



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-11283-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-003643-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003643-17-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GILEAD SCIENCES INC., representada por GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRUVADA / TENOFOVIR DISOPROXIL - EMTRICITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TENOFOVIR DISOPROXIL (COMO FUMARATO) 245 mg – EMTRICITABINA 200 mg; aprobada por Certificado N° 52.903.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GILEAD SCIENCES INC., representada por GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRUVADA / TENOFOVIR DISOPROXIL - ÉMTRICITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TENOFOVIR DISOPROXIL (COMO FUMARATO) 245 mg – EMTRICITABINA 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-19930724-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.903, cuando el mismo se presente de la presente Disposición.

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

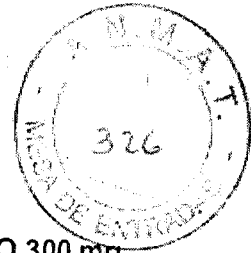
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003643-17-6

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.11.03 09:44:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.03 09:44:17 -03'00'

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

TRUVADA®

EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Emtricitabina 200 mg
Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir) 300 mg
Excipientes: Croscaramelosa sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Almidón pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Opadry II Azul Y 3010701* c.s.
*laca aluminica FD&C Azul N°2, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, lactosa monohidrato, dióxido de titanio y triacetina.

1. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por el VIH, combinaciones.


Código ATC: J05AR03

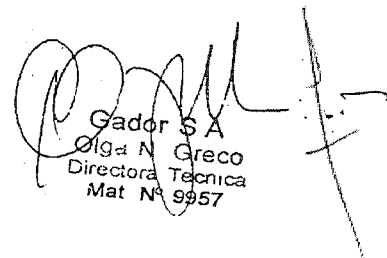
2. USO E INDICACIONES

TRUVADA®, una asociación de emtricitabina y tenofovir DF, está indicado en asociación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección causada por el VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más. [consulte posología y forma de administración (4) y Estudios clínicos (8)].

Deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con TRUVADA® para tratar la infección por el VIH-1:

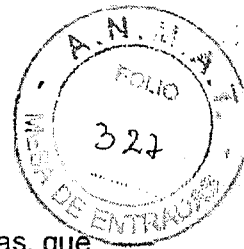
- No se recomienda el uso de TRUVADA® como parte de una pauta de tres nucleósidos.
- TRUVADA® no se debe administrar concomitantemente con otros fármacos que contengan emtricitabina, tenofovir DF, tenofovir alafenamida o lamivudina [véase Advertencias y precauciones (7.1.4)].
- En los pacientes que hayan recibido anteriormente tratamiento con antirretrovirales, el uso de TRUVADA® debe basarse en los análisis de laboratorio y en los tratamientos anteriores [véase Microbiología (3.2.3)].


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


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

1

IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT



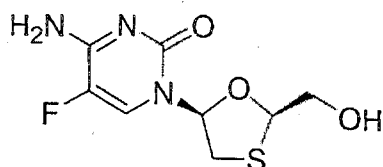
3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de TRUVADA® son comprimidos de asociación en dosis fijas, que contienen emtricitabina y tenofovir DF. La emtricitabina es un análogo nucleosídico sintético de la citidina. El tenofovir DF (tenofovir DF) se convierte *in vivo* en tenofovir, un análogo (nucleótido) fosfonato nucleósido acíclico de 5'-monofosfato de adenosina. La emtricitabina y el tenofovir presentan actividad inhibitoria contra la retrotranscriptasa del VIH-1.

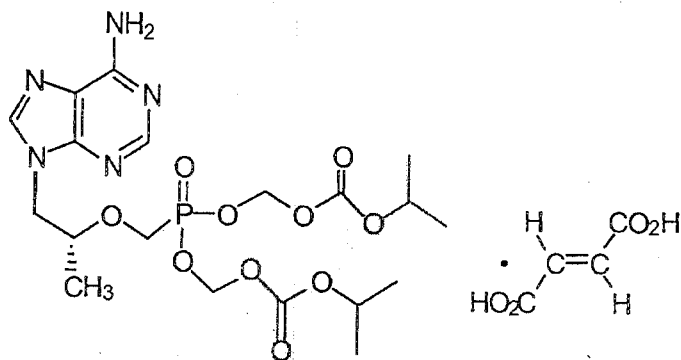
Emtricitabina: El nombre químico de la emtricitabina es 5-fluoro-1-(2*R*,5*S*)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. La emtricitabina es el enantiómero (-) de un análogo tio de la citidina, el cual difiere de otros análogos de la citidina porque tiene un flúor en la posición 5.

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




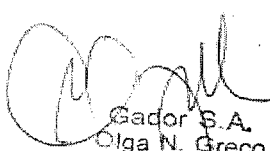
La emtricitabina es un polvo cristalino, de color blanco a blanquecino, con una solubilidad de aproximadamente 112 mg/ml en agua a 25 °C. El coeficiente de partición (log p) de la emtricitabina es -0,43, y el pKa, 2,65.

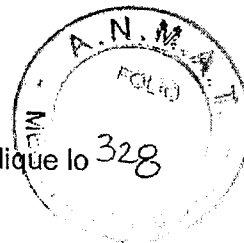
Tenofovir DF: El tenofovir DF es una sal de ácido fumárico del éster bis-isopropoxycarboniloximetil derivado del tenofovir. El nombre químico del tenofovir DF es fumarato de 9-[(*R*)-2-[[bis[[isopropoxycarbonil]oxi]-metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1). Su fórmula molecular es $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P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



El tenofovir DF es un polvo cristalino, de color blanco a blanquecino, con una solubilidad de aproximadamente 13,4 mg/ml en agua a 25 °C. El coeficiente de partición (log p) del disoproxilo de tenofovir es 1,25 y el pKa, 3,75. Todas las


GABOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
C.N.I. 13.673.711


Gabor S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 2957
2
IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT



dosificaciones se expresan en términos de tenofovir DF, excepto cuando se indique lo contrario.

Los comprimidos de TRUVADA® se administran por vía oral. Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir DF (que equivalen a 245 mg de disoproxilo de tenofovir) como principios activos. Los comprimidos también incluyen los siguientes excipientes: croscaramelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado (sin gluten). Los comprimidos están recubiertos con Opadry II azul Y-30-10701, que contiene laca alumínica FD&C Azul N°2, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, lactosa monohidrato, dióxido de titanio y triacetina.

3.2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Para más información sobre el mecanismo de acción, la actividad antiviral, la resistencia y la resistencia cruzada, consúltense los prospectos de EMTRIVA® (emtricitabina) y VIREAD® (tenofovir DF).

3.2.1 Mecanismo de acción


TRUVADA® es una asociación en dosis fijas de los antivirales emtricitabina y tenofovir DF [véase *Microbiología* (3.2.3)].

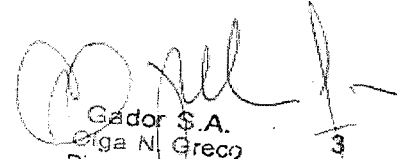
3.2.2 Farmacocinética

TRUVADA®: Un comprimido de TRUVADA® fue bioequivalente a una cápsula de EMTRIVA® (200 mg de emtricitabina) más un comprimido de VIREAD® (300 mg de tenofovir DF), después de su administración como dosis única a sujetos sanos en ayunas (N = 39).

Emtricitabina: Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina se resumen en la tabla 1. Después de la administración oral de emtricitabina, esta se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de una a dos horas después de la administración de la dosis. Menos del 4 % de la emtricitabina se une *in vitro* a las proteínas plasmáticas de seres humanos, y la unión es independiente de la concentración, dentro del rango de 0,02 a 200 µg/ml. Después de la administración de emtricitabina radiomarcada, se recupera aproximadamente el 86 % en la orina y el 13 % como metabolitos. Los metabolitos de la emtricitabina son 3'-sulfóxido diastereómeros y su conjugado con ácido glucurónico. La emtricitabina se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de una dosis oral única de emtricitabina, la vida media plasmática de la emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

Tenofovir DF: Las propiedades farmacocinéticas del tenofovir DF se resumen en la tabla 1. Después de la administración oral de tenofovir DF, las concentraciones máximas de tenofovir en el suero se alcanzaron en $1,0 \pm 0,4$ horas. Menos del 0,7 % del tenofovir se une *in vitro* a las proteínas plasmáticas de seres humanos, y la unión es independiente de la concentración, dentro del rango de 0,01 a 25 µg/ml. Aproximadamente entre el 70 y el 80 % de la dosis intravenosa de tenofovir se


GADOR S.A.
Gustavo H. Osit
Apoderado
C.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957
3
IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT



recupera como fármaco inalterado en la orina. El tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de una dosis única por vía oral de tenofovir DF, la vida media de eliminación terminal del tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

Tabla 1 Parámetros farmacocinéticos de una dosis única de emtricitabina y tenofovir en adultos^a

| | Emtricitabina | Tenofovir |
|--|--------------------------|----------------|
| Biodisponibilidad oral en ayunas ^b (%) | 92 (83,1–106,4) | 25 (NC–45,0) |
| Vida media de eliminación terminal plasmática ^b (horas) | 10 (7,4–18,0) | 17 (12,0–25,7) |
| C _{máx} ^c (µg/ml) | 1,8 ± 0,72 ^d | 0,30 ± 0,09 |
| AUC ^c (µg·h/ml) | 10,0 ± 3,12 ^d | 2,29 ± 0,69 |
| CL/F ^c (ml/min) | 302 ± 94 | 1043 ± 115 |
| CL _{renal} ^c (ml/min) | 213 ± 89 | 243 ± 33 |

- a. NC = No calculado
- b. Mediana (intervalo)
- c. Media (±DE)
- d. Datos presentados como valores en estado de equilibrio

Efectos de los alimentos en la absorción oral


Se puede administrar TRUVADA® con o sin alimentos. La administración de TRUVADA® después de una comida con alto contenido de grasas (784 kcal; 49 gramos de grasa) o de una comida ligera (373 kcal; 8 gramos de grasa) retrasó el tiempo hasta la C_{máx} del tenofovir en aproximadamente 0,75 horas. Los aumentos medios del AUC y de la C_{máx} del tenofovir fueron de aproximadamente el 35 % y el 15 %, respectivamente, cuando se administró con una comida con alto contenido de grasas o con una comida ligera, en comparación con su administración en ayunas. En estudios de inocuidad y eficacia anteriores, el tenofovir DF se administró con alimentos. Las exposiciones sistémicas de la emtricitabina (AUC y C_{máx}) no se vieron afectadas cuando se administró TRUVADA® con comidas con un alto contenido de grasas o con comidas ligeras.

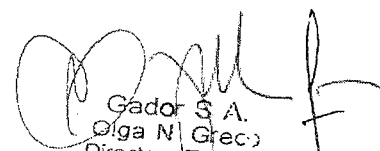
Poblaciones específicas

Raza

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

Tenofovir DF: No hubo un número suficiente de sujetos de grupos raciales y étnicos, aparte de la raza blanca, para poder determinar adecuadamente las posibles diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones después de la administración de tenofovir DF.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osorio
Apoderado
D.N.I. 13.673.711


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat N° 995/ 4

IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT



Sexo

Emtricitabina y tenofovir DF: Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina y del tenofovir son similares en los pacientes de ambos sexos.

Pacientes pediátricos

TRUVADA® no debe administrarse a pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 que sean menores de 12 años o que tengan un peso inferior a 35 kg.

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

Tenofovir DF: Las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en estado de equilibrio se evaluaron en 8 sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 (de 12 a menos de 18 años de edad). Los valores medios (\pm DE) de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{tau} son $0,38 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ y $3,39 \pm 1,22 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. La exposición al tenofovir alcanzada en estos sujetos pediátricos que recibieron dosis diarias de 300 mg de tenofovir DF por vía oral fue similar a las exposiciones alcanzadas en los adultos que recibieron 300 mg de tenofovir DF una vez por día.

Pacientes geriátricos


No se han evaluado totalmente las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina y del tenofovir en personas de edad avanzada (65 años o más).

