aumento de glucosuria (≥3+), aumento de creatina cinasa (M: >990 U/l; F: >845 U/l), disminución de neutrófilos (<750/mm³) y aumento de hematuria (>75 hematíes/CGA).

Función suprarrenal

En los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (N=686), el cambio medio general en la semana 48 con respecto al valor basal de cortisol mostró una disminución de -13,1 nmol/l en el grupo de rilpivirina y un aumento de +9,0 nmol/l en el grupo de efavirenz. En la semana 48, el cambio medio con respecto al valor basal en los niveles de cortisol estimulado por la corticotropina fue inferior en el grupo de rilpivirina (+16,5 ± 6,14 nmol/l) que en el grupo de efavirenz (+58,1 ± 6,66 nmol/l). Los



**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

valores medios para el cortisol basal y el cortisol estimulado por la corticotropina en la semana 48 estuvieron dentro del rango normal. En general, no se produjeron eventos adversos graves, muertes ni suspensiones del tratamiento que puedan atribuirse claramente a la insuficiencia suprarrenal. Los efectos en la función suprarrenal fueron similares según los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos [*nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor, N(t)RTI*] de fondo.

Creatinina sérica

En los ensayos de fase 3 C209 y C215 combinados que se realizaron en sujetos tratados con rilpivirina más cualquiera de los regímenes de fondo permitidos (N=686), se produjeron aumentos en la creatinina sérica dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y permanecieron estables durante 48 semanas. Se observó un cambio medio de 0,09 mg/dl (rango: de -0,20 mg/dl a 0,62 mg/dl) después de 48 semanas de tratamiento. 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 N(t)RTI de fondo.

Lípidos séricos

En la Tabla 3, se presentan los cambios con respecto al valor basal en el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tabla 3 Valores de lípidos informados en sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215^a

	Datos combinados obtenidos de los ensayos C209 y C215							
	Rilpivirina + FTC/TDF N=550				Efavirenz + FTC/TDF N=546			
	N	Valor basal	Semana 48		N	Valor basal	Semana 48	
Media		Media (mg/dl)	Media (mg/dl)	Cambio mediob (mg/dl)		Media (mg/dl)	Media (mg/dl)	Cambio mediob (mg/dl)
Colesterol total (en ayunas)	460	162	162	0	438	160	185	25
Colesterol HDL (en ayunas)	459	42	45	3	437	40	49	9
Colesterol LDL (en ayunas)	457	97	95	-2	436	95	109	13
Triglicéridos (en ayunas)	460	122	111	-11	438	129	138	8

N = cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.

- Se excluyen los sujetos que recibieron hipolipemiantes durante el período de tratamiento.
- El cambio con respecto al valor basal corresponde a la media de los cambios intrapaciente con respecto al valor basal para los pacientes que disponen del valor basal y del valor de la semana 48.

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

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

6.2 Experiencia poscomercialización

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS***Emtricitabina:*

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

*Tenofovir disoproxil fumarato:*Trastornos del sistema inmunitario

Reacción alérgica, incluso angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrógena, 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.

COMPLERA®

Emtricitabina 200mg, Rilpivirina 25mg,
Tenofovir desoproxil fumarato 300mg



**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

COMPLERA es un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1; por lo tanto, COMPLERA no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales. No se proporciona información acerca de posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

No se realizaron ensayos de interacciones medicamentosas con el comprimido de dosis fijas combinadas. Se llevaron a cabo estudios de interacciones medicamentosas con la emtricitabina, la rilpivirina o el tenofovir DF, los componentes de COMPLERA. Esta sección describe las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que se producen con COMPLERA [ver *Contraindicaciones (4)* y *Farmacología clínica (11.3)*].

7.1 Fármacos que inducen o inhiben las enzimas CYP3A

La rilpivirina es metabolizada principalmente por la enzima 3A del citocromo P450 (CYP), por lo que los fármacos que inducen o inhiben las CYP3A pueden afectar la depuración de la rilpivirina [ver *Farmacología clínica (11.3)*, *Contraindicaciones (4)*]. La coadministración de rilpivirina y fármacos que inducen las CYP3A puede ocasionar disminución en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la rilpivirina o a la clase de NNRTI. La coadministración de rilpivirina y fármacos que inhiben las CYP3A puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

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

7.2 Fármacos que aumentan el pH gástrico

La coadministración de rilpivirina con fármacos que aumentan el pH gástrico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la rilpivirina o a la clase de NNRTI [ver *Tabla 4*].

7.3 Fármacos que afectan la función renal

Debido a que la emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de COMPLERA con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de emtricitabina, tenofovir y/u otros fármacos que se eliminan por vía renal. Los

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

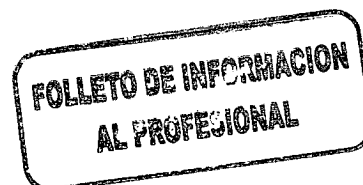
ejemplos de fármacos que se eliminan por secreción tubular activa incluyen, entre otros, aciclovir, dipivoxilo de adefovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir y valganciclovir.

7.4 Fármacos que prolongan el intervalo QT

Se dispone de información limitada sobre la posibilidad de una interacción farmacodinámica entre la rilpivirina y los fármacos que prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. En un estudio realizado en sujetos sanos, se ha demostrado que la administración de dosis supraterapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día) prolonga el intervalo QTc del electrocardiograma [ver *Farmacología clínica (11.2)*]. COMPLERA debe utilizarse con precaución cuando se coadministre con un fármaco que se sabe conlleva riesgo de *torsade de pointes*.

7.5 Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones posiblemente significativas

En la Tabla 4, se resume la información importante sobre las interacciones medicamentosas relacionadas con COMPLERA. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con la emtricitabina, la rilpivirina o el tenofovir DF como medicamentos individuales, y dichas interacciones pueden producirse con el uso de COMPLERA o constituyen posibles interacciones medicamentosas; no se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con COMPLERA [para consultar los datos farmacocinéticos, vea *Farmacología clínica (11.3)*, Tablas 6-7]. Las tablas incluyen las interacciones posiblemente significativas, pero no se incluyen todas.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tabla 4 Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones posiblemente significativas^a: Puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista.

