



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-57941260-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2022-57941260-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PHARMALEP SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TIALSUR / EMTRICITABINA – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / EMTRICITABINA 200 mg – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg (EQUIVALENTES A 245 mg DE TENOFOVIR DISOPROXIL); aprobada por Certificado N° 58.935.

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

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PHARMALEP SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TIALSUR / EMTRICITABINA – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / EMTRICITABINA 200 mg – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg (EQUIVALENTES A 245 mg DE TENOFOVIR DISOPROXIL); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-64031202-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-64031163-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.935, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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.

EX-2022-57941260-APN-DGA#ANMAT

Js

ml

**TIALSUR
EMTRICITABINA 200 MG
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300MG**

Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

FORMULA

Cada comprimido contiene:

Emtricitabina 200 mg

Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalentes a 245 mg de Tenofovir disoproxil)

Excipientes: lactosa anhidra 40 mg, estearato de magnesio 29,30 mg, dióxido de silicio coloidal 2,7 mg, crospovidona 168,0 mg, alcohol polivinílico EG-05PW 3,0 mg, polietilenglicol 8000 2,0 mg, talco 9 mg, dióxido de titanio 4,0 mg, indigotina laca alumínica 12-14 % (azul#2) 2mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretrovirales pertenecientes al grupo de inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa (INTR) que se utilizan para tratar la infección por VIH-1.

Código ATC: J05AR03

INDICACIONES

Tratamiento de la infección VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 35 kg:

TIALSUR, en combinación con otros agentes antirretrovirales (tales como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa o inhibidores de la proteasa) está indicado para el tratamiento de la Infección VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 35 kg.

Profilaxis pre-exposición (PrEP) en adultos de alto riesgo:

TIALSUR en combinación con prácticas de sexo seguro está indicado en la profilaxis preexposición (PrEP) para reducir el riesgo de adquirir VIH-1 sexualmente en adultos.

Si se considera TIALSUR para la profilaxis preexposición, los siguientes factores colaboran para identificar a las personas de alto riesgo:

- pareja sexual que se conoce infectada con VIH-1.
- participar en actividades sexuales dentro de sitios o de redes sociales de alta prevalencia de infección por VIH-1 como:
 - o uso inconsistente o no uso de preservativos.
 - o diagnóstico de enfermedades de transmisión sexual.
 - o intercambio de sexo por dinero, comida, vivienda o drogas ilícitas.
 - o uso de drogas ilícitas y/o uso de alcohol en condiciones de abuso y dependencia.
 - o población carcelaria privada de su libertad.
 - o pareja con cualquiera de los factores listados arriba de la que se desconoce el estatus con respecto al VIH-1.

Al prescribir TIALSUR en profilaxis preexposición, los profesionales de la salud deben:

- indicar TIALSUR dentro de una estrategia global preventiva, teniendo en cuenta que TIALSUR no es siempre efectivo en prevenir la infección por VIH-1.

1

 FARM. MARIA T. MANZOLDO
 PHARMARIES S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

- aconsejar a todos los pacientes no infectados adherir estrictamente a la posología de TIALSUR recomendada ya que la efectividad en reducir el riesgo de la infección por VIH-1 está estrictamente correlacionada con la adherencia como se demostró por el monitoreo terapéutico de drogas en los ensayos clínicos.
- confirmar seronegatividad con un test de VIH-1 inmediatamente antes de iniciar TIALSUR en la indicación de profilaxis preexposición. Si se presentan síntomas clínicos consistentes con infección viral aguda y/o se sospecha exposición reciente (menos de 1 mes), se debe demorar el inicio de la profilaxis preexposición por lo menos 1 mes y reconfirmar el status acerca del VIH-1 o utilizar un test aprobado para confirmar el diagnóstico de infección por VIH-1 incluyendo a la infección aguda o primaria.
- realizar un test para detectar infección por VIH-1 al menos una vez cada 3 meses cuando se esté bajo tratamiento con TIALSUR en la indicación de profilaxis preexposición.

Importante:

Durante el uso de TIALSUR para el tratamiento de la infección por el VIH-1 no se recomienda usar este medicamento como un componente de un régimen con tres nucleósidos.

No debe administrarse o asociarse con:

- emtricitabina
- tenofovir disoproxil fumarato
- efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato
- emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato, elvitegravir/cobicistato/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato
- elvitegravir, cobicistato, emtricitabina, tenofovir alafenamida,
- emtricitabina y tenofovir alafenamida
- productos que contengan lamivudina

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

FARMACODINÁMICA

Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato son antirretrovirales del grupo de inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa (INTR).

MECANISMO DE ACCIÓN

TIALSUR comprimidos es una combinación de dos fármacos antivirales a dosis fija

FARMACOCINÉTICA

Un comprimido de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato resultó equivalente a una cápsula de emtricitabina (200 mg) más un comprimido de tenofovir disoproxil fumarato (300 mg) tras la administración de una única dosis en pacientes sanos, en ayunas (N = 39).

Las propiedades farmacocinéticas de cada uno de sus activos se resumen en la siguiente tabla:

Parámetros farmacocinéticos de una única dosis de emtricitabina y tenofovir en adultos

	Emtricitabina	Tenofovir
Biodisponibilidad oral en ayunas ² (%)	92 (83,1–106,4)	25 (NC–45,0) ¹
Semivida de eliminación terminal en plasma ² (hr)	10 (7,4–18,0)	17 (12,0–25,7)

2


 FARM. MARIA T. MANZOLIDO
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

C_{max}^3 (($\mu\text{g}/\text{mL}$))	$1,8 \pm 0,72^4$	$0,30 \pm 0,09$
AUC^3 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$10,0 \pm 3,12^4$	$2,29 \pm 0,69$
CL/F^3 (mL/min)	302 ± 94	1043 ± 115
CL_{renal}^3 (mL/min)	213 ± 89	243 ± 33

1. NC = No calculada
2. Mediana (rango)
3. Promedio \pm SD
4. Datos presentados como valores en situación de equilibrio.

Absorción:

Emtricitabina: Tras la administración por vía oral, esta se absorbe rápidamente y las concentraciones pico en plasma ocurren de 1 a 2 horas después de recibida la dosis.

Tenofovir disoproxil fumarato: Tras la administración por vía oral, se obtienen concentraciones máximas en suero en $1,0 \pm 0,4$ hora.

Distribución:

Emtricitabina: La unión *in vitro* de la emtricitabina a las proteínas del plasma humano es $<4\%$ y es independiente de la concentración en un rango de $0,02$ - $200 \mu\text{g}/\text{mL}$.

Tenofovir disoproxil fumarato: La unión *in vitro* del tenofovir disoproxil fumarato a las proteínas del plasma humano es $<0,7\%$ y es independiente de la concentración en un rango de $0,01$ - $25 \mu\text{g}/\text{mL}$.

Biotransformación/ Eliminación:

Emtricitabina: Tras la administración de emtricitabina radiomarcada, aproximadamente el 86% se recupera en la orina y el 13% , como metabolitos. Los metabolitos de la emtricitabina incluyen: 3'-sulfóxido diastereómeros y su conjugado con ácido glucurónico. La emtricitabina se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Tras la administración de una única dosis oral de emtricitabina, la semivida de la emtricitabina en plasma es de aproximadamente 10 horas.

Tenofovir disoproxil fumarato: Aproximadamente del 70 al 80% de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera como fármaco sin cambios en la orina. El tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Tras la administración de una única dosis oral de tenofovir disoproxil fumarato, la semivida de eliminación terminal del tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

Poblaciones especiales:

-Población pediátrica y geriátrica

La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir no ha sido evaluada por completo en niños (<18 años) o en ancianos (>65 años).

-Pacientes con deterioro hepático

Se ha estudiado la farmacocinética del tenofovir después de una dosis única de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes no infectados por el VIH y con insuficiencia hepática moderada a grave. No hubo alteraciones importantes en las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en pacientes con insuficiencia hepática, en comparación con los pacientes con una función hepática normal. No se ha estudiado la farmacocinética de los comprimidos de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o de emtricitabina en pacientes con insuficiencia hepática; no obstante, no se ha demostrado que la emtricitabina sea significativamente metabolizada por las enzimas del hígado,

3


 FARM. MARIA F. MANZOLDO
 PHARMATEC S.A.
 IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT
 APODERADA LFGAL

de modo que el impacto de la insuficiencia hepática probablemente sea limitado.

-Pacientes con deterioro renal

La farmacocinética de emtricitabina y de tenofovir se alteró en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con una eliminación de creatinina <50 mL/min., aumentó la C_{max} y la AUC de emtricitabina y de tenofovir.

Se recomienda que el intervalo de la dosis para TIALSUR se modifique en los pacientes infectados por VIH-1 con una eliminación de creatinina de 30 a 49 mL/min. No se debe usar emtricitabina y tenofovir en pacientes infectados por VIH-1 con una eliminación de creatinina <30 mL/min. y en pacientes con insuficiencia renal terminal que requieren diálisis.

-Raza

Emtricitabina: No se han identificado diferencias farmacocinéticas ocasionadas por la raza tras la administración de emtricitabina.