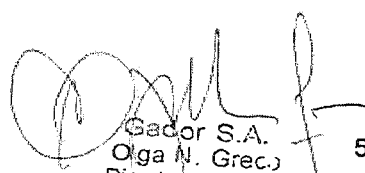
Pacientes con disfunción renal

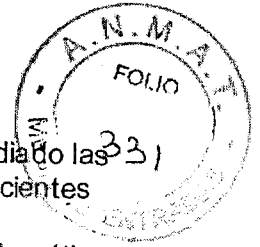
Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina y del tenofovir están alteradas en los pacientes con disfunción renal [véase *Advertencias y precauciones (7.1.2)*]. En los pacientes adultos con depuración de creatinina inferior a 50 ml/min, aumentaron la $C_{m\acute{a}x}$ y el $\text{AUC}_{0-\infty}$ de la emtricitabina y del tenofovir. Se recomienda modificar el intervalo de administración de TRUVADA® en los pacientes adultos con una depuración de creatinina estimada de 30 a 49 ml/min. No hay datos disponibles que permitan hacer recomendaciones sobre la dosis a utilizar en pacientes pediátricos con disfunción renal. TRUVADA® no se debe emplear en pacientes con una depuración de creatinina estimada inferior a 30 ml/min ni en pacientes con enfermedad renal terminal que requieren diálisis [véase *Posología y forma de administración (4)*].

Pacientes con disfunción hepática

Se han estudiado las propiedades farmacocinéticas del tenofovir después de una dosis de 300 mg de tenofovir DF en pacientes no infectados por el VIH y con disfunción hepática de moderada a grave. No hubo alteraciones importantes en las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en los pacientes con disfunción hepática, en


GADOR S.A.
Gustavo H. Osti
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
IF-2017-19930207-APN-#ANMAT




comparación con los pacientes con función hepática normal. No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de TRUVADA® ni de la emtricitabina en los pacientes con disfunción hepática; sin embargo, las enzimas hepáticas no metabolizan significativamente la emtricitabina, por lo que la repercusión de la disfunción hepática debería ser limitada.

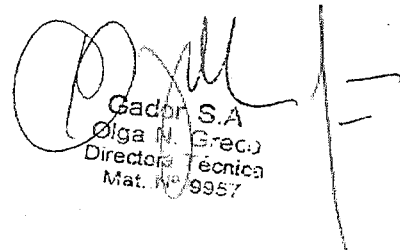
Evaluación de las interacciones farmacológicas

Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina y del tenofovir en estado de equilibrio no se vieron afectadas cuando se administraron emtricitabina y tenofovir DF juntos, en comparación con la administración de cada fármaco por separado.

Los estudios *in vitro* y los estudios clínicos farmacocinéticos sobre interacciones farmacológicas han demostrado que la posibilidad de interacciones mediadas por el CYP que afectan a la emtricitabina y al tenofovir con otros medicamentos es baja.

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre emtricitabina y famciclovir, indinavir, estavudina, tenofovir DF y zidovudina (véanse las tablas 2 y 3). De manera similar, no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre tenofovir DF y efavirenz, metadona, nelfinavir, anticonceptivos orales, la ribavirina o el sofosbuvir en estudios realizados en voluntarios sanos (véanse las tablas 4 y 5).


GADOR S.A.
Gustavo H. Osti - I
Apoderado
D.N.I. 13.633.711


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

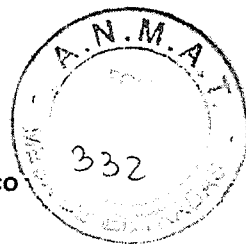


Tabla 2 Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de la emtricitabina en presencia del fármaco administrado concomitantemente^a


| Fármaco coadministrado | Dosis del fármaco coadministrado (mg) | Dosis de emtricitabina (mg) | N | % de cambio en los parámetros farmacocinéticos de la emtricitabina ^b (IC del 90 %) | | |
|------------------------|---------------------------------------|------------------------------|----|---|-----|-----------------------|
| | | | | C _{máx} | AUC | C _{mín} |
| Tenofovir DF | 300 una vez por día x 7 días | 200 una vez por día x 7 días | 17 | ↔ | ↔ | ↑ 20 (↑ 12 a ↑ 29) |
| Zidovudina | 300 dos veces al día x 7 días | 200 una vez por día x 7 días | 27 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Indinavir | 800 x 1 | 200 x 1 | 12 | ↔ | ↔ | N.C. |
| Famciclovir | 500 x 1 | 200 x 1 | 12 | ↔ | ↔ | N.C. |
| Estavudina | 40 x 1 | 200 x 1 | 6 | ↔ | ↔ | N.C. |

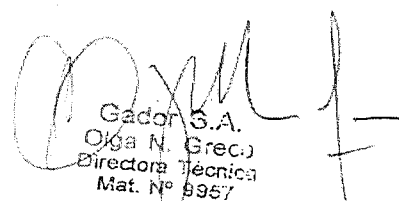
- a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.
 b. ↑ = Aumento; ↔ = Sin efecto; N.C. = No corresponde.

Tabla 3 Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en presencia de emtricitabina^a

| Fármaco coadministrado | Dosis del fármaco coadministrado (mg) | Dosis de emtricitabina (mg) | N | % de cambio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado ^b (IC del 90 %) | | |
|------------------------|---------------------------------------|------------------------------|----|--|----------------------|------------------|
| | | | | C _{máx} | AUC | C _{mín} |
| Tenofovir DF | 300 una vez por día x 7 días | 200 una vez por día x 7 días | 17 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Zidovudina | 300 dos veces al día x 7 días | 200 una vez por día x 7 días | 27 | ↑ 17 (↑ 0 a ↑ 38) | ↑ 13 (↑ 5 a ↑ 20) | ↔ |
| Indinavir | 800 x 1 | 200 x 1 | 12 | ↔ | ↔ | N.C. |
| Famciclovir | 500 x 1 | 200 x 1 | 12 | ↔ | ↔ | N.C. |
| Estavudina | 40 x 1 | 200 x 1 | 6 | ↔ | ↔ | N.C. |

- a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.
 b. ↑ = Aumento; ↔ = Sin efecto; N.C. = No corresponde.


 GADOR S.A.
 Gustavo H. Osorio
 Apoderado
 D.N.I. 13.613.713



 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957
 7

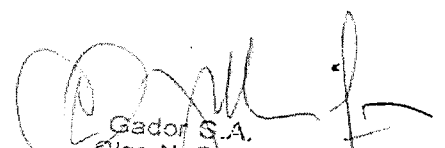
IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT



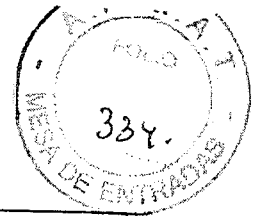
Tabla 4 Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del tenofovir^a en presencia del fármaco administrado concomitantemente

| Fármaco coadministrado | Dosis del fármaco coadministrado (mg) | N | % de cambio en los parámetros farmacocinéticos del tenofovir ^b (IC del 90 %) | | |
|--|---------------------------------------|----|--|------------------------|---------------------------|
| | | | C _{máx} | AUC | C _{mín} |
| Atazanavir ^c | 400 una vez por día x 14 días | 33 | ↑ 14 (↑ 8 a ↑ 20) | ↑ 24 (↑ 21 a ↑ 28) | ↑ 22 (↑ 15 a ↑ 30) |
| Atazanavir/ Ritonavir ^c | 300/100 una vez por día | 12 | ↑ 34 (↑ 20 a ↑ 51) | ↑ 37 (↑ 30 a ↑ 45) | ↑ 29 (↑ 21 a ↑ 36) |
| Darunavir/ Ritonavir ^d | 300/100 dos veces al día | 12 | ↑ 24 (↑ 8 a ↑ 42) | ↑ 22 (↑ 10 a ↑ 35) | ↑ 37 (↑ 19 a ↑ 57) |
| Indinavir | 800 tres veces al día x 7 días | 13 | ↑ 14 (↓ 3 a ↑ 33) | ↔ | ↔ |
| Ledipasvir/ sofosbuvir ^{e,f} | 90/400 una vez al día x 10 días | 24 | ↑ 47 (↑ 37 a ↑ 58) | ↑ 35 (↑ 29 a ↑ 42) | ↑ 47 (↑ 38 a ↑ 57) |
| Ledipasvir/ sofosbuvir ^{e,g} | | 23 | ↑ 64 (↑ 54 a ↑ 74) | ↑ 50 (↑ 42 a ↑ 59) | ↑ 59 (↑ 49 a ↑ 70) |
| Ledipasvir/ sofosbuvir ^h | 90/400 una vez al día x 14 días | 15 | ↑ 79 (↑ 56 a ↑ 104) | ↑ 98 (↑ 77 a ↑ 123) | ↑ 163 (↑ 132 a ↑ 197) |
| Ledipasvir/ sofosbuvir ⁱ | 90/400 una vez al día x 10 días | 14 | ↑ 32 (↑ 25 a ↑ 39) | ↑ 40 (↑ 31 a ↑ 50) | ↑ 91 (↑ 74 a ↑ 110) |
| Ledipasvir/ Sofosbuvir | 90/400 una vez al día x 10 días | 29 | ↑ 61 (↑ 51 to ↑ 72) | ↑ 65 (↑ 59 to ↑ 71) | ↑ 115 (↑ 105 to ↑ 126) |
| Lopinavir/ Ritonavir | 400/100 dos veces al día x 14 días | 24 | ↔ | ↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38) | ↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66) |
| Saquinavir/ Ritonavir | 1000/100 dos veces al día x 14 días | 35 | ↔ | ↔ | ↑ 23 (↑ 16 a ↑ 30) |
| Sofosbuvir ^k | 400 dosis única | 16 | ↑ 25 (↑ 8 a ↑ 45) | ↔ | ↔ |
| Sofosbuvir/ Velpatasvir ^l | 400/100 una vez al día | 24 | ↑ 55 (↑ 43 to ↑ 68) | ↑ 30 (↑ 24 to ↑ 36) | ↑ 39 (↑ 31 to ↑ 48) |
| Sofosbuvir/ Velpatasvir ^m | 400/100 una vez al día | 29 | ↑ 55 (↑ 45 to ↑ 66) | ↑ 39 (↑ 33 to ↑ 44) | ↑ 52 (↑ 45 to ↑ 59) |


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


Gador S.A.
 Olga N. Crec
 Directora Técnica
 Mat. Nº 9357


IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT

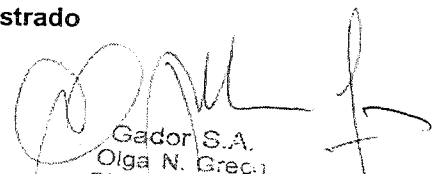


| | | | | | |
|---|--------------------------------------|----|-------------------------|------------------------|---------------------------|
| Sofosbuvir/ Velpatasvir ^a | 400/100 una vez al día | 15 | ↑ 77 (↑ 53 to ↑ 104) | ↑ 81 (↑ 68 to ↑ 94) | ↑ 121 (↑ 100 to ↑ 143) |
| Sofosbuvir/ Velpatasvir ^b | 400/100 una vez al día | 24 | ↑ 36 (↑ 25 to ↑ 47) | ↑ 35 (↑ 29 to ↑ 42) | ↑ 45 (↑ 39 to ↑ 51) |
| Sofosbuvir/ Velpatasvir ^c | 400/100 una vez al día | 24 | ↑ 44 (↑ 33 to ↑ 55) | ↑ 40 (↑ 34 to ↑ 46) | ↑ 84 (↑ 76 to ↑ 92) |
| Sofosbuvir/ Velpatasvir ^d | 400/100 una vez al día | 30 | ↑ 46 (↑ 39 to ↑ 54) | ↑ 40 (↑ 34 to ↑ 45) | ↑ 70 (↑ 61 to ↑ 79) |
| Tacrolimus | 0,05 mg/kg dos veces al día x 7 días | 21 | ↑ 13 (↑ 1 a ↑ 27) | ⇔ | ⇔ |
| Tipranavir/ Ritonavir ^e | 500/100 dos veces al día | 22 | ↓ 23 (↓ 32 a ↓ 13) | ↓ 2 (↓ 9 a ↑ 5) | ↑ 7 (↓ 2 a ↑ 17) |
| | 750/200 dos veces al día (23 dosis) | 20 | ↓ 38 (↓ 46 a ↓ 29) | ↑ 2 (↓ 6 a ↑ 10) | ↑ 14 (↑ 1 a ↑ 27) |

- Los sujetos recibieron 300 mg de tenofovir DF una vez por día.
- Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ⇔
- Prospecto de atazanavir.
- Prospecto de darunavir.
- Datos generados a partir de la dosificación simultánea con ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (con 12 horas de separación) evidenció resultados similares.
- La comparación se basa en las exposiciones al administrar como atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir DF.
- La comparación se basa en las exposiciones al administrar como darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir DF.
- En el estudio se coadministró efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF con ledipasvir/sofosbuvir.
- En el estudio se coadministró emtricitabina/rilpivirina/tenofovir DF con ledipasvir/sofosbuvir.
- En el estudio se coadministró emtricitabina/tenofovir DF + dolutegravir con ledipasvir/sofosbuvir.
- En el estudio se coadministró efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF con sofosbuvir.
- La comparación se basa en las exposiciones al administrar como atazanavir/ritonavir con emtricitabina/tenofovir DF.
- La comparación se basa en las exposiciones al administrar como darunavir/ritonavir con emtricitabina/tenofovir DF.
- En el estudio se coadministró efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF con sofosbuvir/velpatasvir.
- En el estudio se coadministró con sofosbuvir/velpatasvir.
- En el estudio se coadministró emtricitabina/rilpivirina/tenofovir DF con sofosbuvir/velpatasvir.
- Administrado como raltegravir + emtricitabina/tenofovir DF.
- Prospecto de tipranavir.