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración^b	Comentario clínico
Antiácidos: antiácidos (p. ej., aluminio, hidróxido de magnesio o carbonato de calcio)	↔ rilpivirina (antiácidos administrados al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de la rilpivirina) ↓ rilpivirina (ingesta concomitante)	La combinación de COMPLERA y antiácidos debe utilizarse con precaución, dado que la coadministración puede ocasionar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (aumento del pH gástrico). Los antiácidos deben administrarse únicamente al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.
Antimicóticos azoles: Fluconazol Itraconazol ketoconazol posaconazol oriconazol	↑ rilpivirina ^{c,d} ↓ ketoconazol ^{c,d}	El uso concomitante de COMPLERA con antimicóticos azoles puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere un ajuste de la dosis cuando se coadministra COMPLERA con antimicóticos azoles. Cuando se coadministran antimicóticos azoles con COMPLERA, debe realizarse un monitoreo clínico para detectar infecciones micóticas intercurrentes.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Antagonistas de los receptores H2: Cimetidina famotidina nizatidina ranitidina	↔ rilpivirina ^{c,d} (famotidina administrada 12 horas antes de la rilpivirina o 4 horas después de la rilpivirina) ↓ rilpivirina ^{c,d} (famotidina administrada 2 horas antes de la rilpivirina)	La combinación de COMPLERA y antagonistas de los receptores H2 debe utilizarse con precaución dado que la coadministración puede ocasionar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (aumento del pH gástrico). Los antagonistas de los receptores H2 deben administrarse únicamente al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de COMPLERA.
Antibióticos macrólidos: Claritromicina eritromicina troleandomicina	↑ rilpivirina ↔ claritromicina ↔ eritromicina ↔ troleandomicina	El uso concomitante de COMPLERA con claritromicina, eritromicina y troleandomicina puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A). Siempre que sea posible, deben considerarse otras alternativas, como la azitromicina.
Analgésicos narcóticos: metadona	↓ R(-) metadona ^{c,e} ↓ S(+) metadona ↔ rilpivirina ^c ↔ metadona ^c (cuando se usa con tenofovir)	No se requieren ajustes de la dosis al iniciar la coadministración de metadona con COMPLERA. Sin embargo, se recomienda realizar un monitoreo clínico, dado que es posible que sea necesario ajustar el tratamiento de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.

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

7.6 Fármacos sin interacciones observadas ni previstas con COMPLERA

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

Tampoco se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

entre la rilpivirina y los siguientes medicamentos: acetaminofeno, atorvastatina, clorzoxazona, etinilestradiol, noretindrona, sildenafilo o tenofovir DF. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se coadministra rilpivirina con ribavirina.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**8.1 Embarazo***Categoría B para el embarazo*

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

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

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

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

Registro de embarazos con antirretrovirales: A fin de monitorear los resultados en los fetos de mujeres embarazadas expuestas a COMPLERA, se ha establecido un registro de embarazos concebidos durante tratamientos con antirretrovirales. Se recomienda que los médicos registren a las pacientes que queden embarazadas en el siguiente sitio de internet: www.kendle.com/registries/.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****8.2 Madres en período de lactancia**

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) recomiendan que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH. Los estudios en ratas han demostrado que el tenofovir se secreta en la leche. Los estudios realizados con ratas en período de lactancia y sus crías indican que la rilpivirina se encontraba presente en la leche de las ratas. No se sabe si la emtricitabina, la rilpivirina o el tenofovir se excretan en la leche materna de los seres humanos. Debido a la posibilidad tanto de transmisión del VIH como de reacciones adversas graves en los lactantes, **se debe indicar a las madres que no amamenten a sus hijos si están recibiendo COMPLERA.**

8.3 Uso pediátrico

No se recomienda el uso de COMPLERA en pacientes menores de 18 años porque no todos los componentes individuales de COMPLERA cuentan con recomendaciones posológicas, de seguridad y de eficacia para todos los grupos de edades pediátricas [ver *Farmacología clínica (11.3)*].

8.4 Uso geriátrico

Los estudios clínicos realizados con emtricitabina, rilpivirina o tenofovir DF no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años o más como para determinar si responden de modo diferente que los sujetos más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes de edad avanzada debe efectuarse con precaución, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disminución de las funciones hepática, renal o cardíaca, así como las enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos [ver *Farmacología clínica (11.3)*].

8.5 Disfunción renal

Dado que COMPLERA es una combinación de dosis fijas, no debe recetarse a pacientes que requieran un ajuste de la dosis, como aquellos que tienen disfunción renal moderada, grave o terminal (depuración de creatinina inferior a 50 ml por minuto) o que requieren diálisis [ver *Advertencias y precauciones (5.3), Farmacología clínica (11.3)*].

8.6 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 (11.3)*].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****9 SOBREDOSIS**

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 complementarias, que incluyen el monitoreo de los signos vitales y ECG (intervalo QT), así como la observación del estado clínico del paciente.

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

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

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

Según indicación médica, puede lograrse la eliminación del principio activo no absorbido mediante lavado gástrico. También puede administrarse carbón activado para ayudar a eliminar el principio activo no absorbido.

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

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

10 DESCRIPCIÓN

COMPLERA es un comprimido de dosis fijas combinadas que contiene emtricitabina, clorhidrato de rilpivirina y tenofovir DF. EMTRIVA es el nombre comercial de la emtricitabina, un análogo de nucleósido sintético de la citidina. EDURANT es el nombre comercial de la rilpivirina, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa

COMPLERA®Emtricitabina 200mg, Rilpivirina 25mg
Tenofovir desoproxil fumarato 300mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Página 22 de 49

Folleto de Información Profesional

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

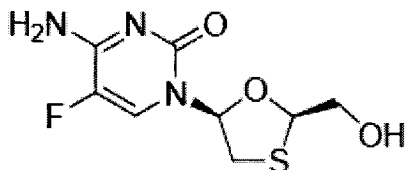
inversa. VIREAD es el nombre comercial del tenofovir DF, que *in vivo* se convierte en tenofovir, un fosfonato nucleósido acíclico (nucleótido) análogo del 5'-monofosfato de adenosina. VIREAD y EMTRIVA son los componentes de TRUVADA.