Tenofovir disoproxil fumarato: No hubo un número suficiente de grupos raciales y étnicos diferentes a la raza blanca como para poder determinar adecuadamente las potenciales diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones.

-Sexo

La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir son similares en los pacientes varones y mujeres.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Test previos al inicio de tratamiento:

Se recomienda antes de iniciar TIALSUR hacer análisis para detectar:

- la infección por virus de hepatitis B
- creatinina sérica - clearance de creatinina
- glucosuria
- proteinuria
- fósforo en pacientes con IRC

En pacientes que iniciarán PrEP se sugiere realizar test de detección de VIH-1 al menos un mes antes del inicio del tratamiento y luego, una vez iniciado el tratamiento, cada tres meses.

POSOLOGÍA:

La posología habitual es de 1 comprimido diario de TIALSUR, sin embargo, puede haber situaciones especiales. A continuación, se describe el esquema posológico sugerido para cada indicación:

Tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos que pesan más de 35 kg:

En adultos y pacientes pediátricos con peso corporal mayor o igual a 35 kg: 1 comprimido recubierto de TIALSUR por día, por vía oral, con o sin alimentos.

Ajuste de Dosis para Insuficiencia Renal:

En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa cuando se administró Tenofovir o Emtricitabina se produjo un aumento significativo de las concentraciones de estas drogas. Por lo tanto, el intervalo de dosis de TIALSUR debe ajustarse en pacientes con una línea de base de depuración de creatinina de 30-49 mL/min, en quienes debe espaciarse el intervalo interdos a 48 horas, y en quienes tengan < 30 mL/min de clearance no deberían utilizar TIALSUR (Tabla 1). En

FARM. MARIA T. MANZOLIDO 4
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
AUTORIZADA LFGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina entre 50 y 80 mL/min) no es necesario ajuste de dosis. La seguridad y la eficacia de estas recomendaciones concernientes al ajuste del intervalo de la dosis no se han evaluado a nivel clínico en pacientes con VIH-1 e insuficiencia renal moderada, por consiguiente, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser controladas rigurosamente en estos pacientes, en los que se sugiere monitoreos frecuentes de depuración de creatinina, fósforo sérico, glucosuria, proteinuria. No existen datos suficientes para hacer recomendaciones de ajustes de dosis en pacientes pediátricos con compromiso de la función renal.

Tabla 1. Ajuste de la dosis para pacientes adultos infectados por VIH-1 con alteración en la eliminación de creatinina

	Eliminación de creatinina (mL/min) ¹		
	>49	30-49	<30 (incluye pacientes que requieren hemodiálisis)
Intervalo de la dosis recomendado	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se debe administrar TIALSUR

1. Calculada usando un peso corporal ideal (persona delgada).

Profilaxis preexposición (PrEP):

En adultos de alto riesgo no infectados por VIH-1: 1 comprimido recubierto de TIALSUR por día, con o sin alimentos.

No debe utilizarse TIALSUR en pacientes no infectados por VIH-1 con indicación de profilaxis preexposición cuya depuración de creatinina sea menor a 60 mL/min. Si se observa una disminución en el aclaramiento de creatinina estimado en individuos no infectados mientras usa TIALSUR para la PrEP del VIH-1, evalúe las causas potenciales y vuelva a evaluar los riesgos y beneficios potenciales del uso continuo.

Dosis omitidas

Si un paciente omite una dosis dentro de las 12 horas del esquema estipulado, pero luego la recuerda ese mismo día, debe tomar la dosis omitida con alimentos lo antes posible y retomar su esquema de dosis normal. Si un paciente omite una dosis de TIALSUR pero han pasado más de 12 horas, y casi es la hora de la siguiente dosis, no debe tomar la dosis imitada y simplemente debe retomar el esquema de dosis usual.

El paciente no debe tomar más de 1 dosis de TIALSUR en un día, y no debe tomar 2 dosis de TIALSUR al mismo tiempo para compensar la dosis omitida.

MODO DE ADMINISTRACION

Vía oral.

TIALSUR se puede administrar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

En pacientes con hipersensibilidad demostrada al principio activo o a alguno de los excipientes.

5


 FARM. MARIA T. MANZOLDO
 IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LFGAL

Uso para la profilaxis pre-exposición en individuos con estado del VIH-1 desconocido o positivo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Transmisión de VIH

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, para prevenir la transmisión de VIH por personas infectadas.

Pacientes infectados con cepas de VIH-1 portadoras de mutaciones

Se debe evitar la administración de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes, previamente tratados con tratamiento antirretroviral, infectados con cepas de VIH-1 portadoras de la mutación K65R.

Estrategia general para la prevención de la infección por VIH-1

Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no siempre es eficaz en la prevención del contagio de VIH-1. Se desconoce el tiempo hasta la aparición de la protección después de comenzar el tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo.

Solo se debe utilizar emtricitabina/tenofovir disoproxilo para la profilaxis preexposición como parte de una estrategia general para la prevención de la infección por VIH-1 que incluya el uso de otras medidas de prevención del VIH-1 (por ejemplo, uso correcto y constante del preservativo, conocimiento del estado del VIH-1, realización de pruebas regulares para otras infecciones de transmisión sexual).

Riesgo de resistencia con infección por VIH-1 no detectada

Solo se debe utilizar emtricitabina/tenofovir disoproxilo para reducir el riesgo de contraer VIH-1 en individuos no infectados por VIH confirmados. Se debe volver a confirmar que los individuos no están infectados por VIH con frecuencia (por ejemplo, al menos cada 3 meses) con una prueba combinada de antígeno/anticuerpo mientras tomen emtricitabina/tenofovir disoproxilo para la profilaxis preexposición.

Emtricitabina/tenofovir disoproxilo, por sí solo, no constituye una pauta completa para el tratamiento del VIH-1 y han aparecido mutaciones de resistencia del VIH-1 en individuos con infección por VIH-1 no detectada que solo están tomando emtricitabina/tenofovir disoproxilo.

Si aparecen síntomas clínicos consistentes con una infección viral aguda y se sospecha de exposiciones recientes (< 1 mes) al VIH-1, se debe retrasar el uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo durante al menos un mes y volver a confirmar el estado del VIH-1 antes de iniciar el tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo para la profilaxis de preexposición.

Importancia de la adherencia al tratamiento

La eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilo para reducir el riesgo de contraer VIH-1 está estrechamente relacionada con la adherencia al tratamiento, como muestran las concentraciones medibles del medicamento en la sangre. Se debe aconsejar a intervalos frecuentes a los individuos no infectados por VIH 1 que cumplan estrictamente la pauta de administración diaria recomendada de Tialsur.

Pacientes con infección por el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes infectados por VIH-1 con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral

6
FARM. MARIA T. MANZOLIDO
FARMALEP S.A.
IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT
APODERADA LFGAL

tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los médicos deben consultar las guías actuales de tratamiento del VIH para un manejo de la infección del VIH en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilo para la profilaxis preexposición en pacientes con VHB o VHC.

En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, consulte las Fichas Técnicas de estos medicamentos. Ver también Uso con ledipasvir y sofosbuvir o sofosbuvir y velpatasvir a continuación.

Tenofovir (disoproxilo) está indicado para el tratamiento del VHB y emtricitabina ha mostrado actividad frente a VHB en estudios farmacodinámicos, pero no se han establecido específicamente la seguridad y la eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes con infección crónica por VHB.

La interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes infectados por VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes infectados por VHB que interrumpan el tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. En caso de considerarse adecuado, se debe garantizar la reanudación del tratamiento contra la hepatitis B. No se recomienda interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis ya que la exacerbación de la hepatitis tras el tratamiento puede provocar una descompensación hepática.

Enfermedad hepática

No se han establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes. La farmacocinética de tenofovir se ha estudiado en pacientes con alteración hepática y no se requiere ajuste de dosis. La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en pacientes con alteraciones hepáticas. Tomando como base el metabolismo hepático mínimo y la vía de eliminación renal de emtricitabina, es poco probable que se requiera un ajuste de dosis de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes que presentan insuficiencia hepática.

Los pacientes infectados por VIH-1 con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen mayor frecuencia de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARc) y se deben monitorizar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Efectos renales y óseos en adultos

Efectos renales

Emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por el riñón mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Con el uso de tenofovir disoproxilo se han notificado fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal, incluyendo síndrome de Fanconi.

Monitorización renal

Antes de iniciar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo para el tratamiento de la infección por VIH-1 o para su uso en la profilaxis preexposición, se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los individuos.


FARM. MARIA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
ASISTENCIA LEGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

En los individuos sin factores de riesgo para enfermedad renal, se recomienda que se monitorice la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de uso, tras tres meses de uso y cada tres a seis meses a partir de entonces.

En los individuos que presentan riesgo de enfermedad renal, es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal.

Ver también Administración concomitante de otros medicamentos a continuación.