No se observó ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos de los siguientes fármacos al coadministrarlos con TRUVADA: abacavir, didanosina (comprimidos amortiguados), emtricitabina, entecavir y lamivudina. Tabla 5 Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en presencia de tenofovir



Gustavo H. Osorio
 Apoderado
 D.N.I. 13.673.711

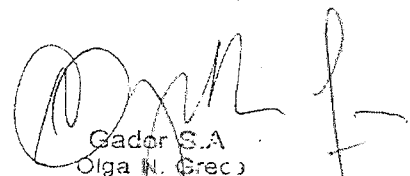

Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957

IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT

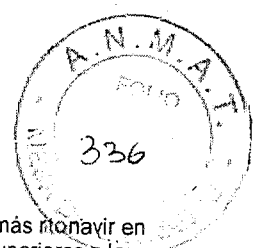


| Fármaco coadministrado | Dosis del fármaco coadministrado (mg) | N | % de cambio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado ^a (IC del 90 %) | | |
|-------------------------|---|----|--|------------------------------------|------------------------------------|
| | | | C _{máx} | AUC | C _{mín} |
| Abacavir | 300 una vez | 8 | ↑ 12 (↓ 1 a ↑ 26) | ⇔ | N.C. |
| Atazanavir ^b | 400 una vez por día x 14 días | 34 | ↓ 21 (↓ 27 a ↓ 14) | ↓ 25 (↓ 30 a ↓ 19) | ↓ 40 (↓ 48 a ↓ 32) |
| Atazanavir ^b | Atazanavir/Ritonavir 300/100 una vez por día x 42 días | 10 | ↓ 28 (↓ 50 a ↑ 5) | ↓ 25 ^c (↓ 42 a ↓ 3) | ↓ 23 ^c (↓ 46 a ↑ 10) |
| Darunavir ^d | Darunavir/Ritonavir 300/100 una vez por día | 12 | ↑ 16 (↓ 6 a ↑ 42) | ↑ 21 (↓ 5 a ↑ 54) | ↑ 24 (↓ 10 a ↑ 69) |
| Didanosina ^e | 250 una vez, concomitantemente con tenofovir DF y una comida ligera | 33 | ↓ 20 ^g (↓ 32 a ↓ 7) | ⇔ ^g | N.C. |
| Emtricitabina | 200 una vez por día x 7 días | 17 | ⇔ | ⇔ | ↑ 20 (↑ 12 a ↑ 29) |
| Indinavir | 800 tres veces al día x 7 días | 12 | ↓ 11 (↓ 30 a ↑ 12) | ⇔ | ⇔ |
| Entecavir | 1 una vez por día x 10 días | 28 | ⇔ | ↑ 13 (↑ 11 a ↑ 15) | ⇔ |
| Lamivudina | 150 dos veces al día x 7 días | 15 | ↓ 24 (↓ 34 a ↓ 12) | ⇔ | ⇔ |
| Lopinavir Ritonavir | Lopinavir/Ritonavir 400/100 dos veces al día x 14 días | 24 | ⇔ | ⇔ | ⇔ |
| Saquinavir | Saquinavir/Ritonavir 1000/100 dos veces al día x 14 días | 32 | ↑ 22 (↑ 6 a ↑ 41) | ↑ 29 ^h (↑ 12 a ↑ 48) | ↑ 47 ^h (↑ 23 a ↑ 76) |
| Ritonavir | | | ⇔ | ⇔ | ↑ 23 (↑ 3 a ↑ 46) |
| Tacrolimus | 0,05 mg/kg dos veces al día x 7 días | 21 | ⇔ | ⇔ | ⇔ |
| Tipranavir | Tipranavir/Ritonavir 500/100 dos veces al día | 22 | ↓ 17 (↓ 26 a ↓ 6) | ↓ 18 (↓ 25 a ↓ 9) | ↓ 21 (↓ 30 a ↓ 10) |
| | Tipranavir/Ritonavir 750/200 dos veces al día (23 dosis) | 20 | ↓ 11 (↓ 16 a ↓ 4) | ↓ 9 (↓ 15 a ↓ 3) | ↓ 12 (↓ 22 a 0) |


GADOR S.A.
 Gustavo H. Osti
 Apoderado
 C.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9357
 10

IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT



- a. Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ∞; N.C.= No corresponde.
- b. Prospecto de atazanavir.
- c. En los pacientes infectados por el VIH, al añadir tenofovir DF al atazanavir en dosis de 300 mg más ritonavir en dosis de 100 mg, se obtuvieron valores de AUC y C_{min} de atazanavir que fueron 2,3 y 4 veces superiores a los valores correspondientes observados con atazanavir en dosis de 400 mg cuando se administró solo.
- d. Prospecto de darunavir.
- e. Prospecto de didanosina. Los sujetos recibieron cápsulas con recubrimiento entérico de didanosina.
- f. 373 kcal, 8,2 g de grasa.
- g. Frente a 400 mg de didanosina (cápsulas con recubrimiento entérico) solo administrados en ayunas.
- h. Se espera que los aumentos en el AUC y la C_{min} no sean clínicamente significativos; por lo tanto, no se requieren ajustes en las dosis cuando el tenofovir DF y el saquinavir reforzado con ritonavir se administran juntos.
- i. Prospecto de tipranavir.


La administración concomitante de tenofovir DF con didanosina produce cambios en las propiedades farmacocinéticas de la didanosina que pueden tener importancia clínica. La administración concomitante de tenofovir DF con cápsulas con recubrimiento entérico de didanosina aumenta significativamente la C_{max} y el AUC de la didanosina. Cuando se administraron cápsulas con recubrimiento entérico de 250 mg de didanosina con tenofovir DF, las exposiciones sistémicas a la didanosina fueron similares a las observadas con las cápsulas con recubrimiento entérico de 400 mg solas administradas en ayunas. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Consulte *Interacciones farmacológicas (7.2.1)* con respecto al uso de la didanosina con tenofovir DF.

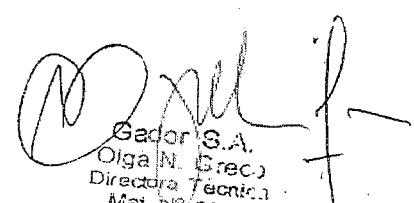
3.2.3 Microbiología

Mecanismo de acción

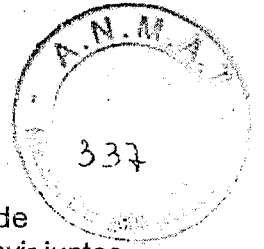
Emtricitabina: La emtricitabina, un análogo nucleosídico sintético de la citidina, es fosforilado por enzimas celulares para formar 5'-trifosfato de emtricitabina. El 5'-trifosfato de emtricitabina inhibe la actividad de la retrotranscriptasa (RT) del VIH-1, al competir con el sustrato natural 5'-trifosfato de desoxicitidina e incorporarse al ADN viral incipiente, lo que produce la terminación de la cadena. El 5'-trifosfato de emtricitabina es un inhibidor débil de las polimerasas α , β y ϵ del ADN de mamíferos, y de la polimerasa y del ADN mitocondrial.

Tenofovir DF: El tenofovir DF es un diéster de fosfonato nucleosídico 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 RT del VIH-1, al competir con el sustrato natural 5'-trifosfato de desoxiadenosina y, después de su incorporación al ADN, por la terminación de la cadena de ADN. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas α y β del ADN de mamíferos, y de la polimerasa y del ADN mitocondrial.


GADOR S.A.
Gustavo H. Os
Apoderado
D.N.I. 13.673.711


Gador S.A.
Olga M. Breco
Directora Técnica
Mat. N° 9957
11

IF-2017-19930207-APN-DÉRM#ANMAT



Actividad antiviral

Emtricitabina y tenofovir DF: no se observó ningún antagonismo en estudios de asociación que evaluaron la actividad antiviral de la emtricitabina y del tenofovir juntos en cultivo celular.


Emtricitabina: Se evaluó la actividad antiviral de la emtricitabina contra cepas aisladas clínicas y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, línea celular MAGI-CCR5 y células mononucleares de sangre periférica. Los valores de concentración eficaz al 50 % (CE₅₀) de la emtricitabina fueron de entre 0,0013 y 0,64 µM (0,0003 a 0,158 µg/ml). No se observó ningún antagonismo en los estudios de asociación de fármacos de emtricitabina con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (abacavir, lamivudina, estavudina, zidovudina), inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). La emtricitabina presentó actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (los valores de la CE₅₀ variaron entre 0,007 y 0,075 µM) y actividad específica de cepa contra el VIH-2 (los valores de CE₅₀ variaron entre 0,007 y 1,5 µM).

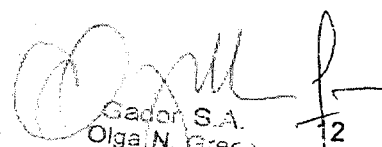
Tenofovir DF: Se evaluó la actividad antiviral del tenofovir contra cepas aisladas clínicas y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, células primarias monocitomaqurofágicas y linfocitos de sangre periférica. Los valores de CE₅₀ correspondientes al tenofovir estuvieron dentro de los límites de 0,04 y 8,5 µM. No se observó ningún antagonismo en los estudios de asociación de fármacos de tenofovir con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zidovudina), inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). El tenofovir presentó actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de CE₅₀ variaron entre 0,5 y 2,2 µM), y actividad específica de cepa contra el VIH-2 (los valores de CE₅₀ variaron entre 1,6 µM y 5,5 µM).

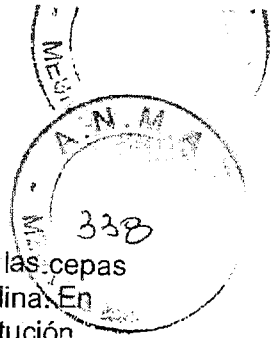
Resistencia

Emtricitabina y tenofovir DF: Se han seleccionado en un cultivo celular cepas aisladas del VIH-1 con una disminución de la sensibilidad a la asociación de emtricitabina y tenofovir. El análisis genotípico de estas cepas aisladas identificó las sustituciones de aminoácidos M184V/I y/o K65R en la RT viral. Además, con el uso de tenofovir se ha seleccionado una sustitución K70E en la transcriptasa reversa del VIH-1, lo cual redujo la susceptibilidad al tenofovir.

En un estudio clínico con pacientes sin tratamiento antirretroviral previo [estudio 934, véase *Estudios clínicos (8.1)*] se realizó un análisis de resistencia en cepas aisladas del VIH-1 de todos los pacientes con fracaso virológico confirmado con más de 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en la semana 144 o que habían abandonado el estudio en forma temprana. La aparición de sustituciones asociadas con la resistencia al efavirenz se produjo con mayor frecuencia y fue similar en todos los grupos de tratamiento. Se observó la sustitución de aminoácidos M184V, asociada con resistencia


GADOR S.A.
Gustavo H. Os.
Apoderado
N.I. 13 873.7.1


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
IF-2017-19930207-ABN-DERM#ANMAT



a la emtricitabina y la lamivudina, en 2/19 de las cepas aisladas de pacientes analizados en el grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF, y en 10/29 de las cepas aisladas de pacientes analizados en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina. En las 144 semanas del estudio 934, ningún paciente había presentado una sustitución K65R o K70E detectable en su VIH-1, según los análisis genotípicos habituales.

Emtricitabina: Se han seleccionado cepas aisladas del VIH-1 resistentes a la emtricitabina en cultivo celular e *in vivo*. El análisis genotípico de estas cepas aisladas demostró que la disminución de la sensibilidad a la emtricitabina estaba asociada a una sustitución del gen de la retrotranscriptasa del VIH-1 en el codón 184, lo que produjo una sustitución del aminoácido metionina por valina o isoleucina (M184V/I).