Los comprimidos de COMPLERA se administran por vía oral. Cada comprimido contiene 200 mg de emtricitabina, 27,5 mg de clorhidrato de rilpivirina (equivalentes a

25 mg de rilpivirina) y 300 mg de tenofovir DF (equivalentes a 245 mg de disoproxilo de tenofovir) como principios activos. Los comprimidos incluyen los siguientes ingredientes inactivos: almidón pregelatinizado, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, povidona, polisorbato 20. Los comprimidos están recubiertos con película, con un material de recubrimiento que contiene polietilenglicol, hipromelosa, lactosa monohidrato, triacetina, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, laca de aluminio FD&C n.º 2 azul y laca de aluminio FD&C n.º 6 amarilla.

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

La fórmula molecular es C₈H₁₀FN₃O₃S y su peso molecular es 247,24. Tiene la siguiente fórmula estructural:

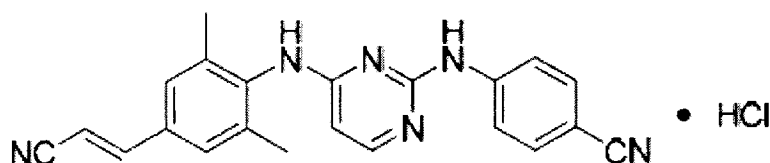


La emtricitabina es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino que tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 112 mg por ml a 25 °C.

Rilpivirina: La rilpivirina se encuentra disponible en forma de sal de clorhidrato. El nombre químico del clorhidrato de rilpivirina es monoclorhidrato de 4-[[4-[[4-[(*E*)-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo. La fórmula molecular es C₂₂H₁₈N₆ • HCl y su peso molecular es 402,88. El clorhidrato de rilpivirina tiene la siguiente fórmula estructural:

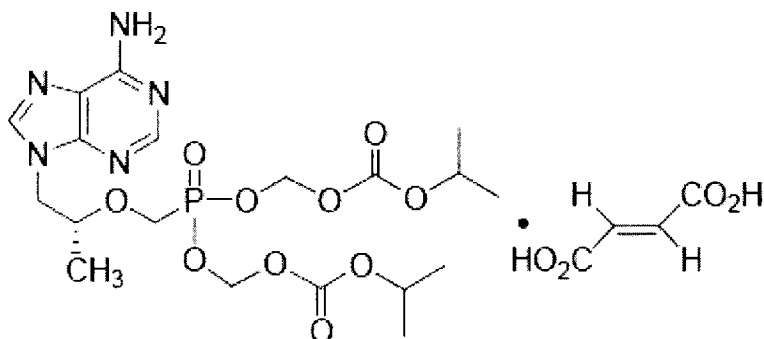


**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**



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

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



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

11 11 — FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Clasificación ATC: Combinación de antivirales para el tratamiento de infecciones VIH

Código ATC: J05AG05

11.1 Mecanismo de acción

COMPLERA es una combinación de dosis fijas de los fármacos antivirales emtricitabina, rilpivirina y tenofovir disoproxil fumarato [ver *Microbiología* (11.4)].

COMPLERA®

Emtricitabina 200mg, Rilpivirina 25mg,
Tenofovir desoproxil fumarato 300mg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Página 24 de 49

Folleto Información Profesional

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****11.2 Farmacodinámica***Efectos en el electrocardiograma*

El efecto de la rilpivirina con la dosis recomendada de 25 mg una vez por día en el intervalo QTcF se evaluó en un estudio aleatorizado, cruzado, controlado con placebo y principio activo (400 mg de moxifloxacina una vez por día), realizado en 60 adultos sanos, con 13 mediciones tomadas durante un plazo de 24 horas en estado estacionario. Las diferencias medias máximas seriadas (límite superior de confianza del 95%) en el intervalo QTcF respecto del placebo después de la corrección basal fueron de 4,8 (8,2) milisegundos (es decir, por debajo del umbral de interés clínico).

Al estudiar dosis supraterapéuticas de 75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día de rilpivirina en adultos sanos, las diferencias medias máximas seriadas (límite superior de confianza del 95%) en el intervalo QTcF respecto del placebo después de la corrección basal fueron de 10,7 (15,3) y 23,3 (28,4) milisegundos, respectivamente. La administración en estado estacionario de rilpivirina en dosis de 75 mg una vez por día y 300 mg una vez por día produjo una $C_{máx}$ media en estado estacionario aproximadamente 2,6 veces y 6,7 veces, respectivamente, más alta que la $C_{máx}$ media observada con la dosis recomendada de rilpivirina de 25 mg una vez por día [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*].

11.3 Farmacocinética

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

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

Emtricitabina: Luego de la administración oral, la emtricitabina se absorbe y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1-2 horas de haber administrado la dosis. Luego de la administración oral de dosis múltiples de EMTRIVA a 20 sujetos infectados por el VIH-1, la $C_{máx}$ plasmática media en estado estacionario de la emtricitabina fue de $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g por ml}$ y el ABC durante un intervalo de 24 horas de administración de las dosis fue de $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h por ml}$. La media de la concentración

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

valle plasmática en estado estacionario al cabo de 24 horas de haber administrado la dosis fue de 0,09 µg por ml. La biodisponibilidad absoluta media de las cápsulas de EMTRIVA fue del 93%. Menos del 4% de la emtricitabina se une a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* dentro de un rango de 0,02 a 200 µg por ml. Luego de la administración de emtricitabina radiomarcada, aproximadamente el 86% se recupera en la orina, aproximadamente el 14% se recupera en las heces, y el 13% se recupera en forma de metabolitos en la orina. Los metabolitos de la emtricitabina incluyen diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9% de la dosis) y el conjugado con ácido glucurónico (aproximadamente el 4% de la dosis). La emtricitabina se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, y tiene una depuración renal en adultos con depuración de creatinina >80 ml por minuto de 213 ± 89 ml por minuto (media ± DE). La semivida plasmática de la emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