Control renal en pacientes infectados por VIH-1

Si el valor del fosfato sérico es <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye <50 ml/min en cualquier paciente que reciba emtricitabina/tenofovir disoproxilo, la evaluación de la función renal ha de repetirse en la siguiente semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes que presentan una disminución del aclaramiento de creatinina <50 ml/min o disminución del fosfato sérico <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

La seguridad renal con emtricitabina/tenofovir disoproxilo sólo se ha estudiado en un número muy limitado de pacientes infectados por VIH-1 con función renal alterada (aclaramiento de creatinina <80 ml/min). Se recomienda ajustar el intervalo de dosis en pacientes infectados por VIH-1 con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min (ver sección 4.2). Datos limitados de estudios clínicos sugieren que ampliar el intervalo entre dosis no es óptimo y podría dar como resultado un incremento de la toxicidad y, posiblemente, una respuesta inadecuada. Además, en un estudio clínico de pequeño tamaño, un subgrupo de pacientes con aclaramiento de creatinina entre 50 y 60 ml/min que recibieron tenofovir disoproxilo en combinación con emtricitabina cada 24 horas, tuvieron una exposición a tenofovir de 2 a 4 veces mayor y un empeoramiento de la función renal. Por tanto, cuando se utiliza emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes con aclaramiento de creatinina <60 ml/min se necesita una valoración cuidadosa del beneficio-riesgo y la función renal debe ser cuidadosamente monitorizada. Además, la respuesta clínica al tratamiento debe ser cuidadosamente monitorizada en pacientes que reciban emtricitabina/tenofovir disoproxilo a un intervalo de dosis prolongado. El uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo no está recomendado en pacientes que presentan insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes que requieren hemodiálisis, ya que no pueden conseguirse unas adecuadas reducciones de dosis con el comprimido de combinación.

Control renal en la Pre exposición

Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no ha sido estudiado en individuos no infectados por VIH-1 con aclaramiento de creatinina <60 ml/min y, por lo tanto, no se recomienda su uso para esta población. Si el valor del fosfato sérico es <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye <60 ml/min en cualquier individuo que reciba emtricitabina/tenofovir disoproxilo para la profilaxis preexposición, la evaluación de la función renal se ha de repetir en la siguiente semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes que presentan una disminución del aclaramiento de creatinina <60 ml/min o disminución del fosfato sérico <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

[Handwritten signature]
FARMACIA S. MANUELITO
PHARMALIFE S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Efectos óseos

Las anomalías óseas, como la osteomalacia, la cual se puede manifestar como dolor de huesos persistente o que empeora, que rara vez pueden contribuir a fracturas, pueden asociarse con tubulopatía renal proximal provocada por tenofovir disoproxilol.

Tenofovir disoproxilol también puede causar una reducción de la densidad mineral ósea (DMO).

Si hay sospechas de anomalías óseas o estas se detectan, se debe realizar la consulta adecuada.

Tratamiento de la infección por VIH-1:

En un estudio clínico controlado de 144 semanas (GS-99-903) que comparaba tenofovir disoproxilol con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos naïve, se observó una pequeña disminución en la DMO de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento.

En el grupo tratado con tenofovir disoproxilol, la disminución de la DMO de la columna vertebral y los

cambios en biomarcadores óseos desde el valor basal fueron significativamente mayores a las 144 semanas. La disminución en la DMO de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas en este estudio.

En otros estudios (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilol como parte de una pauta que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. En general, en vista de las anomalías óseas relacionadas con tenofovir disoproxilol y las limitaciones de los datos a largo plazo sobre los efectos de tenofovir disoproxilol en la salud ósea y el riesgo de fracturas, se deben considerar pautas de tratamiento alternativas en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

Profilaxis preexposición

En estudios clínicos de individuos no infectados por VIH-1, se observó una pequeña disminución de la DMO. En un estudio de 498 hombres, los cambios medios de la DMO desde el valor basal hasta la semana 24 oscilaron entre -0,4% y -1,0% en la cadera, la columna vertebral, el cuello femoral y el trocánter en los hombres que recibieron profilaxis diaria con emtricitabina/tenofovir disoproxilol (n = 247) frente a placebo (n = 251).

Efectos renales y óseos en la población pediátrica

Existen dudas asociadas con los efectos renales y óseos a largo plazo de tenofovir disoproxilol durante el tratamiento de la infección por VIH-1 en la población pediátrica y sobre los efectos renales y óseos a largo plazo de emtricitabina/tenofovir disoproxilol cuando se utiliza para la profilaxis preexposición en adolescentes infectados (ver sección 5.1). Además, no se puede determinar la reversibilidad de la toxicidad renal por completo después del cese de la administración de tenofovir disoproxilol para el tratamiento de la infección por VIH-1 o después del cese de la administración de emtricitabina/tenofovir disoproxilol para profilaxis preexposición.

Se recomienda un enfoque multidisciplinario para sopesar la relación beneficio/riesgo de emtricitabina/tenofovir disoproxilol para el tratamiento de la infección por VIH-1 o la profilaxis preexposición, decidir la supervisión adecuada durante el tratamiento (incluida la decisión de retirar el tratamiento) y considerar la necesidad de complementarlo caso por caso.

El momento de uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilol para las personas con profilaxis preexposición debe reevaluarse en cada visita para determinar si sigue habiendo un riesgo de infección por VIH-1 elevado. El riesgo de infección por VIH-1 debe valorarse en función de la

9

FARM. MARIA T. MANZOLIDO
 FARMACIALES S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LF GAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

posibilidad de efectos renales y óseos con el uso a largo plazo de emtricitabina/tenofovir disoproxilo.

Efectos renales

Se han notificado reacciones adversas renales compatibles con tubulopatía renal proximal en pacientes pediátricos infectados por VIH-1 de 2 a <12 años en el estudio clínico GS-US-104-0352 (ver secciones 4.8 y 5.1).

Monitorización renal

Se debe evaluar la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) antes de iniciar la administración de emtricitabina/tenofovir disoproxilo para el tratamiento del VIH-1 o la profilaxis preexposición, y se debe monitorizar durante el uso como en los adultos (ver más arriba).

Control renal

Si se confirma que el valor de fosfato sérico es <3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) en cualquier paciente pediátrico que reciba emtricitabina/tenofovir disoproxilo, la evaluación de la función renal ha de repetirse dentro de una semana, incluyendo mediciones de la concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina. Si se sospechan o detectan anormalidades renales, se debe consultar a un nefrólogo para considerar la interrupción del tratamiento con Emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Se debe considerar también la interrupción del uso de Emtricitabina/tenofovir disoproxilo en caso de disminución progresiva de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Administración concomitante y riesgo de toxicidad renal

Se aplican las mismas recomendaciones que en los adultos (ver a continuación, Administración concomitante de otros medicamentos).

Insuficiencia renal

El uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se recomienda en menores de 18 años con insuficiencia renal. No se debe iniciar tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes pediátricos con insuficiencia renal y se debe interrumpir en los pacientes pediátricos que desarrollen insuficiencia renal durante el tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo.

Efectos óseos

El uso de tenofovir disoproxilo puede causar una reducción de la DMO. Actualmente, se desconocen los efectos de los cambios en la DMO asociados a tenofovir disoproxilo sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo de futuras fracturas son inciertos.

Si se detectan o se sospechan anormalidades óseas durante el uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en algún paciente pediátrico se debe consultar a un endocrino y/o un nefrólogo.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento de peso y de los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa

10
FARM. MARIA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial tras la exposición in utero

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo-expuestos in utero y/o posparto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmunitaria) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Los pacientes infectados por VIH-1 que reciban emtricitabina/tenofovir disoproxil o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la estrecha observación clínica de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Administración concomitante de otros medicamentos

Se debe evitar el uso de emtricitabina/tenofovir disoproxil con el uso concomitante o reciente de medicamentos nefrotóxicos. Si el uso concomitante con fármacos nefrotóxicos es

11
 FARM. MARIA T. MANZOLIDO
 PHARMALEP S.A.
 APODERADA LEGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

inevitable, se ha de controlar semanalmente la función renal.

Se han notificado casos de fracaso renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en dosis altas o en administración múltiple, en pacientes infectados por VIH-1 tratados con tenofovir disoproxilo y con factores de riesgo para disfunción renal. Si se administra emtricitabina/tenofovir disoproxilo de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

Se ha notificado un riesgo más alto de insuficiencia renal en los pacientes infectados por VIH-1 tratados con tenofovir disoproxilo en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat. En estos pacientes se requiere una monitorización estrecha de la función renal.

En los pacientes infectados por VIH-1 con factores de riesgo renal, se debe evaluar cuidadosamente la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con un inhibidor de la proteasa potenciado. Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no debe administrarse de forma concomitante con otros medicamentos que contengan emtricitabina, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida u otros análogos de citidina como lamivudina. Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar de forma concomitante con adefovir dipivoxil.

Uso con ledipasvir y sofosbuvir, sofosbuvir y velpatasvir o sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir

Se ha demostrado que la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir aumenta las concentraciones plasmáticas de tenofovir, especialmente cuando se utiliza en combinación con una pauta para el VIH que contiene tenofovir disoproxilo y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat).

No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se administra de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético. Se deben considerar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante, particularmente en los pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Se debe controlar a los pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de forma concomitante con tenofovir disoproxilo y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado para detectar reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo.

Administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina

No se recomienda la administración concomitante porque genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado de forma rara pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina a una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células 9 de 34 CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa la didanosina fosforilada (activa). Una disminución de la dosis a 250 mg de didanosina administrada de forma concomitante con el tratamiento de tenofovir disoproxilo se ha asociado con notificaciones de altos porcentajes de fallo virológico en varias combinaciones evaluadas.

Triple terapia con análogos de nucleósidos

Se ha notificado una alta tasa de fallos virológicos y de aparición de resistencias en una fase temprana en pacientes infectados por VIH-1 cuando tenofovir disoproxilo se combinó con lamivudina y abacavir y también con lamivudina y didanosina en regímenes de administración de una vez al día.


FARM. MARÍA T. MANZOLIDO
PHARMALEB S.A.
DIRECTORA TÉCNICA

12

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

Hay una estrecha similitud estructural entre lamivudina y emtricitabina y hay similitudes en la farmacocinética y farmacodinamia de estos dos agentes. Por tanto, pueden observarse los mismos problemas si emtricitabina/tenofovir disoproxilo se administra con un tercer análogo de nucleósido.

Pacientes de edad avanzada

Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se ha estudiado en individuos mayores de 65 años de edad. Es más probable que los individuos mayores de 65 años tengan la función renal disminuida, por tanto, debe tenerse precaución al administrar emtricitabina/tenofovir disoproxilo a las personas mayores.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Dado que emtricitabina/tenofovir disoproxilo contiene emtricitabina y tenofovir disoproxilo, cualquier interacción que se haya identificado con estos fármacos individualmente puede ocurrir con emtricitabina/tenofovir disoproxilo.

La farmacocinética en estado estacionario de emtricitabina y de tenofovir no se vieron afectadas cuando se administraron juntos emtricitabina y tenofovir disoproxilo versus cada fármaco administrado solo.

Los estudios in vitro y los estudios clínicos de interacción farmacocinética han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por CYP450, entre emtricitabina y tenofovir disoproxilo con otros medicamentos, es escaso.

Uso concomitante no recomendado

Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos que contengan emtricitabina, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida u otros análogos de citidina, como lamivudina). Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar de forma concomitante con adefovir dipivoxil.

Didanosina:

No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir disoproxilo y didanosina.

Medicamentos eliminados por vía renal:

Puesto que emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por los riñones, la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir disoproxilo con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa (p. ej.: cidofovir) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de emtricitabina, tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

Debe evitarse el uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo si en la actualidad o recientemente se está 10 de 34 administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2.

Otras interacciones

Las interacciones entre emtricitabina/tenofovir disoproxilo o su(s) componente(s) individual(es) y otros medicamentos se enumeran en la Tabla a continuación (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”; la administración cada 12 horas,

13
FARM. MARIA T. MANZOLDO
FARMATEP S.A.
DIRECTORA LEGAL
APODERADA LFGAL
IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

como "c/12 h"; y la administración una vez al día, como "c/24 h"). Si se dispone de los intervalos de confianza del 90%, se muestran entre paréntesis.

Tabla: Interacciones entre emtricitabina/tenofovir disoproxilo o su(s) componente(s) individual(es) y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir disoproxilo (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
ANTIINFECIOSOS		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 a ↓ 3) Cmax: ↓ 28% (↓ 50 a ↑ 5) Cmin: ↓ 26% (↓ 46 a ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%.	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Darunavir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (400 mg c/12 h/100 mg c/12 h/245 mg c/24 h)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 a ↑ 38) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% (↑ 37 a ↑ 66)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir	Interacción no estudiada	

14

 FARM. MARIA T. MANZOLIDO
 IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT
 DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS
 APODERADA LEGAL

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir disoproxilato (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilato 245 mg)
ITIANs		
Didanosina/Tenofovir disoproxilato	La administración concomitante de tenofovir disoproxilato y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir disoproxilato con didanosina (ver sección 4.4). El aumento en la exposición sistémica a didanosina puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La coadministración de tenofovir disoproxilato y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir disoproxilato se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.
Didanosina/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Lamivudina/Tenofovir disoproxilato	Lamivudina: AUC: ↓ 3% (↓ 8% a ↑ 15) Cmax: ↓ 24% (↓ 44 a ↓ 12) Cmin: NC Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 a ↑ 8) Cmax: ↑ 102% (↓ 96 a ↑ 108) Cmin: NC	No se deben administrar de forma concomitante emtricitabina/tenofovir disoproxilato y lamivudina
Efavirenz/Tenofovir disoproxilato	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 a ↓ 1) Cmax: ↓ 4% (↓ 9 a ↑ 2) Cmin: NC Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 a ↑ 6) Cmax: ↑ 7% (↓ 6 a ↑ 22) Cmin: NC	No se requiere ajuste de dosis de efavirenz.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir disoproxilo (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
ANTIINFECCIOSOS		
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis B (VHB)		
Adefovir dipivoxil/Tenofovir disoproxilo	<p>Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 a ↓ 7) Cmax: ↓ 7% (↓ 13 a ↓ 0) Cmin: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 a ↑ 0) Cmax: ↓ 1% (↓ 7 a ↑ 6) Cmin: NC</p>	disoproxilo y adefovir dipivoxil
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 a ↑ 121) Cmax: ↑ 68% (↑ 54 a ↑ 84) Cmin: ↑ 118% (↑ 91 a ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-3310072 AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42% (↑ 34 a ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 63% (↑ 45 a ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 45% (↑ 27 a ↑ 64)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.</p>

16


 FARM. MARIA T. MANZOLIDO
 DIRECCIÓN TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

	<p>Cmax: ↑ 47% (↑ 37 a ↑ 58) Cmin: ↑ 47% (↑ 38 a ↑ 57)</p>	
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 a ↓ 18) Cmax: ↓ 37% (↓ 48 a ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 48% (↑ 34 a ↑ 63)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 a ↑ 59) Cmax: ↑ 64% (↑ 54 a ↑ 74) Cmin: ↑ 59% (↑ 49 a ↑ 70)</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 a ↓ 25) Cmax: ↓ 34% (↓ 41 a ↑ 25) Cmin: ↓ 34% (↓ 43 a ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.</p>


FARM. MARIA T. MANZOLIDO 17
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

	<p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 a ↑ 123) Cmax: ↑ 79% (↑ 56 a ↑ 104) Cmin: ↑ 163% (↑ 137 a ↑ 197)</p>	
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 a ↑ 50) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 91% (↑ 74 a ↑ 110)</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Dolutegravir (50 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>No se requiere ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.</p>

[Handwritten Signature]
 FARM. MARIA T. MANZOLDO
 PHARMALEP S.A.
 DIRECTORA TECNICA
 DELEGADA LEGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 a ↑ 71) Cmax: ↑ 61% (↑ 51 a ↑ 72) Cmin: ↑ 115% (↑ 105 a ↑ 126)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42% (↑ 37 a ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 a ↑ 164) Cmax: ↑ 55% (↑ 41 a ↑ 71) Cmin: ↑ 301% (↑ 257 a ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 39% (↑ 20 a ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 29% (↑ 15 a ↑ 44)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 55% (↑ 43 a ↑ 68) Cmin: ↑ 39% (↑ 31 a ↑ 48)</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente.</p>


 FARM. MARIA T. MANZOLIDO¹⁹
 PHARMALEP S.A.
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA LEGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 a ↓ 20) Cmax: ↓ 38% (↓ 46 a ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 24% (↓ 35 a ↓ 11) Cmin: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 a ↑ 44) Cmax: ↑ 55% (↑ 45 a ↑ 66) Cmin: ↑ 52% (↑ 45 a ↑ 59)</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente.</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 a ↓ 22) Cmax: ↓ 41% (↓ 51 a ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30% (↓ 41 a ↓ 17) Cmin: ↑ 63% (↑ 43 a ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente.</p>

20


 FARM. MARIA T. MANZOLIDO
 PHARMALEP S.A.
 INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 APDOERADA EPSAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

	<p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 42% (↑ 27 a ↑ 57) Cmin: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Raltegravir (400 mg c/12 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 21% (↓ 58 a ↑ 48)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 a ↑ 45) Cmax: ↑ 46% (↑ 39 a ↑ 54) Cmin: ↑ 70% (↑ 61 a ↑ 79)</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% (↑ 14 a ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔</p>	<p>Se prevé que la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir y efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la administración</p>

21


 FARM. MARIA T. MANZOLIDO
 PHARMALEP S.A.
 APODERADA LEGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

	<p>Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 a ↓ 43) Cmax: ↓ 47% (↓ 57 a ↓ 36) Cmin: ↓ 57% (↓ 64 a ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 a ↑ 94) Cmax: ↑ 77% (↑ 53 a ↑ 104) Cmin: ↑ 121% (↑ 100 a ↑ 143)</p>	<p>concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan efavirenz.</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg c/24 h)3 + Darunavir (800 mg c/24 h) + Ritonavir (100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30% Cmin: N/P</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: N/P</p> <p>Velpatasvir: GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% Cmax: ↑ 72% Cmin: ↑ 300%</p> <p>Darunavir AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% Cmax: ↑ 60% Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente.</p>