Tenofovir DF: Se han seleccionado en un cultivo celular cepas aisladas del VIH-1 con disminución de la sensibilidad al tenofovir. Estos virus expresaron una sustitución K65R en la retrotranscriptasa y mostraron una disminución de 2 a 4 veces en la sensibilidad al tenofovir.

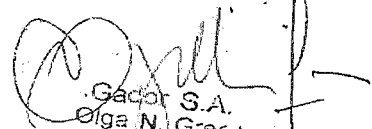
En los pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales, las cepas aisladas de 8/47 (17 %) pacientes analizados presentaron la sustitución K65R en el grupo tratado con tenofovir DF después de 144 semanas; siete casos se produjeron en las primeras 48 semanas de tratamiento, y uno en la semana 96. En los pacientes con tratamiento previo con antirretrovirales, 14/304 (5 %) cepas aisladas de pacientes que no respondieron al tenofovir DF hasta la semana 96 mostraron una disminución mayor a 1,4 veces (mediana de 2,7) en la sensibilidad al tenofovir. El análisis genotípico de las cepas aisladas resistentes demostró una sustitución del aminoácido K65R en la TR del VIH-1.

Resistencia cruzada

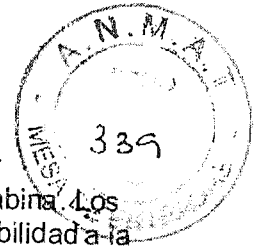
Emtricitabina y tenofovir DF: Se ha reconocido la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT). Las sustituciones M184V/I o K65R seleccionadas en cultivo celular por la asociación de emtricitabina y tenofovir también se observan en algunas cepas aisladas del VIH-1 de pacientes que no respondieron al tratamiento con tenofovir en asociación con emtricitabina o lamivudina y abacavir o didanosina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estos fármacos puede presentarse en los pacientes cuyos virus hospedar alguna de estas sustituciones de aminoácidos o ambas.

Emtricitabina: las sustituciones K65R y K70E seleccionadas por el tenofovir también se seleccionan en algunos pacientes infectados por el VIH-1 que reciben tratamiento con abacavir o didanosina. Los inóculos del VIH-1 con las sustituciones K65R y K70E también evidenciaron una disminución de la susceptibilidad a la emtricitabina y la lamivudina. Por lo tanto, puede producirse resistencia cruzada entre estos NRTI en los pacientes cuyos virus albergan sustituciones K65R o K70E. Las cepas aisladas resistentes a la emtricitabina (M184V/I) presentaron resistencia cruzada a la lamivudina pero mantuvieron la sensibilidad en cultivo celular a la didanosina, la estavudina, el tenofovir, la zidovudina y los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (delavirdina, efavirenz y nevirapina). Las cepas aisladas del VIH-1 que contienen la


 GADCR S.A.
 Gustavo H. Osorio
 Apoderado
 DNI 13.653.711


 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9357
 13

IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT



sustitución K65R, seleccionadas *in vivo* por abacavir, didanosina, y tenofovir presentaron una disminución de la sensibilidad a la inhibición por la emtricitabina. Los virus que hospedan sustituciones que confieren una disminución de la sensibilidad a la estavudina y la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), o a la didanosina (L74V) se mantuvieron sensibles a la emtricitabina. El VIH-1 que contiene la sustitución K103N asociada con la resistencia a los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa fue sensible a la emtricitabina.

Tenofovir DF: Las cepas aisladas del VIH-1 de sujetos (N = 20) cuyo VIH-1 expresó una media de tres sustituciones de aminoácidos de la RT asociadas a la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) presentaron una disminución de 3,1 veces en la sensibilidad al tenofovir. Los pacientes cuyos virus expresaban una sustitución L74V sin sustituciones asociadas con la resistencia a la zidovudina (N = 8) presentaron una disminución de la respuesta al tenofovir DF. Se dispone de datos limitados en el caso de pacientes cuyos virus expresaban una sustitución Y115F (N = 3), una sustitución Q151M (N = 2) o una inserción T69 (N = 4), todos los cuales presentaban una disminución de la respuesta.

4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

4.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de TRUVADA® en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más, con un peso corporal superior o igual a 35 kg, es de un comprimido (que contiene 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir DF) una vez al día, administrado por vía oral con o sin alimentos.

4.2 Ajuste de la dosis en caso de disfunción renal

Se observó un aumento significativo de las exposiciones al fármaco cuando se administró emtricitabina o tenofovir DF a pacientes con disfunción renal moderada a grave [véase la información para prescriptores de emtricitabina o de tenofovir DF]. Por lo tanto, se debe ajustar el intervalo de administración de TRUVADA® en los pacientes con un valor inicial de depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min, siguiendo las recomendaciones de la tabla 6. Estas recomendaciones de ajuste del intervalo de administración se basan en modelos de datos farmacocinéticos de dosis única en personas no infectadas por el VIH. No se han evaluado clínicamente la inocuidad ni la eficacia de estas recomendaciones de ajuste del intervalo de administración en los pacientes con disfunción renal moderada; por lo tanto, se debe controlar rigurosamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal en estos pacientes [véase *Advertencias y precauciones* (7.1.3)].

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve (depuración de creatinina de 50 a 80 ml/min). No hay datos disponibles que permitan hacer recomendaciones sobre la dosis a utilizar en pacientes pediátricos con disfunción renal.

GADON S.A.
Gustavo H. Osi
Apoderado
D.N.I. 13.673.711

Gadon S.A.
Olga N. Greco
Directiva/Técnica
Mat. n° 9357

14

IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT

Tabla 6 Ajuste de la dosis en los pacientes con alteración en la depuración de creatinina

| | Depuración de creatinina (ml/min) ^a | | |
|---|--|---------------|---|
| | ≥50 | 30-49 | <30 (incluso los pacientes que requieren hemodiálisis) |
| Intervalo de administración recomendado | Cada 24 horas | Cada 48 horas | No se debe administrar TRUVADA® |

a. Calculada con el peso corporal ideal (sin grasa).

Debe vigilarse sistemáticamente la depuración de creatinina estimada, el fósforo sérico, la glucosa en orina y la proteinuria en todos los pacientes con disfunción renal leve [véase Advertencias y precauciones (7.1.2)].

5. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

TRUVADA® se comercializa en comprimidos recubiertos. Cada comprimido contiene 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir DF (que equivale a 245 mg de disoproxilo de tenofovir). Los comprimidos son de color azul, llevan la inscripción "GILEAD" en un lado y "701" en el otro.

6. CONTRAINDICACIONES

TRUVADA® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad previamente comprobada a cualquiera de los componentes del producto. TRUVADA® debe utilizarse únicamente en asociación con otros antirretrovirales.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1 GENERALES

7.1.1 Infección por el VHB

Se recomienda que a todos los pacientes con infección por el VIH-1 se les realice la prueba para detectar la presencia crónica del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. TRUVADA® no está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el VHB, y no se han establecido ni la inocuidad ni la eficacia de TRUVADA® en los pacientes infectados concomitantemente por el VHB y el VIH-1. Se han notificado casos de exacerbaciones graves agudas de la hepatitis B en los pacientes con infección concomitante por el VHB y el VIH-1 que han interrumpido la administración de TRUVADA®. En algunos pacientes infectados por el VHB y tratados con emtricitabina, las exacerbaciones de la hepatitis B se asociaron con descompensación hepática e insuficiencia hepática. Se debe controlar rigurosamente a

GADOR S.A.
Gustavo H. Osorio
Apoderado
D.N.I. 13.673.711

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 8957

15

IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT



los pacientes que padecen una infección por el VHB con seguimiento clínico y de laboratorio durante, por lo menos, varios meses después de interrumpir el tratamiento con TRUVADA®. Si fuese conveniente, puede estar justificado el inicio del tratamiento contra la hepatitis B. A las personas que no estén infectadas por el VHB se les debe ofrecer la vacunación.

7.1.2 Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal

La emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones. Se han notificado casos de disfunción renal, entre ellos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso de tenofovir DF [véase *Reacciones adversas (9.2)*].

Se recomienda evaluar la depuración de creatinina estimada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y según se requiera clínicamente durante el tratamiento con TRUVADA®. En los pacientes con riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que ya habían sufrido anteriormente alteraciones renales mientras recibían dipivoxilo de adefovir, se recomienda evaluar la depuración de creatinina estimada, el fósforo sérico, la glucosa en orina y la proteinuria antes de iniciar el tratamiento con TRUVADA®, y de forma periódica durante el tratamiento con TRUVADA®.


Debe evitarse el uso de TRUVADA® con el uso concomitante o reciente de un fármaco nefrotóxico (p. ej., múltiples antiinflamatorios no esteroideos o a dosis altas [AINE]) [véase *Interacciones farmacológicas (7.2.4)*]. Se han notificado casos de disfunción renal grave tras la administración de múltiples AINE o a dosis altas en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con tenofovir DF. Algunos pacientes precisaron hospitalización y un tratamiento renal sustitutivo. En caso necesario, deben considerarse alternativas terapéuticas a los AINE en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

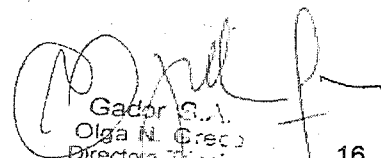
El dolor óseo persistente o empeoramiento del mismo, el dolor en las extremidades, las fracturas y/o el dolor o la debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y requerirán una evaluación de la función renal de los pacientes en riesgo.

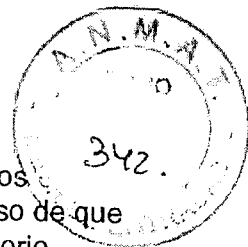
Se recomienda el ajuste del intervalo de administración de TRUVADA® y el control estricto de la función renal en todos los pacientes con una depuración de creatinina estimada de 30 a 49 ml/min [véase *Posología y forma de administración (4)*]. No se dispone de información sobre la inocuidad ni sobre la eficacia en los pacientes con disfunción renal que hayan recibido TRUVADA® siguiendo estas pautas posológicas, por lo que el posible beneficio del tratamiento con TRUVADA® debe evaluarse en relación con el posible riesgo de toxicidad renal. No se debe administrar TRUVADA® a pacientes con una depuración de creatinina estimada inferior a 30 ml/min o a pacientes que necesiten hemodiálisis.

7.1.3 Acidosis láctica/Hepatomegalia severa con esteatosis

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales, con el uso de análogos de nucleosidos, incluido el tenofovir DF


GADOR S.A.
Gustavo H. Osi
Apoderado
D.N.I. 13.633.711


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 995
16
IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT



y emtricitabina, componentes de TRUVADA, solos o en combinación con otros antirretrovirales. El tratamiento con TRUVADA deberá ser suspendido en caso de que algún paciente desarrolle manifestaciones clínicas y/o parámetros de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevación de transaminasas).

7.1.4 Administración concomitante con otros productos

TRUVADA® es una asociación en dosis fijas de emtricitabina y tenofovir DF. No administre TRUVADA® con otros fármacos que contengan emtricitabina o tenofovir DF o tenofovir alafenamida. Debido a las semejanzas entre la emtricitabina y la lamivudina, no administre TRUVADA® con otros fármacos que contengan lamivudina.

No administre TRUVADA® con dipivoxilo de adefovir.


7.1.5 Efectos óseos del tenofovir DF

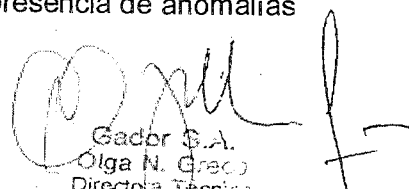
Densidad mineral ósea

En los estudios clínicos con adultos infectados por el VIH-1 y en un estudio con personas no infectadas por el VIH-1, el tenofovir DF se asoció a disminuciones ligeramente superiores de la densidad mineral ósea (DMO) y a aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un mayor recambio óseo frente a los comparadores [véanse *Reacciones adversas (9.2)* y el *prospecto de VIREAD® (tenofovir DF)*]. Las concentraciones de la hormona paratiroidea en el suero y de 1,25-vitamina D también fueron más altas en los pacientes tratados con tenofovir DF.