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

Tabla 5 Cálculos del análisis farmacocinético poblacional correspondientes a la dosis de 25 mg de rilpivirina una vez por día en sujetos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo (datos combinados obtenidos de ensayos de fase 3 hasta la semana 48)

Parámetro	25 mg de rilpivirina una vez por día N=679
ABC _{24h} (ng•h/ml)	
Media ± desviación estándar	2397 ± 1032
Mediana (rango)	2204 (482 - 8601)
C _{0h} (ng/ml)	
Media ± desviación estándar	80 ± 37
Mediana (rango)	74 (1-300)

Aproximadamente el 99,7% de la rilpivirina se une a las proteínas plasmáticas *in vitro*, principalmente a la albúmina. Los experimentos *in vitro* indican que la rilpivirina se modifica principalmente a través del metabolismo oxidativo por acción del sistema CYP3A del citocromo. La semivida de eliminación terminal de la rilpivirina es de aproximadamente 50 horas. Después de la administración oral de dosis únicas de ¹⁴C-rilpivirina, un promedio del 85% y 6,1% de la radiactividad pudo recuperarse en las

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

heces y la orina, respectivamente. En las heces, la rilpivirina inalterada representó un promedio del 25% de la dosis administrada. En la orina, se detectaron solo cantidades traza de rilpivirina inalterada (menos del 1% de la dosis).

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

Efectos de los alimentos en la absorción oral

COMPLERA se debe tomar con alimentos. Para COMPLERA, no se llevó a cabo ningún ensayo sobre el efecto de los alimentos. Por lo tanto, no se ha establecido el efecto específico de los alimentos ingeridos con los comprimidos de COMPLERA en la exposición a la rilpivirina, la emtricitabina y el tenofovir. La recomendación de administrar COMPLERA con alimentos se basa en el aumento de la exposición que se observó cuando se administraron comprimidos de rilpivirina con alimentos.

Poblaciones especiales

Raza

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

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

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

Sexo

**COMPLERA®**Emtricitabina 200mg, Rilpivirina 25mg,
Tenofovir desoproxil fumarato 300mg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos

No se ha evaluado exhaustivamente la farmacocinética de la emtricitabina, la rilpivirina y el tenofovir en sujetos de edad avanzada (65 años o más) [ver *Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Pacientes con disfunción renal

Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: La farmacocinética de la emtricitabina y del tenofovir DF se altera en los sujetos con disfunción renal. En los sujetos con depuración de creatinina inferior a 50 ml por minuto o con enfermedad renal terminal que requieren diálisis, se incrementaron la $C_{máx}$ y el ABC de la emtricitabina y del tenofovir [ver *Advertencias y precauciones (5.3)* y *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Rilpivirina: El análisis farmacocinético poblacional indicó que la exposición a la rilpivirina fue similar en los sujetos infectados por el VIH-1 con disfunción renal leve en comparación con los sujetos infectados por el VIH-1 con función renal normal. Se dispone de información limitada o nula acerca de la farmacocinética de la rilpivirina en pacientes con disfunción renal moderada o grave, o en pacientes con enfermedad renal terminal, y las concentraciones de rilpivirina pueden incrementarse debido a la alteración de la absorción, la distribución y el metabolismo del fármaco como consecuencia de la disfunción renal [ver *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Pacientes con disfunción hepática

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

Rilpivirina: La rilpivirina se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. En un estudio en el que se realizó la comparación de 8 sujetos con disfunción hepática leve (puntaje A de Child Pugh) con 8 controles correspondientes, y la comparación de 8 sujetos con disfunción hepática moderada (puntaje B de Child Pugh) con 8 controles

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

correspondientes; la exposición a dosis múltiples de rilpivirina fue un 47% más alta en los sujetos con disfunción hepática leve y un 5% más alta en los sujetos con disfunción hepática moderada [ver *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

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

Coinfección por el virus de la hepatitis B y/o C

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

Evaluación de las interacciones medicamentosas

COMPLERA es un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1; por lo tanto, COMPLERA no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales. No se proporciona información acerca de posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

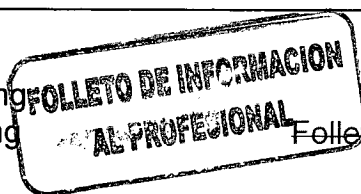
Los estudios de interacciones medicamentosas descritos se llevaron a cabo con la emtricitabina, la rilpivirina o el tenofovir DF como fármacos individuales; no se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con COMPLERA.

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

La emtricitabina y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones, mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se han observado interacciones medicamentosas a causa de competencia por la excreción renal; sin embargo, la coadministración de emtricitabina y tenofovir DF con fármacos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir y/o el fármaco coadministrado [ver *Interacciones medicamentosas (7.6)*].

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

Se realizaron estudios de interacciones medicamentosas para la emtricitabina y los

COMPLERA®Emtricitabina 200mg, Rilpivirina 25mg
Tenofovir desoproxil fumarato 300mg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

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

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

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

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

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

En la Tabla 6, se resumen los efectos de la coadministración de otros fármacos en los valores de ABC, C_{\max} y C_{\min} de la rilpivirina. En la Tabla 7, se resumen los efectos de la coadministración de rilpivirina en los valores de ABC, C_{\max} y C_{\min} de otros fármacos. Para obtener información acerca de las recomendaciones clínicas, vea *Interacciones medicamentosas* (7).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tabla 6 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de la rilpivirina en presencia de los fármacos coadministrados

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Rifabutina	300 mg una vez por día	150 mg una vez por día	16	↓ 35 (↓ 42 a ↓ 26)	↓ 46 (↓ 50 a ↓ 42)	↓ 49 (↓ 52 a ↓ 46)
Rifampicina	600 mg una vez por día	150 mg una vez por día	16	↓ 69 (↓ 73 a ↓ 64)	↓ 80 (↓ 82 a ↓ 77)	↓ 89 (↓ 90 a ↓ 87)
Sildenafil	Dosis única de 50 mg	75 mg una vez por día	16	↓ 8 (↓ 15 a ↓ 1)	↓ 2 (↓ 8 a ↑ 5)	↑ 4 (↓ 2 a ↑ 9)

ND = no disponible

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

b. El estudio de interacciones se realizó con una dosis más alta que la dosis recomendada de rilpivirina (25 mg una vez por día), y se evaluó el efecto máximo en el fármaco coadministrado.

c. Comparación basada en los controles históricos.