22
FARM. MARIA T. MANZOLDO
FARMALAB S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

	<p>Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% Cmax: ↑ 48% Cmin: ↑ 47%</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 a ↑ 46) Cmax: ↑ 44% (↑ 33 a ↑ 55) Cmin: ↑ 84% (↑ 76 a ↑ 92)</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.</p>
<p>Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/ Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19% (↓ 40 a ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% (↓ 30 a ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>No se requiere ajuste de dosis.</p>


FARM. MARIA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LFGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

	Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% (↑ 8 a ↑ 45) Cmin: ↔	
Ribavirina/Tenofovir disoproxilo	Ribavirina: AUC: ↑ 26% (↑ 20 a ↑ 32) Cmax: ↓ 5% (↓ 11 a ↑ 1) Cmin: NC	No se requiere ajuste de dosis de ribavirina.
Fármacos antivirales contra el virus del herpes		
Famciclovir/Emtricitabina	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 a ↓ 1) Cmax: ↓ 7% (↓ 22 a ↑ 11) Cmin: NC Emtricitabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 a ↓ 1) Cmax: ↓ 11% (↓ 20 a ↑ 1) Cmin: NC	No se requiere ajuste de dosis de famciclovir.
Antimicobacterianos		
Rifampicina/Tenofovir disoproxilo	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 to ↓ 8) Cmax: ↓ 16% (↓ 22 to ↓ 10) Cmin: ↓ 15% (↓ 12 to ↓ 9)	No se requiere ajuste de dosis.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato/Etinilestradiol/ Tenofovir disoproxilo	Norgestimato: AUC: ↓ 4% (↓ 32 a ↑ 34) Cmax: ↓ 5% (↓ 27 a ↑ 24) Cmin: NC Etinilestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 a ↑ 0) Cmax: ↓ 6% (↓ 13 a ↑ 0) Cmin: ↓ 2% (↓ 9 a ↑ 6)	No se requiere ajuste de dosis de norgestimato/etinilestradiol.
INMUNODEPRESORES		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxilo /Emtricitabina	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 to ↑ 11) Cmax: ↑ 3% (↓ 3 to ↑ 9) Cmin: NC Emtricitabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 to ↓ 1) Cmax: ↓ 11% (↓ 17 to ↓ 5) Cmin: NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 to ↑ 13) Cmax: ↑ 13% (↑ 1 to ↑ 27) Cmin: NC	No se requiere ajuste de dosis de tacrolimus.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona/Tenofovir disoproxilo	Metadona: AUC: ↑ 5% (↓ 2 a ↑ 13) Cmax: ↑ 5% (↓ 3 a ↑ 14) Cmin: NC	No se requiere ajuste de dosis de metadona.

24
FARM. MARIA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECCIÓN TÉCNICA
AUTORIZADA LEGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

NC = No calculado.

¹Datos generados a partir de la administración simultánea de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares.

²El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

³Estudio realizado con 100 g adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por VHC.

Embarazo

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos de más de 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con emtricitabina y tenofovir disoproxil. Los estudios realizados en animales con emtricitabina y tenofovir disoproxil no han mostrado toxicidad para la reproducción. Por tanto, en casos necesarios, se puede considerar el uso de emtricitabina/tenofovir disoproxil durante el embarazo.

Lactancia

En general, si el recién nacido se trata adecuadamente para prevenir la hepatitis B al nacer, una madre con hepatitis B puede dar el pecho a su lactante.

Se ha observado que emtricitabina y tenofovir se excretan en la leche materna a niveles muy bajos y la exposición de los lactantes a través de la leche materna se considera insignificante. Aunque los datos a largo plazo son limitados, no se han notificado reacciones adversas en lactantes, y las madres infectadas por el VHB que toman tenofovir disoproxil pueden dar el pecho.

Como regla general, se recomienda que las madres que presentan infección por VIH no alimenten a sus hijos con leche materna bajo ningún concepto, para evitar la transmisión del VIH al bebé.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de emtricitabina/tenofovir disoproxil. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de la emtricitabina o el tenofovir disoproxil en términos de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No obstante, los individuos deben saber que se han descrito mareos durante el tratamiento tanto con emtricitabina como con tenofovir disoproxil.

REACCIONES ADVERSAS

Según ensayos clínicos publicados un grupo de cuatrocientos cuarenta y siete pacientes infectados con VIH recibieron un tratamiento combinado con emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato con un inhibidor no-nucleosídico de la retrotranscriptasa o un inhibidor de la proteasa durante 48 semanas en estudios clínicos en curso. La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos del ensayo realizado en el cual 511 pacientes que nunca habían recibido antirretrovirales recibieron emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato administrados en combinación con efavirenz (N=257) o lamivudina/zidovudina administrado en combinación con efavirenz (N=254). Las reacciones adversas observadas en este estudio, en general, coincidieron con las observadas en otros estudios llevados a cabo en pacientes con experiencia de tratamiento y en pacientes si dicha experiencia.


25
FARM. MARIA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

105

Reacciones adversas emergentes del tratamiento seleccionadas
Informadas en ≥3% en cualquier grupo de tratamiento del ensayo(0-48 semanas)

	Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato + EFV N=257	AZT/3TC + EFV N=254
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Anemia	<1%	5%
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	7%	4%
Náuseas	8%	6%
Vómitos	1%	4%
Trastornos generales y malestar en el sitio de administración		
Fatiga	7%	6%
Infecciones e Infestaciones		
Sinusitis	4%	2%
Infecciones de las vías respiratorias superiores	3%	3%
Nasofaringitis	3%	1%
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	3%	2%
Dolor de cabeza	5%	4%
Vértigo	8%	7%
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	4%	7%
Insomnio	4%	5%
Sueños anormales	4%	3%
Trastornos cutáneo y del tejido subcutáneo		
Exantema	5%	4%

Los pacientes que recibieron tratamiento de hasta 144 semanas en el Estudio 934 informaron reacciones adversas similares en naturaleza y gravedad a las informadas en las primeras 48 semanas.

La seguridad renal evaluada mediante anomalías de laboratorio fue similar en ambos grupos y ningún paciente interrumpió el fármaco de estudio debido a los eventos renales.


 FARM. MARIA T. MANZOLIGO 26
 PHARMALEP S.A.
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA LFGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

A las semanas 48 y 144, la grasa total de las extremidades (medida mediante absorción de rayos X y energía dual) fue significativamente menor en un subgrupo de pacientes en el grupo que recibió lamivudina/zidovudina, en comparación con el subgrupo que recibió tenofovir/emtricitabina.

Grasa total de las extremidades a las semanas 48 y 144 (absorciometría de rayos X y energía dual)

	Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato + EFV	AZT/3TC + EFV
Semana 48 ¹	N=51	N=49
Grasa total de las extremidades (KG) (Promedio ± S.D*)	8.9 ±5.4	6.9 ±3.9
Semana 144 ²	N=145	N=124
Grasa total de las extremidades (KG) (Promedio ± S.D*)	9.2 ±5.4	6.5 ±4.3

*S.D.: Desviación estándar

¹P=0,03 para la comparación entre grupos

²P<0,001 para la comparación entre grupos


Además de los eventos descritos precedentemente para el ensayo, otras reacciones adversas que tuvieron lugar en al menos el 3-5% de los pacientes que recibieron emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato con otros agentes antirretrovirales en estudios clínicos incluyen: anorexia, ansiedad, artralgia, astenia, aumento de la tos, trastornos de depresión, dispepsia, fiebre, flatulencia, mialgia, dolor, dolor abdominal, dolor de espalda, dolor de pecho, parestesia, neuropatía periférica (que incluye neuritis periférica y neuropatía), neumonía, rinitis y eventos relacionados con el exantema (que incluyen: exantema, prurito, exantema maculopapuloso, urticaria, exantema vesiculobullosos, exantema pustular y reacción alérgica, sudoración y pérdida de peso.

Se ha informado decoloración de la piel con una mayor frecuencia registrada en los pacientes tratados con emtricitabina. La decoloración de la piel, manifestada principalmente por hiperpigmentación en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies, fue en general leve y asintomática y de escasa significancia clínica. Se desconoce el mecanismo

Anomalías de laboratorio:

Las anomalías de laboratorio observadas en este estudio coincidieron, generalmente, con las observadas en otros estudios:

Anomalías de laboratorio de Grado3/4 informadas en ≥1% en cualquier grupo de tratamiento del ensayo (0-48 semanas)


 27
 FARM. MARIA T. MANZOLIDO
 PHARMALEP S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA EL CAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

	Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato + EFV N=257	AZT/3TC + EFV N=254
Cualquier anomalía de laboratorio ≥ Grado 3	25%	22%
Colesterol en ayunas (>240 mg/dL)	15%	17%
Creatina cinasa (M: > 990 U/L) (F: >845 U/L)	7%	6%
Amilasa sérica (>175U/L)	7%	3%
Fosfatasa alcalina (>550 U/L)	1%	0%
AST (aspartato aminotransferasa) (M: >180 U/L) (F: >170 U/L)	3%	2%
ALT (alanina transaminasa) (M: >215 U/L) (F: >170 U/L)	2%	2%
Hemoglobina (< 8,0 mg/dL)	0%	3%
Hiperglucemia (> 250 mg/dl)	1%	1%
Hematuria (>75 RBC/HPF)	2%	2%
Neutrófilos (>750/mm ³)	3%	4%
Triglicéridos en ayunas (>750 mg/dL)	4%	2%

Además de las anomalías reflejadas en los laboratorios, las cuales fueron descriptas para el estudio realizado, en ensayos clínicos, en hasta el 3% de los pacientes tratados con emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato administrados con agentes antirretrovirales, se registró lo siguiente: elevaciones de la bilirrubina, Grado 3/4, (>2,5 x ULN), amilasa pancreática (>2,0 x ULN), glucosa sérica (<40 o >250 mg/dL), lipasa sérica (>2,0 x ULN) y glucosa en orina (≥3+).