Se realizaron estudios clínicos para evaluar el tenofovir DF en sujetos pediátricos y adolescentes. En circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en los pacientes pediátricos. En los sujetos de 2 a menos de 18 años de edad que estaban infectados por el VIH-1, los efectos óseos fueron similares a los observados en los sujetos adultos, lo que sugiere un mayor recambio óseo. La ganancia total de DMO corporal fue menor en el grupo de sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 tratados con tenofovir DF que en los grupos de control. Se observaron tendencias similares en los sujetos adolescentes de 12 a menos de 18 años de edad infectados por la hepatitis B crónica. En todos los estudios pediátricos, el crecimiento del esqueleto (estatura) no se vio afectado. Para obtener información adicional, consulte el prospecto de VIREAD® (tenofovir DF).

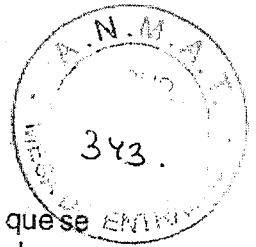
Se desconocen los efectos de los cambios asociados al tenofovir DF en la DMO, y de los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y en el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos y pediátricos que tengan antecedentes de fracturas óseas patológicas 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, dichos suplementos pueden ser beneficiosos. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas.


Gustavo H. Os,
Apoderado
D.N.I. 13.673.711


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 3367

17

IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT



Defectos de mineralización

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

Asimismo, se han notificado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundaria a tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presentan síntomas musculares u óseos persistentes o un empeoramiento de los mismos mientras reciben tratamiento con fármacos que contienen tenofovir DF [véase *Advertencias y precauciones* (7.1.2)].

7.1.6 Síndrome de reconstitución inmune

Se han notificado casos de síndrome de reconstitución inmune en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado, incluso con TRUVADA®. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden presentar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes (por ejemplo, infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han notificado casos de trastornos autoinmunitarios (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré), que se produjeron en el contexto de reconstitución inmune; sin embargo, el momento de la aparición de estos trastornos es más variable, y pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento.

7.1.7 Fracaso virológico temprano


Los estudios clínicos en pacientes infectados por el VIH-1 han demostrado que algunos regímenes que contienen solamente tres INRT son generalmente menos eficaces que las pautas de tres medicamentos que contienen dos INRT asociados con algún inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa o un inhibidor de la proteasa del VIH-1. En particular, se han notificado fracasos virológicos tempranos y tasas elevadas de sustituciones de resistencia. Por lo tanto, los regímenes de tres nucleósidos deberán utilizarse con precaución. Se debe controlar rigurosamente a los pacientes que estén utilizando solamente una pauta de tres nucleósidos, y se debe plantear la modificación de su tratamiento.


7.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

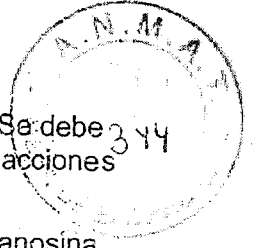
No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con TRUVADA® en comprimidos. Se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con emtricitabina y tenofovir DF, los componentes de TRUVADA®. En este apartado se explican las interacciones clínicamente relevantes observadas con emtricitabina y tenofovir DF [véase *Farmacología clínica* (5.2.2)].

7.2.1 Didanosina

La administración concomitante de TRUVADA® y didanosina debe realizarse con precaución, y se debe controlar rigurosamente a los pacientes que reciben esta


Gustavo H. Csl
Apoderado
D.N.I. 13.613.711


Gábor C.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. 10.635.7



asociación, a fin de detectar reacciones adversas asociadas a la didanosina. Se debe interrumpir la administración de didanosina en los pacientes que presenten reacciones adversas asociadas a este fármaco.

Cuando se administró tenofovir DF con didanosina, la C_{max} y el AUC de la didanosina aumentaron significativamente [véase Farmacología clínica (3.2.2)]. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las concentraciones más altas de didanosina podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a este fármaco, como la pancreatitis y la neuropatía. Se ha observado la supresión de los recuentos de linfocitos CD4⁺ en pacientes que recibieron tenofovir DF con didanosina en dosis diarias de 400 mg.

En los pacientes con un peso superior a 60 kg, se debe reducir la dosis de didanosina a 250 mg cuando se administra junto con TRUVADA®. No se dispone de información para recomendar un ajuste de la dosis de didanosina en los pacientes adultos o pediátricos con un peso inferior a 60 kg. Cuando se administran simultáneamente, TRUVADA® y las cápsulas de liberación retardada de didanosina se pueden tomar en ayunas o con una comida ligera (menos de 400 kcal, 20 % de grasas).

7.2.2 Inhibidores de la proteasa del VIH-1

El tenofovir disminuye el AUC y la C_{min} del atazanavir [véase Farmacología clínica (3.2.2)]. Cuando se administra concomitantemente con TRUVADA®, se recomienda administrar atazanavir en dosis de 300 mg con ritonavir en dosis de 100 mg. TRUVADA® no se debe administrar concomitantemente con atazanavir sin ritonavir.


Se ha demostrado que la asociación de lopinavir/ritonavir y atazanavir administrada concomitantemente con ritonavir, y darunavir administrado concomitantemente con ritonavir aumentan las concentraciones de tenofovir [véase Farmacología clínica (3.2.2)]. El tenofovir DF es un sustrato de los transportadores de la glucoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). Cuando el tenofovir DF se administra concomitantemente con un inhibidor de estos transportadores, puede observarse un aumento de la absorción. Se debe controlar a los pacientes que reciben TRUVADA® concomitantemente con lopinavir/ritonavir, atazanavir reforzado con ritonavir o darunavir reforzado con ritonavir, a fin de detectar reacciones adversas asociadas al tenofovir. Se debe suspender la administración de TRUVADA® en los pacientes que presentan reacciones adversas asociadas al tenofovir.

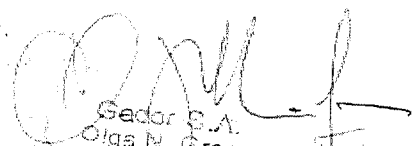
7.2.3 Antivirales contra la hepatitis C

Se ha demostrado que la coadministración de tenofovir DF y sofosbuvir/velpatasvir o ledipasvir/sofosbuvir aumenta la exposición al tenofovir [consulte Farmacología clínica (3.2.2)].

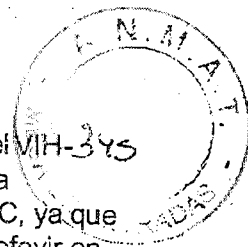
Se debe controlar a los pacientes que reciben TRUVADA de manera concomitante con EPCLUSA para detectar reacciones adversas asociadas al tenofovir DF.

Se debe controlar a los pacientes que reciben TRUVADA de manera concomitante con HARVONI, sin la combinación de un inhibidor de la proteasa del VIH-1/ritonavir o un inhibidor de la proteasa del VIH-1/cobicistat, para detectar reacciones adversas asociadas al tenofovir DF.


GADOR S.
Gustavo H. Ostr
Apoderado
D.N.I. 13.673.711


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

En los pacientes que reciben TRUVADA de manera concomitante con ledipasvir/sofosbuvir, y también la combinación de un inhibidor de la proteasa del VIH-345 1/ritonavir o un inhibidor de la proteasa del VIH-1/cobicistat, debe considerarse la posibilidad de administrar un tratamiento antirretroviral o alternativo contra el VHC, ya que no se ha establecido la seguridad de un aumento de las concentraciones de tenofovir en este contexto. Si la coadministración es necesaria, debe controlarse la presencia de reacciones adversas asociadas al tenofovir DF.



7.2.4 Fármacos que afectan la función renal

La emtricitabina y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa [véase *Farmacología clínica* (3.2.2)]. No se observaron interacciones farmacológicas debido a la competencia por la excreción renal. Sin embargo, la administración de TRUVADA® junto con medicamentos que se eliminan por secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir y/o el fármaco coadministrado. Algunos ejemplos son, entre otros, aciclovir, dipivoxilo de adefovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y AINE múltiples o a dosis altas [véase *Advertencias y precauciones* (7.1.2)]. Los fármacos que disminuyen la función renal también pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o tenofovir.

7.3 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA


7.3.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

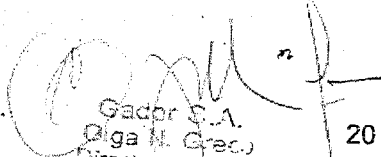
Emtricitabina: En los estudios de carcinogénesis oral a largo plazo de la emtricitabina, no se observaron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en ratones, en dosis de hasta 750 mg/kg/día (26 veces la exposición sistémica en los seres humanos con la dosis terapéutica de 200 mg/día), ni en ratas, en dosis de hasta 600 mg/kg/día (31 veces la exposición sistémica en los seres humanos con la dosis terapéutica).

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

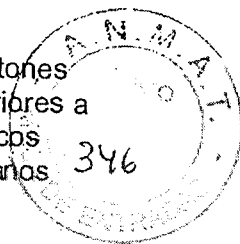
La emtricitabina no afectó la fertilidad en ratas macho, con exposiciones aproximadamente 140 veces superiores, ni en ratones macho y hembra, con exposiciones aproximadamente 60 veces superiores a las exposiciones (AUC) en los seres humanos, con la dosis diaria recomendada de 200 mg. La fertilidad fue normal en las crías de los ratones expuestos diariamente desde antes del nacimiento (exposición intrauterina) hasta la maduración sexual, con exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 60 veces superiores a las exposiciones en los seres humanos, con la dosis diaria recomendada de 200 mg.

Tenofovir DF: Los estudios a largo plazo de la carcinogénesis oral del tenofovir DF en ratas y ratones se llevaron a cabo con exposiciones de hasta aproximadamente 16 veces (ratones) y 5 veces (ratas) superiores a las observadas en los seres humanos


A. N. M. A. T.
Apoderado
C.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga M. Greco
Directora Técnica
20
IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT

con la dosis terapéutica para la infección por el VIH-1. Con las dosis altas en ratones hembra, aumentaron los adenomas hepáticos con exposiciones 16 veces superiores a las de los seres humanos. En las ratas, el estudio arrojó resultados carcinogénicos negativos con exposiciones de hasta 5 veces las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica.



El tenofovir DF fue mutagénico en la prueba de linfoma en ratones *in vitro* y dio un resultado negativo en la prueba de mutagénesis bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). En un estudio de micronúcleos en ratones *in vivo*, el tenofovir DF resultó negativo cuando se administró a ratones macho.

No hubo efectos en la fertilidad, la capacidad de apareamiento ni el desarrollo embrionario temprano cuando se administró tenofovir DF a ratas macho, con una dosis equivalente a 10 veces la dosis en los seres humanos, de acuerdo con las comparaciones de la superficie corporal en los 28 días previos al apareamiento, y a ratas hembra desde los 15 días previos al apareamiento hasta el séptimo día de gestación. Sin embargo, hubo una alteración del ciclo estral en las ratas hembra.

7.3.2 Toxicología y/o farmacología en animales

El tenofovir y el tenofovir DF administrados a ratas, perros y monos en estudios toxicológicos con exposiciones (según el AUC) superiores o iguales a seis veces las observadas en los seres humanos ocasionaron toxicidad ósea. En los monos, la toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia. La osteomalacia observada en los monos parecía 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 reducción de la densidad mineral ósea. Se desconocen los mecanismos subyacentes de la toxicidad ósea.

Se observaron indicios de toxicidad renal en cuatro especies animales. En estos animales se observaron aumentos en la creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, glucosuria, proteinuria, fosfaturia y/o calciuria y disminución del fosfato sérico en diferentes grados. Estas toxicidades se observaron con exposiciones (según el AUC) de 2 a 20 veces superiores a las observadas en los seres humanos. Se desconoce la relación de las anomalías renales, en especial de la fosfaturia, con la toxicidad ósea.


7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

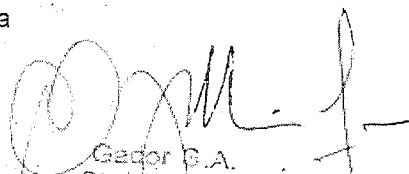
7.4.1 Embarazo

Categoría B para el embarazo

Registro de embarazos con antirretrovirales: A fin de monitorear los resultados fetales de las mujeres embarazadas expuestas a TRUVADA® se ha establecido un registro de embarazos con antirretrovirales (*Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*). Se recomienda a los médicos que registren a las pacientes que se queden embarazadas en el sitio web: <http://www.apregistry.com>, o que lo comuniquen llamando al +54 11 4858 9000 (extensión 229) o enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.ar.