Tabla 7. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado en presencia de rilpivirina

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de rilpivirina	N	Cambio % medio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado ^a		
				C _{máx}	ABC	C _{mín}
Acetaminofeno	dosis única de 500 mg	150 mg una vez por día	16	↓ 3 (↓ 14 a ↑ 10)	↓ 8 (↓ 15 a ↓ 1)	ND
Atorvastatina	40 mg una vez por día	150 mg una vez por día	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 ↑ 54)
4-hidroxi-atorvastatina			16	↑ 28 (↑ 15 a ↑ 43)	↑ 23 (↑ 13 a ↑ 33)	ND
Clorzoxazona	dosis única de 500 mg	150 mg una vez por día	16	↓ 2 (↓ 15 a ↑ 13)	↑ 3 (↓ 5 a ↑ 13)	ND
Etinilestradiol	0,035 mg una vez por día	25 mg una vez por día	17	↑ 17 (↑ 6 a ↑ 30)	↑ 14 (↑ 10 a ↑ 19)	↑ 9 (↑ 3 a ↑ 16)
Noretindrona	1 mg una vez por día		17	↓ 6 (↓ 17 a ↑ 6)	↓ 11 (↓ 16 a ↓ 6)	↓ 1 (↓ 10 a ↑ 8)

COMPLERA®

Emtricitabina 200mg, Rilpivirina 25mg

Tenofovir desoprosil fumarato 300mg



**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Ketoconazol	400 mg una vez por día	150 mg una vez por día ^b	14	↓ 15 (↓ 20 a ↓ 10)	↓ 24 (↓ 30 a ↓ 18)	↓ 66 (↓ 75 a ↓ 54)
R(-) metadona	dosis individualizada de 60-100 mg una vez por día	25 mg una vez por día	13	↓ 14 (↓ 22 a ↓ 5)	↓ 16 (↓ 26 a ↓ 5)	↓ 22 (↓ 33 a ↓ 9)
S(+) metadona			13	↓ 13 (↓ 22 a ↓ 3)	↓ 16 (↓ 26 a ↓ 4)	↓ 21 (↓ 33 a ↓ 8)
Omeprazol	20 mg una vez por día	150 mg una vez por día	15	↓ 14 (↓ 32 a ↑ 9)	↓ 14 (↓ 24 a ↓ 3)	ND
Rifampicina	600 mg una vez por día		16	↑ 2 (↓ 7 a ↑ 12)	↓ 1 (↓ 8 a ↑ 7)	ND
25-desacetilrifampicina		150 mg una vez por día	16	↔ (↓ 13 a ↑ 15)	↓ 9 (↓ 23 a ↑ 7)	ND
Sildenafil	dosis única de 50 mg		16	↓ 7 (↓ 20 a ↑ 8)	↓ 3 (↓ 13 a ↑ 8)	ND
N-desmetil-sildenafil		75 mg una vez por día	16	↓ 10 (↓ 20 a ↑ 2)	↓ 8 (↓ 15 a ↓ 1)	ND

ND = no disponible

- a. Aumento = ↑; disminución = ↓; sin efecto = ↔
- b. El estudio de interacciones se realizó con una dosis más alta que la dosis recomendada de rilpivirina (25 mg una vez por día).

11.4 Microbiología

Mecanismo de acción



Emtricitabina: La emtricitabina, un análogo de nucleósido sintético 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 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 , y de la ADN polimerasa γ mitocondrial de mamíferos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

Tenofovir disoproxil fumarato: El tenofovir DF es un diéster de fosfonato nucleósido acíclico análogo del monofosfato de adenosina. El tenofovir DF requiere la hidrólisis inicial del diéster para su conversión a tenofovir y fosforilaciones subsiguientes por medio de enzimas celulares para formar el difosfato de tenofovir. El difosfato de tenofovir inhibe la actividad de la TI del VIH-1 al competir con el sustrato natural

5'-trifosfato de desoxiadenosina y, una vez incorporado al ADN, por la terminación de la cadena de ADN. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las ADN polimerasas α y β , de la ADN polimerasa y mitocondrial de mamíferos. Actividad antiviral

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

Emtricitabina: Se evaluó la actividad antiviral de la emtricitabina contra aislados 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 eficaz (CE50) para la emtricitabina estuvieron en el rango de

0,0013-0,64 μ M. La emtricitabina en cultivo celular mostró actividad antiviral contra los clades A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (los valores de CE50 variaron entre 0,007 y

0,075 μ M), y también actividad específica contra la cepa del VIH-2 (los valores de CE50 variaron entre 0,007 y 1,5 μ M). No se observaron efectos antagonistas en estudios de combinaciones farmacológicas de la emtricitabina con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) (abacavir, lamivudina, estavudina, tenofovir, zidovudina), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina y rilpivirina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir).

Rilpivirina: La rilpivirina exhibió actividad contra cepas de laboratorio del VIH-1 silvestre en una línea de linfocitos T con infección aguda, y la mediana de CE50

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

correspondiente al VIH-1_{III}B fue de 0,73 nM. La rilpivirina en cultivo celular demostró tener una actividad limitada contra el VIH-2, con una mediana de CE₅₀ de 5220 nM (rango de 2510 a

10830 nM). La rilpivirina demostró actividad antiviral contra un amplio panel de aislados primarios del grupo M del VIH-1 (subtipos A, B, C, D, F, G y H), con valores de CE₅₀

que variaron de 0,07 a 1,01 nM, y fue menos activa contra los aislados primarios del grupo O, con valores de CE₅₀ que variaron de 2,88 a 8,45 nM. La actividad antiviral de la rilpivirina no fue antagonista cuando se combinó con los NNRTI efavirenz, etravirina o nevirapina; los N(t)RTI abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina; los inhibidores de la proteasa amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o tipranavir; el inhibidor de la fusión enfuvirtida; el antagonista del correceptor CCR5 maraviroc; o el inhibidor de la transferencia de cadena mediada por la integrasa raltegravir.