En el ensayo realizado, llevado a cabo a lo largo de 144 semanas, se observaron disminuciones en la densidad mineral ósea (BMD), respecto de los valores de referencia, en la columna lumbar y en la cadera, en ambos grupos de estudio. A la semana 144, se observó una reducción del porcentaje promedio significativamente mayor respecto de los valores de referencia en la BMD, en la columna lumbar, en los pacientes del grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato, en comparación con los pacientes que recibieron estavudina. En ambos grupos, la mayor reducción en la BMD ocurrió en las primeras 24-48 semanas del estudio y esta reducción se mantuvo hasta la semana 144. El 28% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato versus el 21% de los pacientes tratados con estavudina perdieron al menos un 5% de la BMD en la columna o un 7% de la BMD en la cadera. Se informaron fracturas clínicamente relevantes (excluyendo los dedos de las manos y de los pies) en 4 pacientes del grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato y en 6 pacientes del grupo que recibió estavudina. Además, se observaron aumentos significativos en los marcadores bioquímicos

28

 FARM. MARIA T. MANZOLIDO
 PHARMALEP S.A.
 DIRECTORA TECNICA
 IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

del metabolismo ósea (fosfatasa alcalina específica del tejido óseo sérica, osteocalcina sérica, telopéptido C sérico y telopéptido N urinario) en el grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato, en relación con el grupo que recibió estavudina, lo que sugiere un aumento en el recambio óseo. Los niveles séricos de la hormona paratiroidea y los niveles de vitamina D 1,25 también resultaron más elevados en el grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato.

Se desconocen los efectos de los cambios asociados con el tenofovir disoproxil fumarato en la BMD y en los marcadores bioquímicos sobre la salud ósea a largo plazo y sobre el riesgo de fracturas futuras.

Cambios en la densidad mineral ósea		
	Cambio porcentaje promedio (±SD) a la semana 144 en la BMD	
	Tenofovir disoproxil fumarato + 3TC+ EFV	d4T + 3TC +EFV
Columna lumbar	-2,2% + 3,9	-1,0% + 4,6
Cadera	-2,8% + 3,5	-2,4% + 4,5

Reacciones adversas post-comercialización

Emtricitabina: Las siguientes reacciones adversas se han informado en la experiencia post-comercialización independientemente de la causalidad. Como estos eventos son informados voluntariamente en base a una población de tamaño desconocido, no se pueden realizar cálculos de la frecuencia. Estos eventos han sido considerados como posibles reacciones adversas debido a una combinación de su gravedad, frecuencia con la que se informan o una posible relación causal con el tratamiento.

- Trastornos sanguíneos y en el sistema linfático:* Trombocitopenia
- Trastornos gastrointestinales:* Pancreatitis
- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:* Fiebre
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* Acidosis láctica

Tenofovir disoproxil fumarato: Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de tenofovir disoproxil fumarato. Como estos eventos han sido informados voluntariamente sobre una población de tamaño desconocido, no se pueden realizar cálculos de la frecuencia. Estos eventos han sido considerados como posibles reacciones adversas debido a una combinación de su gravedad, frecuencia con la que se informan o una posible relación causal con el tenofovir disoproxil fumarato.

- Trastornos en el sistema inmunitario:* Reacción alérgica (incluyendo angioedema)
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia
- Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:* Disnea
- Trastornos gastrointestinales:* Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal
- Trastornos sanguíneos y en el sistema linfático:* Trombocitopenia

29
 FARM. MARIA T. MANZOLDO
 PHARMALEP S.A.
 DIRECTORA TECNICA

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

- Trastornos hepatobiliares:* Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (más comúnmente: AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa), GGT (gama glutamil transpeptidasa))
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Exantema
- Trastornos del aparato locomotor y del tejido conectivo:* Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada mediante dolor de huesos y que, infrecuentemente, contribuye a que se produzcan fracturas), debilidad muscular, miopatía
- Trastornos renales y urinarios:* Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal tubular, nefritis intersticial (que incluye casos agudos), diabetes nefrótica insípida, insuficiencia renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria.
- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:* Astenia

Las siguientes reacciones adversas, mencionadas bajo el aparatado que corresponde a los sistemas corporales arriba, pueden ocurrir como consecuencia de las siguientes afecciones: tubulopatía renal proximal, rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada mediante dolor de huesos y que, infrecuentemente, contribuye a que se produzcan fracturas), hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía y también hipofosfatemia.

Se han informado tres casos post-comercialización de insuficiencia renal aguda en pacientes con tratamiento concomitante con AINEs, donde no se pudo excluir la relación con el tenofovir disoproxil fumarato. Estos casos ocurrieron principalmente en pacientes médicamente complejos, donde procesos de una enfermedad subyacente confundieron la interpretación.

Emtricitabina y Tenofovir disoproxil fumarato: En pacientes infectados por VIH, con una deficiencia inmunitaria grave al momento de iniciar el tratamiento con antirretrovirales, puede aparecer una reacción inflamatoria a los patógenos infecciosos (activa o inactiva).

En pacientes infectados por VIH, co-infectados por VHB, se ha observado evidencia clínica y de laboratorio de exacerbaciones de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis deberá interrumpirse su administración, instaurar tratamiento sintomático y medidas de soporte.

Emtricitabina: El tratamiento con hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina en un período de diálisis de 3 horas, comenzando dentro de 1,5 hora de administrada la dosis de emtricitabina (flujo de sangre de 400 mL/min. y diálisis de 600 mL/min.); sin embargo, un único tratamiento no afecta significativamente la C_{max} o la AUC de la emtricitabina. Se desconoce si la emtricitabina se puede eliminar mediante diálisis peritoneal.

Tenofovir disoproxil fumarato: 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 disoproxil fumarato, una sesión de hemodiálisis de cuatro horas eliminó aproximadamente el 10 % de la dosis de tenofovir administrada.

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

 30

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666/2247
Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4-658-7777
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

MODO DE CONSERVACIÓN:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15º y 30º C. Protéjase de la luz y la humedad.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 comprimidos.

MANTENER ESTE Y 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 nueva receta médica.

Fabricado por Apotex Inc., 150 Signet Drive, Toronto, Ontario, Canadá.

Acondicionado por Apotex Inc.: 4100 Weston Road, Toronto, Ontario Canadá ó en 50 Steinway Boulevard, Etobicoke, Ontario, Canadá.

Importado por APOTEX S.A, Caaguazú 7235, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. (54-11)4001-2061

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.935

Fecha de revisión del último prospecto:


FARM. MARIA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A. 31
DIRECTORA TECNICA
ACREDITADA LFGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-57941260 PROSP

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.24 19:17:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.24 19:17:22 -03:00



INFORMACION PARA EL PACIENTE

TIALSUR
EMTRICITABINA 200 mg
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- ✓ Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **TIALSUR** y para qué se utiliza
2. Antes de usar este medicamento
3. Uso apropiado de **TIALSUR**
4. Efectos indeseables
5. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento
6. Presentaciones
7. Modo de conservación y almacenamiento
8. Sobredosificación

1. Qué es TIALSUR y para qué se utiliza

Es un medicamento que asocia dos principios activos antivirales contra el Virus de la Inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). El virus de la Inmunodeficiencia humana es el virus causante del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

TIALSUR se utiliza:

- En el tratamiento de pacientes adultos y niños con más de 35 kg con infección por VIH-1, en conjunto con otros medicamentos antivirales para el VIH-1.
- Para reducir la posibilidad de contraer la infección por VIH-1 en adultos, en situación de riesgo, en conjunto con prácticas de sexo seguro. TIALSUR funciona mejor para reducir el riesgo de contraer VIH-1 cuando se inició tratamiento previamente a exponerse al VIH-1.

2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

¿Qué cuidados debe tener antes de iniciar el tratamiento con TIALSUR?


 FARM. MARTA T. MANZOLIDO
 S.A.
 DIRECTORA LEGAL
 APODERADA LEGAL
 IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

No tome emtricitabina/tenofovir disoproxilo para tratar el VIH o reducir el riesgo de contraer VIH:

- sí es alérgico a emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Si esto sucede llame a su médico inmediatamente.

Antes de iniciar el tratamiento con TIALSUR Ud. debe conocer

Si padece o no VIH-1:

- No utilice TIALSUR como profilaxis previa a la exposición al VIH-1 si Ud. no conoce si está infectado por ese virus o si ya sabe que padece el virus.
- TIALSUR sólo puede ayudarlo a reducir el riesgo de contraer VIH-1 si Ud. no tiene VIH-1. Sobre todo, si los componentes ya están en su sistema sanguíneo antes que Ud. esté expuesto al virus.
- En el caso que Ud. esté ya infectado por VIH-1, Ud. necesitará tomar medicamentos adicionales a TIALSUR.