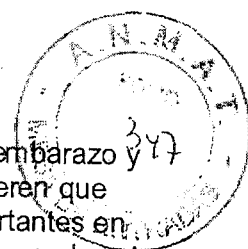
Resumen de los riesgos


GADOR S.A.
Sistema H. Co.
Apoderado
D.N.I. 13.673.7


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 6357
21

IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT

TRUVADA® se ha evaluado en una cantidad limitada de mujeres durante el embarazo y el período posparto. Los datos obtenidos en seres humanos y animales sugieren que TRUVADA® no incrementa en general el riesgo de defectos congénitos importantes en comparación con las tasas prevalentes. Sin embargo, no existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios en seres humanos no permiten descartar la posibilidad de que se produzcan efectos perjudiciales, TRUVADA® debe administrarse durante el embarazo solo si es estrictamente necesario.



Consideraciones clínicas

Hasta julio de 2011, el APR ha recibido informes prospectivos de 764 y 1219 exposiciones a tratamientos con emtricitabina y tenofovir, respectivamente, en el primer trimestre; 321 y 455 exposiciones, respectivamente, en el segundo trimestre; y 140 y 257 exposiciones, respectivamente, en el tercer trimestre. Se produjeron defectos congénitos en 18 de 764 (2,4 %) nacimientos vivos correspondientes a tratamientos con emtricitabina y en 27 de 1219 (2,2 %) nacimientos vivos correspondientes a tratamientos con tenofovir (exposición en el primer trimestre); y en 10 de 461 (2,2 %) nacimientos vivos correspondientes a tratamientos con emtricitabina y en 15 de 714 (2,1 %) nacimientos vivos correspondientes a tratamientos con tenofovir (exposición en el segundo/tercer trimestre). Entre las mujeres embarazadas en la población de referencia de los EE. UU., la tasa de prevalencia de defectos congénitos es del 2,7 %. No se observó ninguna asociación entre la emtricitabina o el tenofovir y los defectos congénitos generales observados en el APR.

Datos en animales

Emtricitabina:

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

Tenofovir DF:

Los estudios sobre reproducción se realizaron en ratas y conejos con dosis de hasta 14 y 19 veces las dosis en los seres humanos, de acuerdo con las comparaciones de la superficie corporal, y no revelaron ningún indicio de trastorno de la fertilidad o daño al feto debido al tenofovir.

7.4.2 Lactancia

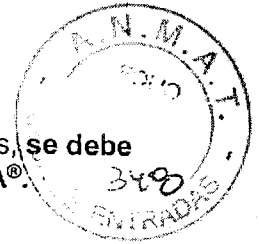
Se recomienda que las madres infectadas por el VIH-1 no amamenten a sus hijos, a fin de evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH-1.

Los estudios en seres humanos han demostrado que tanto el tenofovir como la emtricitabina se excretan en la leche materna. Dado que se desconocen los riesgos de

Gladys H. Oca
Apoderado
D.N.I. 13.673.711

Olga N. Graco
Directora Técnica 22
Mat. N° 9557
IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT

una exposición de nivel bajo a la emtricitabina y al tenofovir en los lactantes, **se debe indicar a las madres que no amamenten si están recibiendo TRUVADA®.**



Emtricitabina

Las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas por el VIH-1 muestran que la emtricitabina se excreta en la leche materna. Los lactantes cuyas madres estén recibiendo tratamiento con emtricitabina pueden correr el riesgo de desarrollar resistencia viral a la emtricitabina. Se desconocen otros riesgos asociados con la emtricitabina en los lactantes amamantados por madres que reciben tratamiento con emtricitabina.

Tenofovir DF

Las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas por el VIH-1 muestran que el tenofovir se excreta en la leche materna. Se desconocen los riesgos asociados con el tenofovir, incluso el riesgo de desarrollar resistencia viral al tenofovir, en los lactantes amamantados por madres que reciben tratamiento con tenofovir DF.

7.4.3 Uso pediátrico

TRUVADA® debe administrarse solamente a pacientes pediátricos de 12 años o más con un peso corporal superior o igual a 35 kg. Como es un comprimido de asociación en dosis fijas, TRUVADA® no puede ajustarse para pacientes menores de 12 años o con un peso inferior. No se ha establecido todavía la inocuidad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años o con un peso inferior a 35 kg [véanse *Advertencias y precauciones (7.1.5), Reacciones adversas (9.1) y Farmacología clínica (3.2.2)*].

7.4.4 Uso geriátrico


Los estudios clínicos de emtricitabina o tenofovir DF no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más como para determinar si responden de forma diferente frente a los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes de edad avanzada debe ser cautelosa y se debe tener en cuenta una mayor frecuencia de disminución de las funciones cardíaca, renal o hepática, y las enfermedades concomitantes u otros tratamientos con fármacos.

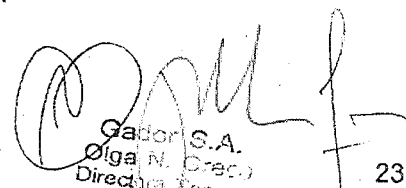
7.4.5 Pacientes con disfunción renal

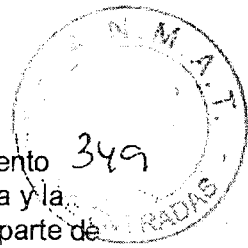
Se debe modificar el intervalo de administración de TRUVADA® en los pacientes adultos con depuración de creatinina estimada de 30 a 49 ml/min. No se debe utilizar TRUVADA® en los pacientes con una depuración de creatinina estimada inferior a 30 ml/min ni en los pacientes con enfermedad renal terminal que requieren diálisis [véase *Posología y forma de administración (4)*].

8. ESTUDIOS CLÍNICOS

El estudio clínico 934 avala el empleo de TRUVADA® en comprimidos para el tratamiento de la infección por el VIH-1. Los datos adicionales que avalan el uso de TRUVADA® se obtuvieron del estudio clínico 903, en el que se administró


GADOR S.
Gustavo H. Os.
Apoderado
D.N.I. 13.677.7



Gador S.A.
Olga M. Orco
Directora Técnica
Mat. 987
23
IF-2017-19930289/APN-DERM#ANMAT




concomitantemente lamivudina y tenofovir DF a pacientes adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales, y del estudio clínico 303, en el que la emtricitabina y la lamivudina demostraron una eficacia, inocuidad y resistencia similares como parte de politerapias. Para obtener información adicional sobre estos estudios, consulte los prospectos de tenofovir DF y de emtricitabina.

8.1 Estudio 934

Se notifican los datos obtenidos hasta la semana 144 en el estudio 934, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo, en el que se comparó la administración de emtricitabina + tenofovir DF en asociación con efavirenz, frente a la asociación en dosis fijas de zidovudina y lamivudina en asociación con efavirenz, en 511 pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales. De la semana 96 a la 144 del estudio, los pacientes recibieron TRUVADA® con efavirenz en lugar de emtricitabina + tenofovir DF con efavirenz. Los pacientes tenían una media de edad de 38 años (intervalo de 18 a 80 años), el 86 % era varón, el 59 % era de raza blanca, y el 23 % de raza negra. El recuento medio inicial de linfocitos CD4⁺ fue de 245 linfocitos/mm³ (intervalo de 2 a 1191), y la mediana del ARN del VIH-1 inicial en el plasma fue de 5,01 log₁₀ copias/ml (intervalo de 3,56 a 6,54). Los pacientes se estratificaron según el recuento inicial de linfocitos CD4⁺ (< o ≥200 linfocitos/mm³); el 41 % tenía recuentos de linfocitos CD4⁺ <200 linfocitos/mm³, y el 51 % de los pacientes tenía cargas virales iniciales >100.000 copias/ml. En la tabla 7 se presentan los resultados de la terapia después de 48 y de 144 semanas de tratamiento en los pacientes que no presentaron resistencia al efavirenz al inicio.


 Gustavo H. Osorio
 Apoderado
 D.N.I. 13.673.711


 Cadopi S.A.
 Olga H. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957

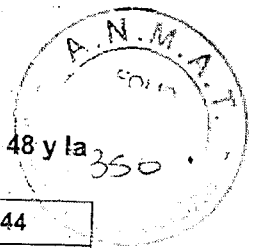


Tabla 7 Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente en la semana 48 y la 144 (estudio 934)

| Resultados | En la semana 48 | | En la semana 144 | |
|---|---------------------------|-------------------------|--|--------------------------------------|
| | FTC + TDF + EFV (N = 244) | AZT/3TC + EFV (N = 243) | FTC + TDF + EFV (N = 227) ^a | AZT/3TC + EFV (N = 229) ^a |
| Sensibles al tratamiento ^b | 84 % | 73 % | 71 % | 58 % |
| Fracaso virológico ^c | 2 % | 4 % | 3 % | 6 % |
| Rebote | 1 % | 3 % | 2 % | 5 % |
| Nunca se suprimió | 0 % | 0 % | 0 % | 0 % |
| Cambio en el régimen antirretroviral | 1 % | 1 % | 1 % | 1 % |
| Muerte | 1 % | 1 % | 1 % | 1 % |
| Se suspendió debido a un evento adverso | 4 % | 9 % | 5 % | 12 % |
| Se suspendió por otros motivos ^d | 10 % | 14 % | 20 % | 22 % |

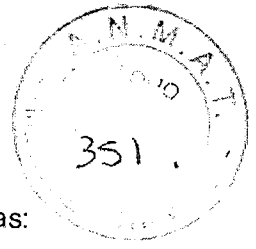
- a. Se excluyó del análisis a los pacientes que respondieron al tratamiento en la semana 48 o en la semana 96 (ARN del VIH-1 <400 copias/ml), pero que no dieron su consentimiento para continuar el estudio después de la semana 48 o de la semana 96.
- b. Los pacientes lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 confirmado <400 copias/ml hasta la semana 48 y la 144.
- c. Incluye: rebote viral confirmado y fracaso confirmado para lograr <400 copias/ml hasta la semana 48 y la 144.
- d. Incluye los pacientes perdidos en el seguimiento, retiro o abandono de pacientes, incumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

Hasta la semana 48, el 84 % de los pacientes del grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF y el 73 % de los pacientes del grupo tratado con zidovudina y lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 <400 copias/ml (71 % y 58 %, respectivamente, hasta la semana 144). En este estudio abierto, la diferencia en la proporción de pacientes que lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 <400 copias/ml después de 48 semanas de tratamiento se debe principalmente a un mayor número de suspensiones del tratamiento por eventos adversos y otros motivos en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina. Además, el 80 % de los pacientes del grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF y el 70 % de los pacientes del grupo tratado con zidovudina y lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 <50 copias/ml hasta la semana 48 (64 % y 56 %, respectivamente, hasta la semana 144). En la semana 48, el aumento medio con respecto a los valores iniciales del recuento de linfocitos CD4⁺ fue de 190 linfocitos/mm³ en el grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF, y de 158 linfocitos/mm³ en el grupo que recibió zidovudina y lamivudina (312 y 271 linfocitos/mm³, respectivamente, en la semana 144).

A las 48 semanas, siete pacientes del grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF y cinco pacientes del grupo tratado con zidovudina y lamivudina experimentaron un nuevo evento de clase C, según el código del CDC (10 y 6 pacientes, respectivamente, hasta la semana 144).

[Firma]
 Gador S.A.
 Evelyn H. Osturi
 Apoderado
 N.I. 13.673.713

[Firma]
 Gador S.A.
 Olga H. Greco
 Directora Técnica
 M.O. N° 9957



9. REACCIONES ADVERSAS

En otros apartados del prospecto se tratan las siguientes reacciones adversas:

- Exacerbaciones graves agudas de la hepatitis B [véase Advertencias y precauciones (7.1.1)].
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal [véase Advertencias y precauciones (7.1.2)].
- Acidosis láctica/Severa hepatomegalia con esteatosis [Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.3)].
- Efectos óseos del tenofovir DF [véase Advertencias y precauciones (7.1.5)].
- Síndrome de reconstitución inmune [véase Advertencias y precauciones (7.1.6)].

9.1 Reacciones adversas a partir de la experiencia en estudios clínicos

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

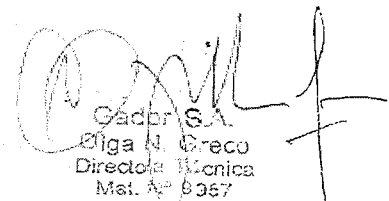
Estudios clínicos en sujetos adultos

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior o igual al 10 %, cualquier gravedad) que se produjeron en el estudio 934, un estudio clínico con control activo de efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF, consisten en diarrea, náuseas, fatiga, cefalea, mareos, depresión, insomnio, anomalías del sueño y erupción cutánea. Véase también en la tabla 8 la frecuencia de las reacciones adversas aparecidas con el tratamiento (grados 2 a 4) que se produjeron en el 5 % o más de los pacientes tratados en cualquiera de los grupos de tratamiento en este estudio.