Tenofovir disoproxil fumarato: Se evaluó la actividad antiviral del tenofovir contra aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, monocitos/macrófagos primarios y linfocitos de sangre periférica. Los valores de CE₅₀ correspondientes al tenofovir estuvieron dentro del rango de 0,04–8,5 µM. El tenofovir en cultivo celular mostró actividad antiviral contra los clades A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de CE₅₀ variaron entre 0,5–2,2 µM), así como también mostró actividad específica contra la cepa del VIH-2 (los valores de CE₅₀ variaron entre

1,6 µM–5,5 µM). No se observaron efectos antagonistas en estudios de combinaciones farmacológicas del tenofovir con NRTI (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina), NNRTI (delavirdina, efavirenz, nevirapina y rilpivirina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir).

Resistencia

En cultivo celular



Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: Se han seleccionado aislados del VIH-1 en cultivo celular con susceptibilidad reducida a la emtricitabina o al tenofovir. La susceptibilidad reducida a la emtricitabina estuvo asociada con sustituciones M184V/I en la TI del VIH-1. Los aislados del VIH-1 seleccionados por el tenofovir expresaron

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

una sustitución K65R en la TI del VIH-1 y redujeron 2-4 veces la susceptibilidad al tenofovir.

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

En sujetos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo

En un análisis de la resistencia realizado con los datos combinados obtenidos de sujetos que recibieron rilpivirina en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los ensayos clínicos C209 y C215 [ver Estudios clínicos (13)], la aparición de resistencia entre los sujetos fue mayor en el grupo de rilpivirina que en el grupo de efavirenz (ver la Tabla 8). En los estudios combinados, el 44% (34/77) de los fracasos virológicos en los grupos de rilpivirina presentó resistencia genotípica y fenotípica a la rilpivirina, en comparación con el 23% (10/43) de los fracasos virológicos en los grupos de efavirenz que presentó resistencia genotípica y fenotípica al efavirenz. Asimismo, apareció resistencia fenotípica y/o genotípica a la emtricitabina y al tenofovir en el 51% (39/77) y el 9% (7/77) de los fracasos virológicos en los grupos de rilpivirina, respectivamente, en comparación con el 16% (7/43) y el 9% (4/43) en los grupos de efavirenz.

Las sustituciones de NNRTI que aparecieron en los fracasos virológicos con rilpivirina incluyeron V90I, K101E/P/T, E138K/G, V179I/L, Y181I/C, V189I, H221Y, F227C/L y M230L, que estuvieron asociadas con un cambio fenotípico dentro del rango de

2,6-621 veces para la rilpivirina. La sustitución E138K apareció con mayor frecuencia durante el tratamiento con rilpivirina, comúnmente en combinación con la sustitución M184I. Las sustituciones M184I o V asociadas con la resistencia a la emtricitabina y la lamivudina aparecieron con mayor frecuencia en los fracasos virológicos con rilpivirina que en los fracasos virológicos con efavirenz (ver la Tabla 8).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tabla 8 Proporción de sustituciones de la transcriptasa inversa que aparecen con frecuencia en los fracasos virológicos presentados en sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215

	Rilpivirina	Efavirenz
	N=550	N=546
Fracasos virológicos (según el tratamiento)	77/523 (15%)	43/480 (9%)
Datos evaluables sobre la resistencia posteriores a los valores basales	64	27
Sustituciones de NNRTI emergentes en los fracasos virológicos con datos posteriores a los valores basales		
V90I	13% (8/64)	0
K101E/P/T	17% (11/64)	0
K103N	0	30% (8/27)
V106M	0	7% (2/27)
E138K/G	38% (24/64)	0
E138K+M184I ^a	30% (19/64)	0
V179I/D/L	5% (3/64)	4% (1/27)
V181C/I	11% (7/64)	0
Y188C	0	7% (2/27)
V189I	8% (5/64)	0
H221Y	9% (6/64)	0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Sustituciones de NRTI emergentes en los fracasos virológicos con datos posteriores a los valores basales

M184I o V	55% (35/64)	19% (5/27)
K65R/N	11% (7/64)	7% (2/27)

a. Esta combinación de sustituciones de NNRTI y NRTI constituye un subconjunto de los sujetos con la sustitución E138K.

Resistencia cruzada

Emtricitabina, rilpivirina y tenofovir disoproxil fumarato: En cultivo celular

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

Rilpivirina:

Virus mutante de NNRTI dirigido al sitio

Se ha observado resistencia cruzada entre los NNRTI. Las sustituciones únicas de NNRTI correspondientes a K101P, Y181I e Y181V redujeron 52 veces, 15 veces y 12 veces la susceptibilidad a la rilpivirina, respectivamente. La combinación de E138K y M184I redujo 6,7 veces la susceptibilidad a la rilpivirina, en comparación con 2,8 veces para la sustitución E138K sola. La sustitución K103N no mostró susceptibilidad reducida a la rilpivirina. Las combinaciones de 2 o 3 sustituciones asociadas con la resistencia a NNRTI produjeron una disminución de la susceptibilidad a la rilpivirina (cambio dentro del rango de 3,7-554 veces) en el 38% y el 66% de los mutantes, respectivamente.