Muchas pruebas del VIH pueden no detectar una infección reciente.

Si contrae una enfermedad similar a la gripe, podría significar que usted se ha infectado recientemente con el VIH.

Estos pueden ser signos de infección por VIH:

- cansancio
- fiebre
- dolor articular o muscular
- dolor de cabeza
- vómitos o diarrea
- erupción
- sudores nocturnos
- tamaño agrandado de los ganglios linfáticos del cuello o la ingle.

Informe a su médico sobre cualquier enfermedad similar a la gripe, ya sea en el mes anterior al inicio del tratamiento con TIALSUR o en cualquier momento mientras esté tomando TIALSUR.

Debe continuar utilizando prácticas de sexo seguro mientras toma TIALSUR para reducir su riesgo de contraer VIH-1.

Debe seguir siendo VIH negativo para seguir tomando TIALSUR para reducir su riesgo de infección.

TIALSUR no cura la infección por VIH-1 ni el SIDA, sino que junto a otros antivirales controla la enfermedad o reduce la cantidad de virus que hay en sangre y mejora las defensas (aumentando los linfocitos CD4+), lo que reduce el riesgo de padecer otras infecciones que pueden suceder cuando el sistema inmune está debilitado.

Las personas que están infectadas por VIH aún pueden transmitir el VIH-1 a los demás mientras estén tomando este medicamento, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.


FARM. MARTA T. MANZOLIDO
FARMALEP S.A.
DIRECTORA LEGAL
APODERADA LEGAL
IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

Cuando tome TIALSUR para reducir el riesgo de contraer VIH:

-Tome TIALSUR todos los días para reducir su riesgo, no sólo cuando crea que ha estado en riesgo de contraer la infección por VIH. No olvide ninguna dosis de TIALSUR ni deje de tomarlo. Las dosis olvidadas pueden aumentar el riesgo de contraer infección por VIH.

-Se debe someter a pruebas de detección de VIH de forma regular.

-Si cree que se ha infectado con el VIH, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que quieran hacerle más pruebas para asegurarse de que sigue sin estar infectado por VIH.

El uso de TIALSUR por sí solo puede no evitar que contraiga VIH.

-Siempre practique sexo de la forma más segura posible. Utilice preservativos para reducir el contacto con el semen, los fluidos vaginales o la sangre.

-No comparta artículos personales que puedan contener sangre o fluidos corporales, como cepillos de dientes y cuchillas de afeitar.

-No comparta o reutilice agujas u otras inyecciones o medicamentos.

-Se debe someter a pruebas de detección de otras infecciones de transmisión sexual como la sífilis o la gonorrea. Estas infecciones hacen que sea más fácil que pueda contraer el VIH.

Consulte a su médico si tiene más preguntas sobre cómo prevenir el contagio del VIH o su transmisión a otras personas.

Cuando tome TIALSUR para tratar el VIH o reducir el riesgo de contraer VIH:

-TIALSUR puede afectar a sus riñones. Antes y durante el tratamiento, su médico puede solicitarle que se haga análisis de sangre para medir el funcionamiento de sus riñones. Si ha tenido enfermedad renal, o si los análisis han mostrado problemas renales, dígaselo a su médico.

TIALSUR no se debe administrar a adolescentes con problemas renales existentes. Si tiene problemas de riñón, su médico puede aconsejarle que deje de tomar TIALSUR o, si ya tiene VIH, tome TIALSUR con menos frecuencia.

No se recomienda TIALSUR si usted tiene una enfermedad grave en sus riñones o está en diálisis.

- **Problemas óseos**

Para pacientes adultos:

Pueden también ocurrir problemas en los huesos (que se manifiestan como dolor de huesos persistente o que empeora y a veces terminan en fracturas) debido al daño en las células del túbulo renal. Informe a su médico si tiene dolor de huesos o fracturas.

Tenofovir disopropilo también puede causar pérdidas de masa ósea. La pérdida ósea más pronunciada se observó en estudios clínicos cuando los pacientes se trataron con tenofovir disoproxilo en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado.

En general, los efectos de tenofovir disoproxilo sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas en pacientes adultos y pediátricos son imprecisos.

Informe a su médico si sabe que tiene osteoporosis. Los pacientes con osteoporosis tienen un mayor riesgo de sufrir fracturas.

Para pacientes adolescentes/pediátricos:

FARM. MARIA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT
APODERADA LEGAL

Problemas en los huesos (que se manifiestan como dolor de huesos persistente o que empeora y a veces terminan en fracturas) debido al daño en las células del túbulo renal.

Informe al médico del niño este tiene dolor de huesos o fracturas.

Tenofovir disoproxilo también puede causar pérdida de masa ósea. La pérdida ósea más pronunciada se observó en estudios clínicos cuando los pacientes se trataron con tenofovir disoproxilo en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado.

En general, los efectos de tenofovir disoproxilo sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas en pacientes adultos y pediátricos son imprecisos.

Informe al médico de su niño si este tiene osteoporosis. Los pacientes con osteoporosis tienen un mayor riesgo de sufrir fracturas.

- **Hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis.**

Los pacientes infectados con VIH, que también tienen enfermedad hepática (incluyendo hepatitis crónica B o C), tratados con antirretrovirales, tienen un riesgo mayor de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si usted tiene hepatitis B o C, su médico considerará cuidadosamente el mejor régimen de tratamiento para usted.

- **Conozca el estado de su infección por el virus de la hepatitis B (VHB) antes de empezar a tomar TIALSUR.**

Si usted tiene VHB, existe un riesgo grave de sufrir problemas hepáticos cuando deje de tomar TIALSUR, independientemente de si también tiene VIH. Es importante no dejar de tomar TIALSUR sin consultar a su médico.

- **Si usted tiene más de 65 años, dígaselo a su médico.**

TIALSUR no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad.

Niños y adolescentes

TIALSUR no se debe administrar en niños menores de 12 años de edad.

Otros medicamentos y TIALSUR

No tome TIALSUR si ya está tomando otros medicamentos que contienen los componentes de TIALSUR (emtricitabina y tenofovir disoproxilo) o cualquier otro medicamento antiviral que contenga tenofovir alafenamida, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Toma de TIALSUR con otros medicamentos que puedan dañar sus riñones:

es especialmente importante que le diga a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos.

Incluye:

- aminoglucósidos (para infección bacteriana);
- amfotericina B (para infección fúngica);
- foscarnet (para infección viral);
- ganciclovir (para infección viral);


FARM. MARIA T. MANZOLDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TECNICA
APROBADA LEGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

- ☑ pentamidina (para infecciones);
- ☑ vancomicina (para infección bacteriana);
- ☑ interleucina-2 (para tratar el cáncer);
- ☑ cidofovir (para infección viral);
- ☑ antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, para aliviar dolores óseos o musculares).

Si está tomando otro medicamento antiviral llamado inhibidor de la proteasa para tratar el VIH, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre para controlar estrechamente su función renal.

También es importante que informe a su médico si está tomando ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para tratar la infección por el virus de la hepatitis C.

Toma de TIALSUR con otros medicamentos que contienen didanosina (para el tratamiento de la infección por VIH):

Tomar TIALSUR con otros medicamentos antivirales que contienen didanosina puede aumentar los niveles de didanosina en su sangre y puede reducir el recuento de células CD4. Cuando se toman juntos medicamentos que contienen tenofovir disoproxil y didanosina, se han comunicado en raras ocasiones inflamación del páncreas y acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre) en algunos casos mortales.

Su médico considerará cuidadosamente si tratarle con combinaciones de tenofovir y didanosina.

Informe a su médico si está tomando cualquiera de estos medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Toma de TIALSUR con alimentos y bebidas

- ☑ Cuando sea posible, TIALSUR debe tomarse con alimentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

☑ Aunque hay pocos datos clínicos del uso de Emtricitabina /Tenofovir disoproxil en mujeres embarazadas, por lo general no se utiliza salvo que sea absolutamente necesario.

☑ Si se queda embarazada, o planea quedarse embarazada, pregunte a su médico acerca de los riesgos y beneficios potenciales de la terapia con TIALSUR para usted y para su hijo.

Si ha tomado TIALSUR durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su hijo. En niños cuyas madres tomaron ITIANs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH pesó más que el riesgo de los efectos secundarios.

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMATO

[Firma]
 FARM. PHARMALEP S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LF GAL

Para pacientes adultos:

- ☒ Si es madre y tiene infección por VHB, y su bebé se ha tratado para prevenir la transmisión de la hepatitis B al nacer, es posible que pueda dar el pecho a su lactante, pero primero hable con su médico para obtener más información.
- ☒ Si es madre y tiene infección por VIH, no dé el pecho, a su niño para evitar que el virus pase al niño a través de la leche materna.