La alteración del color de la piel, manifestada por hiperpigmentación de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, generalmente fue leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y su importancia clínica.

Estudio 934. Reacciones adversas aparecidas con el tratamiento: En el estudio 934, a 511 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo se les administró tenofovir DF + emtricitabina en asociación con efavirenz (N = 257) o zidovudina y lamivudina en asociación con efavirenz (N = 254) durante 144 semanas. Los sujetos tenían una media de edad de 40 años (intervalo de 20 a 73 años) y eran predominantemente de sexo masculino (88 %). En total, el 65 % era de raza blanca, el 17 % era de raza negra y el 13 % era de origen hispano. Por lo general, las reacciones adversas observadas en este estudio fueron coherentes con las observadas en otros estudios en pacientes con o sin tratamiento previo, tratados con tenofovir DF o emtricitabina (tabla 8).


Apooderado
D.N. 13.613.711


Cádr. S.A.
Olga N. Greco
Directora Médica
Mat. N.º 9367

26

IF-2617-19930207-APN-DERM#ANMAT

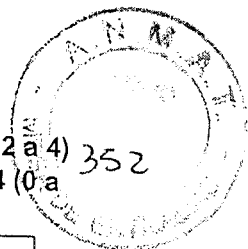


Tabla 8 Algunas reacciones adversas aparecidas con el tratamiento^a (grados 2 a 4) notificadas en $\geq 5\%$ de cualquier grupo de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas)

| | FTC + TDF + EFV ^b | AZT/3TC + EFV |
|--|------------------------------|---------------|
| | N = 257 | N = 254 |
| Trastornos digestivos | | |
| Diarrea | 9 % | 5 % |
| Náuseas | 9 % | 7 % |
| Vómitos | 2 % | 5 % |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | | |
| Fatiga | 9 % | 8 % |
| Infecciones | | |
| Sinusitis | 8 % | 4 % |
| Infecciones en las vías respiratorias superiores | 8 % | 5 % |
| Nasofaringitis | 5 % | 3 % |
| Trastornos del sistema nervioso | | |
| Cefalea | 6 % | 5 % |
| Mareos | 8 % | 7 % |
| Trastornos psiquiátricos | | |
| Depresión | 9 % | 7 % |
| Insomnio | 5 % | 7 % |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | |
| Erupciones cutáneas ^c | 7 % | 9 % |

- a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos que aparecieron con el tratamiento, con independencia de la relación con el fármaco del estudio.
- b. De la semana 96 a la 144 del estudio, los pacientes recibieron TRUVADA[®] con efavirenz en lugar de tenofovir DF + emtricitabina con efavirenz.
- c. Entre las erupciones se incluyen: erupción cutánea, erupción exfoliativa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción pruriginosa y erupción vesicular.

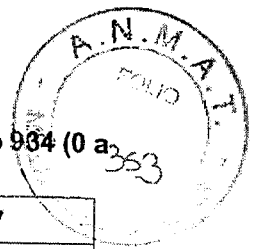
Además de los eventos que se describen más arriba para el estudio 934, otras reacciones adversas que se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con emtricitabina o tenofovir DF junto con otros antirretrovirales en estudios clínicos fueron ansiedad, artralgia, aumento de la tos, dispepsia, fiebre, mialgia, dolor, dolor abdominal, dolor lumbar, parestesia, neuropatía periférica (incluso neuritis periférica y neuropatía), neumonía y rinitis.

Anomalías de laboratorio: Por lo general, las anomalías de laboratorio observadas en este estudio fueron coherentes con las observadas en otros estudios de tenofovir DF y/o emtricitabina (tabla 9).

Tabla 9 Anomalías de laboratorio significativas notificadas en $\geq 1\%$ de los

GADOR S.A.
Gustavo H. Osorio
Apoderado
DNI 13.673.711

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
IF-2017-19936-07-ANMAT-
DERM#ANMAT



pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas)


| | FTC + TDF + EFV ^a | AZT/3TC + EFV |
|--|------------------------------|---------------|
| | N = 257 | N = 254 |
| Cualquier anomalía de laboratorio ≥ grado 3 | 30 % | 26 % |
| Colesterol en ayunas (>240 mg/dl) | 22 % | 24 % |
| Creatina quinasa (H: >990 U/l) (M: >845 U/l) | 9 % | 7 % |
| Amilasa sérica (>175 U/l) | 8 % | 4 % |
| Fosfatasa alcalina (>550 U/l) | 1 % | 0 % |
| AST (H: >180 U/l) (M: >170 U/l) | 3 % | 3 % |
| ALT (H: >215 U/l) (M: >170 U/l) | 2 % | 3 % |
| Hemoglobina (<8,0 mg/dl) | 0 % | 4 % |
| Hiperglucemia (>250 mg/dl) | 2 % | 1 % |
| Hematuria (>75 hematies/CAR) | 3 % | 2 % |
| Glucosuria (≥3+) | <1 % | 1 % |
| Neutrófilos (<750/mm ³) | 3 % | 5 % |
| Triglicéridos en ayunas (>750 mg/dl) | 4 % | 2 % |


a. De la semana 96 a la 144 del estudio, los pacientes recibieron TRUVADA® con efavirenz en lugar de tenofovir DF + emtricitabina con efavirenz.

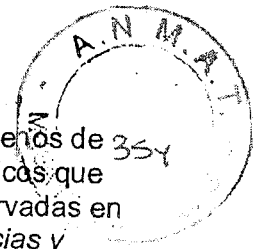
Además de las anomalías de laboratorio descritas más arriba en el estudio 934, se produjeron anomalías de laboratorio de grados 3-4 que consistieron en aumento de bilirrubina (>2,5 x LSN), aumento de la amilasa pancreática (>2,0 x LSN), aumento o disminución de la glucosa sérica (<40 o >250 mg/dl) y aumento de la lipasa sérica (>2,0 x LSN) hasta en el 3 % de los pacientes tratados con emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en estudios clínicos.

Estudios clínicos en sujetos pediátricos de 12 años o más

Emtricitabina: Además de las reacciones adversas notificadas en los adultos, se observaron anemia e hiperpigmentación en el 7 % y 32 %, respectivamente, de los sujetos pediátricos (edades de entre 3 meses y menos de 18 años) que recibieron tratamiento con emtricitabina en el más grande de los dos estudios pediátricos abiertos no controlados (N = 116). Para obtener información adicional, consulte el prospecto de emtricitabina.


 GABOR S.A.
 Gustavo H. Osti
 Apoderado
 03.673.711


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



Tenofovir DF: En un estudio clínico pediátrico realizado en sujetos de 12 a menos de 18 años de edad, las reacciones adversas observadas en los sujetos pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir DF coincidieron con las reacciones observadas en los estudios clínicos realizados con tenofovir DF en adultos [véase *Advertencias y precauciones* (7.1.5)].

9.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de tenofovir DF. No se han identificado otras reacciones adversas durante el uso de emtricitabina después de su aprobación. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción alérgica, incluso angioedema

Trastornos de la nutrición y el metabolismo

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

Trastornos digestivos

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (con mayor frecuencia la AST, la ALT, la gamma GT)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo y que 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

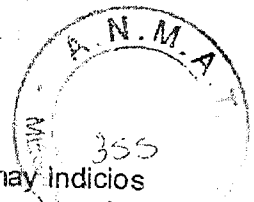
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Astenia

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas bajo los encabezados de sistemas y órganos anteriores, pueden producirse a consecuencia de la tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.


Gustavo H. Osiri
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


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



10. SOBREDOSIFICACIÓN

Si se produce una sobredosis, se debe vigilar al paciente para detectar si hay indicios de toxicidad, y se debe aplicar el tratamiento de apoyo habitual según sea necesario.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6643/4658-7777.

Opcionalmente otros centros de intoxicaciones".

Emtricitabina: La experiencia clínica disponible con dosis superiores a la dosis terapéutica de emtricitabina es limitada. En un estudio de farmacología clínica, se administraron dosis únicas de emtricitabina de 1200 mg a 11 pacientes. No se notificaron reacciones adversas graves.

El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30 % de la dosis de emtricitabina durante un periodo de diálisis de tres horas, comenzando en un plazo de 1,5 horas a partir de la administración de emtricitabina (velocidad de flujo sanguíneo de 400 ml/min y velocidad de flujo de dializado de 800 ml/min). Se desconoce si la emtricitabina se puede eliminar por diálisis peritoneal.

Tenofovir DF: La experiencia clínica disponible con dosis superiores a la dosis terapéutica de tenofovir DF de 300 mg es limitada. En un estudio, se administraron 600 mg de tenofovir DF a 8 pacientes, por vía oral, durante 28 días, y no se notificaron reacciones adversas graves. Se desconocen los efectos de dosis más altas.

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

11. PRESENTACIONES

TRUVADA® se presenta en envases con 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener en su envase original, bien cerrado a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

No use el medicamento si falta o está dañado el precinto que cubre la tapa del frasco.

AR-JUN17-US-APR17

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.
Gustavo H. Cusi
Apoderado
D.N.I. 13.653.711

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 6657

30

IF-2017-19930207-AR-N-DERM#ANMAT

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



Elaborado en: Patheon Inc, Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá y/o Patheon Inc., Whitby, Ontario, Canadá; y/o Takeda GmbH, Oranienburg, Alemania y/o Gilead Sciences Limited, County Cork, Irlanda.


Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

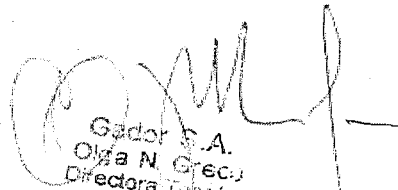
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.903

Fecha de última revisión: / /


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.673.712


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 52.903 /



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19930207-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Septiembre de 2017

Referencia: prospectos 3643-17-6 certif 57684

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

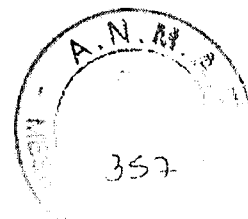
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.12 13:59:25 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.12 13:59:25 -03'00'

ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE



TRUVADA®
EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|--|--------|
| Emtricitabina | 200 mg |
| Tenofovir disoproxil fumarato (equiv. a 245 mg de disoproxilo de tenofovir) | 300 mg |
| Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Almidón pregelatinizado, Opadry II Azul Y 30 10701* | c.s. |

*Iaca aluminica FD&C Azul N°2, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, lactosa monohidrato, dióxido de titanio y triacetina.

Lea la información para el paciente antes de comenzar a tomar TRUVADA® y cada vez que se lo vuelvan a recetar. Puede haber información nueva. Esta información no reemplaza el diálogo con el médico sobre su enfermedad o tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre TRUVADA®?

Si también tiene una infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y está tomando TRUVADA®, su hepatitis B puede empeorar si deja de tomar TRUVADA®.

- No interrumpa el uso de TRUVADA® sin antes hablar con su médico.
- No se quede sin TRUVADA®. Renueve su receta o hable con su médico antes de que se le agoten por completo las dosis de TRUVADA®.
- Si el médico suspende su tratamiento con TRUVADA®, será necesario que lo vigile de cerca durante varios meses para controlar la infección por el virus de la hepatitis B, o administrarle un medicamento para tratar la hepatitis B.
- Informe a su médico sobre cualquier síntoma nuevo o inusual que pueda presentar después de interrumpir el uso de TRUVADA®.


Para obtener más información sobre los efectos secundarios, consulte el apartado "¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TRUVADA®?" que aparece en esta Información para el paciente.

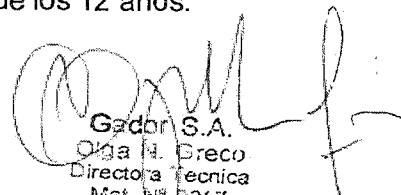
¿Qué es TRUVADA®?

TRUVADA® contiene los medicamentos de venta bajo receta emtricitabina y tenofovir DF (o tenofovir DF). TRUVADA® se usa:

- **Para tratar la infección por el VIH-1** cuando se administra con otros medicamentos contra el VIH-1 en adultos y niños a partir de los 12 años.

TRUVADA® puede ayudar a:


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga H. Breco
Directora Técnica
Mat. N° 5367

32

IF-2017-19930724-APN-DERM#ANMAT



- Reducir la cantidad de VIH-1 presente en la sangre, lo que se denomina "carga viral".
- Aumentar la cantidad de linfocitos (T) CD4+ en la sangre, que ayudan a combatir otras infecciones.