En sujetos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo

COMPLERA®

Emtricitabina 200mg, Rilpivirina 25mg,

Tenofovir desoproxil fumarato 300mg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Página 38 de 49

Folleto Información Profesional

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

Es probable que se genere resistencia cruzada al efavirenz, la etravirina y/o la nevirapina después del fracaso virológico y el desarrollo de resistencia a la rilpivirina. En el análisis realizado con los datos combinados obtenidos de sujetos que recibieron rilpivirina en combinación con emtricitabina/tenofovir DF en los ensayos clínicos C209 y C215 [ver Estudios clínicos (13)], 34 sujetos con fracaso virológico presentaron indicios de resistencia a la rilpivirina. De estos sujetos, el 91% (N=31) tenía resistencia a la etravirina y al efavirenz, y el 65% (N=22) tenía resistencia a la nevirapina. En el grupo de efavirenz, ninguno de los 10 fracasos virológicos resistentes al efavirenz presentó resistencia a la etravirina en el fracaso. Los sujetos que presentaron fracaso virológico mientras recibían rilpivirina desarrollaron más sustituciones asociadas con la resistencia a NNRTI que generaron más resistencia cruzada a la clase de NNRTI y tuvieron una mayor probabilidad de mostrar resistencia cruzada a todos los NNRTI de la clase que los sujetos que presentaron un fracaso durante el tratamiento con efavirenz.

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

Tenofovir disoproxil fumarato: La sustitución K65R seleccionada por el tenofovir

COMPLERA®

Emtricitabina 200mg, Rilpivirina 25mg,
Tenofovir desoproxil fumarato 300mg



Página 39 de 49

Folleto Información Profesional

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

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

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

12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

La emtricitabina no fue genotóxica en la prueba bacteriana de retromutación (prueba de

Ames) ni en las determinaciones de linfoma de ratón o micronúcleos de ratón.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

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

La rilpivirina tuvo resultados negativos, tanto en ausencia como en presencia de un sistema de activación metabólica, en la determinación de retromutación de Ames *in vitro* y en la determinación de linfoma de ratón *in vitro* para la clastogenicidad. La

rilpivirina no indujo daño cromosómico en la prueba de micronúcleos *in vivo* en ratones.

En un estudio realizado en ratas, no se observaron efectos en el apareamiento ni en la fertilidad al administrar hasta 400 mg de rilpivirina por kg por día, una dosis de rilpivirina que mostró toxicidad materna. Esta dosis está asociada con una exposición

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

que es aproximadamente 40 veces más alta que la exposición obtenida en seres humanos con la dosis recomendada de 25 mg una vez por día.

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

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

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

12.2 Toxicología y/o farmacología en animales

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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 (*blood urea nitrogen*, BUN), glucosuria, proteinuria, fosfaturia y/o calciuria, y de disminuciones del fosfato sérico. Estas toxicidades se observaron con exposiciones (según los valores de ABC) 2-20 veces más altas que las observadas en los seres humanos. No se conoce la relación de las anomalías renales, en particular la fosfaturia, con la toxicidad ósea.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de COMPLERA se basa en los análisis de los datos obtenidos durante 48 semanas en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados: estudios C209 (ECHO) y C215 (THRIVE), realizados en sujetos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo (N=1368). Los estudios tienen un diseño idéntico, excepto por el régimen de fondo. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir ya sea

25 mg de rilpivirina (N=686) una vez por día o 600 mg de efavirenz (N=682) una vez por día junto con un régimen de fondo. En el estudio C209 (N=690), el régimen de fondo consistió en emtricitabina/tenofovir DF. En el estudio C215 (N=678), el régimen de fondo consistió en 2 NRTI: emtricitabina/tenofovir DF (60%, N=406) o lamivudina/zidovudina (30%, N=204) o abacavir más lamivudina (10%, N=68).

Para los sujetos que recibieron emtricitabina/tenofovir DF (N=1096) en los estudios C209 y C215, la media de la edad fue de 37 años (rango: 18-8), 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/mm³ (rango: 1-888) y el 31% tenía recuentos de linfocitos CD4+ <200 células/mm³. La mediana basal del ARN del VIH-1 plasmático era de 5 log₁₀ copias/ml (rango: 2-7). Los sujetos fueron estratificados según el ARN del VIH-1 basal. El 50% de los sujetos tenía cargas virales basales ≤100.000 copias/ml, el 39% de los sujetos tenía una carga viral basal de 100.000 copias/ml a 500.000 copias/ml, y el 11% de los sujetos tenía una carga viral basal >500.000 copias/ml.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Los resultados del tratamiento durante 48 semanas para el subconjunto de sujetos que recibieron emtricitabina/tenofovir DF en los estudios C209 y C215 (Tabla 9) concuerdan en general con los resultados del tratamiento para todos los sujetos que participaron (presentados en la ficha técnica de EDURANT).

Tabla 9 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de los estudios C209 y C215 (datos combinados correspondientes a los sujetos que recibieron rilpivirina o efavirenz en combinación con emtricitabina/tenofovir DF) en la semana 48^a

	Rilpivirina	Efavirenz
	N=55 0	N=54 6
ARN del VIH-1 <50 copias/ml ^b	83	81%
Fracaso virológico ^c	13	8%
Sin datos virológicos en la ventana de la semana		
Abandono del estudio debido a un evento adverso o la muerte ^d	2%	7%
Abandono del estudio por otros motivos ^e	2%	4%
Datos faltantes durante la ventana pero mientras se continuaba en el estudio	1%	<1%
ARN del VIH-1 <50 copias/ml por carga viral plasmática basal (copias/ml)		
≤100.000	89%	86%
>100.000 a ≤500.000	78%	78%
>500.000	66%	72%
Fracaso virológico^c por carga viral plasmática basal (copias/ml)		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

≤100.000	5%	3%
>100.000 a ≤500.000	20%	11%
>500.000	30%	18%

- a. El análisis se basó en los datos de las últimas cargas virales observadas dentro de la ventana de la semana 48 (semanas 44-54).
- b. La diferencia prevista (IC del 95%) de la tasa de respuesta es 1 (-3 a 6).
- c. Incluye a los sujetos que tenían ≥50 copias/ml en la ventana de la semana 48; 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 viral ≥50 copias/ml; y los sujetos que tuvieron un cambio en el régimen de fondo que no estaba permitido por el protocolo.
- d. 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 48.
- e. 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 al cabo de

48 semanas de tratamiento, el aumento medio del recuento de linfocitos CD4+ con respecto al valor basal fue de 193 células/mm³ para los sujetos tratados con rilpivirina más emtricitabina/tenofovir DF y de 182 células/mm³ para los sujetos tratados con efavirenz más emtricitabina/tenofovir DF.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****14 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO**

Los comprimidos de COMPLERA 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. Cada frasco contiene 30 comprimidos.