La reducción de la cantidad de VIH-1 y el aumento de linfocitos (T) CD4+ en la sangre pueden ayudar a mejorar el sistema inmunitario, lo cual puede reducir el riesgo de muerte o de contraer las infecciones que pueden aparecer cuando el sistema inmunitario se debilita (infecciones oportunistas).

- **TRUVADA® no cura la infección por el VIH-1 ni el SIDA.** Si presenta una infección por el VIH-1, debe seguir tomando los medicamentos contra el VIH-1 para controlar la infección por el VIH-1 y disminuir las enfermedades asociadas al VIH.

¿Quiénes no deben tomar TRUVADA®?

No tome TRUVADA® si es alérgico a TRUVADA® o a cualquiera de sus componentes. Los principios activos de TRUVADA® son la emtricitabina y el tenofovir DF. Encontrará una lista completa de los componentes al final de este prospecto.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar TRUVADA®?


Informe a su médico si:

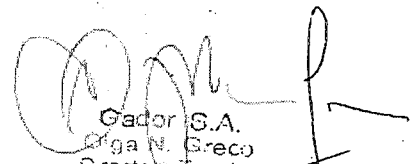
- Tiene problemas hepáticos, entre ellos, una infección por el virus de la hepatitis B.
- Tiene problemas renales o recibe tratamiento de diálisis renal.
- Tiene problemas óseos.
- Tiene alguna otra enfermedad.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si TRUVADA® puede dañar al feto.

Registro de embarazos: un registro de embarazos recopila información sobre su salud y la de su bebé. Existe un registro de embarazos para mujeres que toman medicamentos para tratar o prevenir el VIH-1 durante el embarazo. Si desea más información sobre el registro y su funcionamiento, hable con su médico.

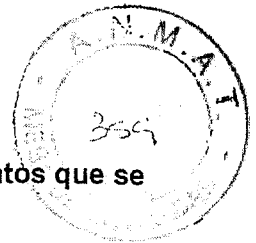
- Está amamantando o planea amamantar.
 - No debe amamantar si tiene el VIH-1 debido al riesgo de transmitir el VIH-1 al bebé.
 - No amamante si está tomando TRUVADA®, ya que puede pasar al bebé a través de la leche materna.
 - Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.


Gustavo H. Osorio
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


Gador S.A.
Olga M. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957
33

IF-2017-19930724-APN-DERM#ANMAT



No tome TRUVADA® si además está tomando alguno de los medicamentos que se mencionan a continuación:

- Medicamentos que contengan tenofovir DF o emtricitabina.
- Medicamentos que también contengan tenofovir alafenamida
- Medicamentos que contengan lamivudina.
- Adefovir.

TRUVADA® puede interactuar con otros medicamentos. Informe especialmente a su médico si toma:


- didanosina
- atazanavir
- darunavir
- lopinavir con ritonavir
- Ledipasvir con sofosbuvir
- sofosbuvir con velpatasvir

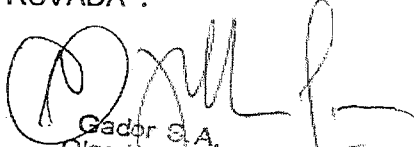
Es posible que su proveedor de atención médica necesite examinarlo con más frecuencia o modificar su dosis si toma alguno de estos medicamentos con TRUVADA®.

Tenga presente los medicamentos que toma. Conserve una lista con todos los medicamentos para mostrársela a su médico o farmacéutico cada vez que le administren un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar TRUVADA®?

- Siga exactamente las instrucciones de administración de TRUVADA®.
- TRUVADA® se toma por la boca, con o sin alimentos.
- TRUVADA® se toma habitualmente 1 vez por día. Tome TRUVADA® a la misma hora todos los días para estabilizar los niveles sanguíneos de TRUVADA®.
 - Si tiene problemas renales, es posible que su médico le indique que tome TRUVADA® con una frecuencia menor.
- No omita ninguna dosis de TRUVADA®. Si se omite una dosis, disminuye la cantidad de medicamento en la sangre.
- Si omite una dosis de TRUVADA®, tómela apenas lo recuerde ese mismo día. No tome más de una dosis de TRUVADA® en un día. No tome dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida. Llame a su médico si no está seguro de lo que debe hacer.
- No cambie su dosis ni deje de tomar TRUVADA® sin antes hablar con su médico. Debe permanecer bajo su cuidado mientras esté tomando TRUVADA®.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osorio
Apoderado
N.I. 13.873.711


Gador S.A.
Olga M. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957
34

IF-2017-19930724-APN-DERM#ANMAT



- Solicite una receta de TRUVADA® antes de quedarse sin medicación.
- Si toma una dosis excesiva de TRUVADA®, llame inmediatamente a su médico o acuda al centro de urgencias más cercano.

“Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

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

Optativamente, otros centros de Intoxicaciones”.

- Si toma TRUVADA® para tratar la infección por el VIH-1, deberá tomar otros medicamentos contra el VIH-1. Su médico le indicará los medicamentos que debe tomar y cómo tomarlos.

¿Qué debo evitar mientras tomo TRUVADA®?

No amamante. Consulte el apartado “¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar TRUVADA®?”.

Mientras esté tomando TRUVADA®, evite hacer cosas que aumenten el riesgo de transmisión del VIH-1 a otras personas.

- Consulte el apartado **¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre TRUVADA®?** que aparece al principio de esta información para el paciente.
- No tenga ningún tipo de relación sexual sin usar protección. Tenga siempre un comportamiento sexual seguro mediante el uso de preservativos de látex o poliuretano, para reducir la probabilidad de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.
- No comparta artículos personales que puedan tener sangre o líquidos corporales, como los cepillos de dientes y las hojas de afeitar.
- No comparta ni reutilice agujas u otros equipos de inyección.


Pregunte a su médico si tiene alguna pregunta sobre cómo prevenir la transmisión del VIH-1 a otras personas.

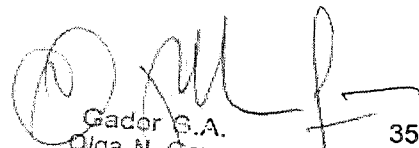
¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TRUVADA®?

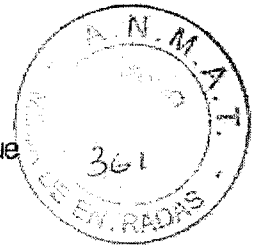
TRUVADA® puede ocasionar efectos secundarios graves como:

Consulte el apartado **¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre TRUVADA®?**

- **Problemas renales nuevos o empeoramiento de los problemas renales ya existentes**, incluso insuficiencia renal. Si tuvo problemas renales alguna vez o si toma otro medicamento que puede ocasionar problemas renales, es posible que su médico deba realizarle análisis de sangre para verificar el estado de los riñones antes de que comience a tomar TRUVADA® y durante el tratamiento. Es posible que


Gustavo H. Osorio
Apoderado
C.N.I. 13.673.711


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora
Mat. N° 9857
35
IF-2017-19930724-APN-DERM#ANMAT



su médico le indique que tome TRUVADA® con una frecuencia menor, o que interrumpa el uso de TRUVADA® si tiene problemas renales.

- Pueden presentarse **problemas óseos** en algunas personas que toman TRUVADA®. Los problemas óseos incluyen dolor óseo, o ablandamiento o adelgazamiento de los huesos que podrían causar fracturas. Es posible que su médico deba realizarle pruebas adicionales para verificar el estado de sus huesos.
- **Demasiado ácido láctico en su sangre (acidosis láctica)**. Demasiado ácido láctico es una rara pero grave emergencia médica que puede llevar a la muerte. Coméntele a su médico lo antes posible en caso de presentar los siguientes síntomas: Debilidad o cansancio mayor al habitual, dolores musculares inusuales, falta de aire y respiración agitada, dolor abdominal con náuseas y vómitos, manos y pies fríos y azulados, mareos, latidos cardíacos rápidos o anormales
- **Problemas hepáticos serios**. En raros casos, pueden suceder problemas hepáticos severos que lleven a la muerte. Coméntele a su médico lo antes posible si presenta los siguientes síntomas: Tinte amarillento en la piel o en la parte blanca de los ojos, orina oscura (como el té cargado), materia fecal de color claro, pérdida de apetito por muchos días, náuseas o dolor abdominal
- **Cuando una persona infectada por el VIH-1 comienza a tomar medicamentos contra el VIH-1, pueden producirse cambios en el sistema inmunológico (síndrome de reconstitución inmune)**. Es posible que su sistema inmunitario se fortalezca, y luego desarrolle inflamación en zonas de su cuerpo donde las infecciones han permanecido ocultas durante mucho tiempo. Esta inflamación puede provocarle síntomas menores como, por ejemplo, fiebre, aunque la inflamación también puede causar problemas graves. Informe de inmediato a su médico si comienza a presentar algún síntoma nuevo después de comenzar TRUVADA® para el tratamiento de la infección por el VIH-1.


Los efectos secundarios más frecuentes de TRUVADA® son:

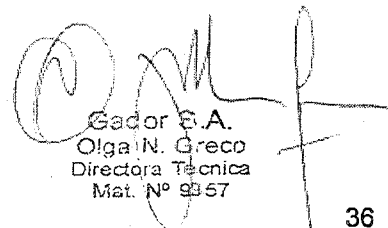
- diarrea
- náuseas
- cansancio
- dolor de cabeza
- mareos
- depresión
- problemas de sueño
- sueños anormales
- erupción cutánea

Avise a su médico si presenta algún efecto secundario que le ocasiona molestias o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TRUVADA®. Si desea obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para recibir asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.


Gerardo H. Cisti
Apoderado
N.I. 13.673.711

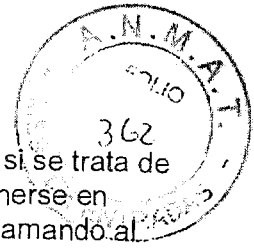

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

36

IF-2017-19930724-APN-DERM#ANMAT

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en el prospecto. También puede ponerse en contacto con el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., llamando al teléfono +54 (11) 4858-9000 o enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.ar.



“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

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

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Conservación de TRUVADA®

Conserve TRUVADA® a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Conserve TRUVADA® en su envase original y manténgalo bien cerrado.

No utilice TRUVADA® si falta el precinto de la tapa del frasco o si dicho precinto está dañado.

Conserve TRUVADA® y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre TRUVADA®:

Los medicamentos a veces se recetan para enfermedades distintas a las que se enumeran en la información para el paciente. No utilice TRUVADA® para una enfermedad para la cual no fue recetado. No administre TRUVADA® a otras personas, aun cuando tengan los mismos síntomas que usted, ya que podría perjudicarlas.

Esta información para el paciente resume la información más importante acerca de TRUVADA®. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información sobre TRUVADA® dirigida a los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de TRUVADA®?

Principios activos: emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

Excipientes: croscaramelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado (sin gluten). Los comprimidos están recubiertos con Opadry II azul Y-30-10701, que contiene *laca alumínica FD&C Azul N°2, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, lactosa monohidrato, dióxido de titanio y triacetina.*

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.673.713

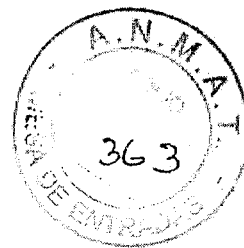
Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9857

37

IF-2017-19930724-APN-DERM#ANMAT

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

AR-JUN17-US-APR17



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

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

Elaborado en: Patheon Inc, Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá y/o Patheon Inc., Whitby, Ontario, Canadá; y/o Takeda GmbH, Oranienburg, Alemania y/o Gilead Sciences Limited, County Cork, Irlanda.


Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

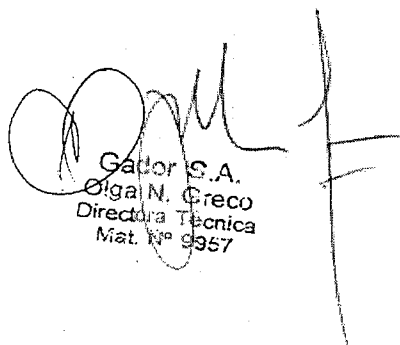
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.903

Fecha de última revisión: / /


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19930724-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Septiembre de 2017

Referencia: inf para el paciente 3643-17-6 certif 57684

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.12 14:01:56 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.12 14:01:56 -03'00'