- Debe conservarse a menos de 30 °C.
- Mantener el envase bien cerrado.
- No usar si falta el sello que cubre la abertura del frasco o si el sello está dañado.

15 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Se debe informar a los pacientes lo siguiente:

- Los pacientes deben permanecer bajo la atención de un médico mientras utilizan COMPLERA.
- Se debe informar a los pacientes que COMPLERA no cura la infección por el VIH. Los pacientes deben permanecer en continuo tratamiento contra el VIH para controlar la infección causada por este virus y disminuir las enfermedades relacionadas con el VIH. Se debe avisar a los pacientes que las disminuciones sostenidas en el nivel de ARN del VIH plasmático se han asociado con una reducción del riesgo de evolución al SIDA y de muerte.
- Se debe indicar a los pacientes que tomen mayores recaudos de seguridad al tener relaciones sexuales, y que usen preservativos de látex o poliuretano para

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

reducir la probabilidad del contacto sexual con cualquier líquido corporal, como el semen, las secreciones vaginales o la sangre. Se debe indicar a los pacientes que nunca reutilicen ni compartan agujas.

- Es importante tomar COMPLERA con alimentos siguiendo un esquema de administración regular y evitar omitir dosis. Las bebidas proteicas no constituyen una comida. Si el paciente omite una dosis de COMPLERA dentro de las 12 horas del momento en que generalmente la toma, el paciente debe tomar esta dosis de COMPLERA con alimentos lo antes posible y, luego, tomar la siguiente dosis de COMPLERA en el horario habitual programado. Si el paciente omite una dosis de COMPLERA por más de 12 horas, el paciente no debe tomar esta dosis omitida, sino que debe continuar con el esquema de administración habitual. Informe al paciente que no debe tomar una cantidad mayor ni menor que la dosis recetada de COMPLERA en ninguna ocasión.
- Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales. El tratamiento con COMPLERA debe suspenderse en todos los pacientes que presenten síntomas clínicos que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (incluidos náuseas, vómitos, molestias estomacales inusuales o inesperadas, y debilidad) [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
- Los pacientes con VIH-1 deben realizarse una prueba para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. Se han informado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VHB y el VIH-1 que han suspendido el tratamiento con EMTRIVA o VIREAD [ver Advertencias y precauciones (5.2)]. No debe suspenderse la administración de COMPLERA sin informar primero al médico.
- Se han informado casos de disfunción renal, entre los que se incluyen insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi, en asociación con el uso de VIREAD. Debe evitarse administrar COMPLERA con el uso reciente o concomitante de un fármaco nefrotóxico [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- COMPLERA puede interactuar con muchos fármacos; por lo tanto, se debe indicar a los pacientes que informen a su médico acerca del uso de cualquier otro medicamento o producto a base de hierbas, ya sea de venta con receta o de venta libre, incluida la hierba de San Juan [*ver Advertencias y precauciones (5.4)*].
- COMPLERA no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas CYP3A o el aumento del pH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a COMPLERA o a la clase de NNRTI: los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína; los antimicobacterianos rifabutina, rifampicina, rifapentina; los inhibidores de la bomba de protones, como esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol; el glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única); o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) [*ver Contraindicaciones (4)*].
- Se debe informar a los pacientes que ha habido casos de 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 COMPLERA. Si presentan síntomas depresivos, deben someterse a una evaluación médica inmediata [*ver Advertencias y precauciones (5.5)*].
- Con el uso de VIREAD, se han observado disminuciones en la densidad mineral ósea. Debe considerarse el monitoreo de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea [*ver Advertencias y precauciones (5.6)*].
- COMPLERA no debe coadministrarse con ATRIPLA, TRUVADA, EMTRIVA, VIREAD ni EDURANT; ni con fármacos que contienen lamivudina, incluidos COMBIVIR, EPIVIR o EPIVIR-HBV, EPZICOM o TRIZIVIR; ni con HEPSERA [*ver Advertencias y precauciones (5.7)*].
- Puede producirse una redistribución o acumulación de la grasa corporal en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral, y no se conocen la causa ni

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
COMPLERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

los efectos de estos trastornos a largo plazo en la salud [ver *Advertencias y precauciones (5.8)*].

- En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA), es posible que poco después de comenzar el tratamiento contra el VIH se presenten signos y síntomas de inflamación originados por infecciones previas. Se cree que estos síntomas se deben a una mejora en la respuesta inmunitaria del cuerpo, que permite que el organismo combata las infecciones que pueden haber estado presentes sin mostrar síntomas evidentes. Se debe indicar a los pacientes que

informen inmediatamente a su médico acerca de cualquier síntoma de infección [ver

Advertencias y precauciones (5.9)].

COMPLERA, ATRIPLA, EMTRIVA, HEPSERA, TRUVADA y VIREAD son marcas comerciales de Gilead Sciences, Inc., o de una de sus compañías relacionadas. EDURANT es una marca comercial de Janssen R&D Ireland. 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.

USAUG11LATAMAPR12



Elaborado en:
Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá.

Procedente de USA y/o Canadá y/o Argentina y en uso de sub-licencia de Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires, Argentina, otorgada por el licenciante Gilead Sciences Inc., USA.

Importado en Chile por:

Gador Limitada, San Isidro 471, Local 6 Oaseo Las Palmas N° 2212, Providencia, Santiago, Chile.

Acondicionado y Distribuido en Chile por: Laboratorio Pharma Isa Ltda, Alcalde Guzmán 1420, Quilicura, Santiago y/o Kuehne + Naguel Ltda, Carlos Fernandez 260, Santiago

COMPLERA®

Emtricitabina 200mg, Rilpivirina 25mg,
Tenofovir desoprosil fumarato 300mg