Para pacientes adolescentes/pediátricos:

- ☒ Si la niña tiene VHB y su bebé está recibiendo tratamiento para prevenir la transmisión de la hepatitis B al nacer, es posible que la niña pueda dar el pecho a su lactante, pero primero hable con el médico de la niña para obtener más información. La niña no debe dar el pecho durante el tratamiento con tenofovir disoproxilol. Esto se debe a que el principio activo de este medicamento pasa a la leche materna.
- ☒ Si la niña tiene VIH, no debe dar el pecho para evitar que el virus pase al niño a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

TIALSUR puede causar mareos. Si nota mareos durante el tratamiento con este medicamento, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

3. USO APROPIADO DE TIALSUR

Siga estrictamente las indicaciones de su médico para su utilización. La dosis habitual recomendada es de un comprimido por día (puede haber variaciones en personas que tienen problemas del funcionamiento del riñón).

TIALSUR debe tomarse por boca, con o sin alimentos. El medicamento debe ingerirse, acompañado o no de alimentos.

TIALSUR se utiliza generalmente en una sola toma diaria.

Tome TIALSUR en el mismo horario todos los días, para mantener constante los niveles sanguíneos del medicamento.

Los pacientes con problemas del riñón (insuficiencia renal) pueden tener variaciones en cómo tomarlo, necesitando espaciar las dosis.

No omita ninguna dosis de TIALSUR. Si olvida una dosis tómela tan pronto lo recuerde en el día. No tome más de una dosis por día de TIALSUR. No tome 2 dosis en el mismo momento para reponer la dosis perdida. Comuníquese con su médico o farmacéutico si no sabe bien qué hacer.

Recuerde que para el tratamiento de la infección por VIH-1 Ud. debe, además de tomar TIALSUR, tomar otros medicamentos para el VIH-1. Su médico le indicará qué otros medicamentos tomar y cuál es la mejor forma de tomarlos

4. EFECTOS INDESEABLES

Los cambios en su sistema inmunitario (Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunitaria) pueden ocurrir cuando usted comienza a tomar medicamentos para tratar el VIH-1. Es posible que su sistema inmunitario se fortalezca y comience a

combatir infecciones que han permanecido ocultas en el cuerpo durante mucho tiempo. Asimismo, usted podría desarrollar una enfermedad autoinmunitaria en la cual su sistema inmunitario reacciona en contra de su propio cuerpo [por ej.: la enfermedad de Graves-Basedow (que afecta la glándula tiroidea), el síndrome de Guillain-Barré (que afecta el sistema nervioso) o la polimiositis (que afecta los músculos)]; esto puede darse en cualquier momento; a menudo, meses después de comenzar el tratamiento para el VIH. Algunas veces, los síntomas pueden ser graves, de modo que si usted tiene temperatura alta (fiebre), dolor muscular o en las articulaciones, enrojecimiento, sarpullido, hinchazón o fatiga, o cualquier síntoma nuevo, contacte inmediatamente a su médico.

Los siguientes son todos los efectos secundarios que se pueden presentar al tomar este medicamento:

- diarrea.
- náuseas.
- vómitos.
- vértigo.
- dolor de cabeza.

Entre otros efectos adversos se incluyen:

- dolor de estómago.
- indigestión.
- inflamación del páncreas.
- problemas para conciliar el sueño.
- sueños anormales.
- debilidad.
- dolor.
- disnea.
- reacciones alérgicas, que incluyen: hinchazón del rostro, los labios, la lengua y la garganta.
- sarpullido.
- Flatulencia (gas intestinal)
- Decoloración de la piel (manchas pequeñas o pecas/lentigo)

Algunos efectos secundarios pueden ser graves.

Si presenta los siguientes efectos adversos consulte a su médico:


FARM. MARIA T. MANZOLDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LFGAL

Efectos adversos graves y qué hacer en relación con ellos				
Síntoma / Efecto		Consulte a su médico		Suspenda el medicamento y consulte a su médico inmediatamente
		Únicamente en casos graves	En todos los casos	
Raro	Efecto: Problemas renales			
	Síntomas -Aumento o disminución de la micción y aumento en la sed		√	
	-Se puede presentar hinchazón de piernas y pies.		√	
	-Apatía y cansancio		√	
Raro	Efecto: Acidosis láctica			
	Síntomas -Mucha debilidad o cansancio		√	
	-Dolor muscular inusual		√	
	-Dolor de estómago con náuseas y vómitos		√	
	-Frío, especialmente en brazos y piernas		√	
	-Mareo		√	
	-Pulso acelerado o irregular		√	
Muy raro	Efecto: Hepatotoxicidad (graves problemas en el hígado) con hepatomegalia (agrandamiento del hígado) y esteatosis (grasa en el hígado)			
	Síntomas			
	-Ictericia (la piel o la parte blanca del ojo se tornan amarillas)		√	
	-Orina oscura		√	
	-Los movimientos del intestino (deposiciones) son de color claro		√	
	-Pérdida del apetito por varios días, o por más tiempo		√	
	-Malestar estomacal (náuseas)		√	
	-Dolor estomacal bajo		√	
Muy raro	Brote de la infección por el virus de la Hepatitis B tras la interrupción del medicamento			
	Síntomas			
	-Ictericia (la piel o la parte blanca del ojo se tornan amarillas)		√	

-Orina oscura	√
-Los movimientos del intestino (deposiciones) son de color claro	√
-Pérdida del apetito por varios días, o por más tiempo	√
-Malestar estomacal (náuseas)	√
-Dolor estomacal bajo	√

La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. Las probabilidades de padecer acidosis láctica o problemas hepáticos graves aumentan si tiene sobrepeso o si ha estado tomando medicamentos análogos nucleósidos como este medicamento durante un largo período de tiempo.

Asimismo, se han informado casos de pacientes con dolores musculares, debilidad muscular, dolor de huesos y ablandamiento de huesos (que, con rara frecuencia, contribuyeron a que se produjeran fracturas).

Si usted presenta algún síntoma molesto o efecto secundario que no figura en el listado o que interfiere con sus actividades diarias, consulte con el profesional de la salud inmediatamente.

5. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

-Los posibles efectos adversos más graves incluyen el daño en los riñones (daño a las células de los riñones, inflamación del tejido renal e insuficiencia renal). Su médico controlará la función renal antes de comenzar y mientras esté recibiendo este medicamento. Algunos pacientes tratados con Tenofovir disoproxil fumarato han experimentado problemas renales. Su médico deberá realizar análisis de sangre adicionales si tuvo problemas renales anteriormente o si necesita recibir tratamiento con otro medicamento que pueda ocasionar problemas renales.

-Si toma TIALSUR para el tratamiento de la infección por VIH, suspender el tratamiento puede reducir la eficacia de la terapia contra el VIH recomendada por su médico.

-Si está tomando TIALSUR para reducir el riesgo de contraer VIH, no deje de tomar TIALSUR ni olvide ninguna dosis. Suspender el tratamiento con TIALSUR, u olvidar dosis, puede aumentar el riesgo de contraer infección por VIH.

No interrumpa el tratamiento con TIALSUR sin consultar con su médico.


 FARM. MARIA T. WANZOLIDO
 PHARMALEP S.A.
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA LF GAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

-Si usted tiene hepatitis B, es importante que NO suspenda el tratamiento.

Se pueden presentar "brotos" de la infección por el virus de la hepatitis B, en los que la enfermedad reaparece repentinamente y empeora, si deja de tomar TIALSUR.

No deje de tomar TIALSUR sin el consejo de su médico. Si lo hace, informe inmediatamente a su médico sobre todo síntoma nuevo, inusual o que empeore, y que usted haya notado después de la suspensión del tratamiento. Después de dejar de tomar este medicamento, su médico deberá controlar su estado de salud y deberá realizar análisis de sangre para controlar el hígado durante varios meses.

Este medicamento no está aprobado para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B.

-La Emtricitabina y el Tenofovir disoproxil fumarato pueden causar acidosis láctica y agrandamiento del hígado. Los síntomas no específicos como las náuseas, los vómitos y el dolor de estómago podrían indicar una acidosis láctica. Este efecto adverso raro pero grave ha sido, en ocasiones, mortal. La acidosis láctica tiene lugar con mayor frecuencia en mujeres, particularmente si tienen sobrepeso. Usted debería consultar a su médico inmediatamente si esos síntomas ocurren. Los síntomas que pueden ser señales de la acidosis láctica incluyen: debilidad extrema, cansancio o incomodidad, malestar estomacal inusual o inesperado, frío, vértigo o mareos, repentino pulso lento o irregular. Si observa estos síntomas, deje de tomar este medicamento y consulte inmediatamente a un médico.

-El tenofovir disoproxil fumarato provocó daño en huesos de animales. El tenofovir disoproxil fumarato redujo la densidad ósea en seres humanos. Si usted tiene dolor de huesos, si sufre una fractura de huesos o tiene otro problema óseo, consulte a su médico. Si usted tiene problemas óseos, deberá consultar a su médico sobre complementos de calcio y/o vitamina D.

-Se han observado cambios en la grasa corporal en algunos pacientes sometidos a tratamiento antirretroviral. Estos cambios pueden incluir aumento de la grasa en la parte superior de la espalda y en el cuello (giba de búfalo), así como en el pecho y alrededor del tronco. También puede producirse pérdida de grasa de las piernas, los brazos y el rostro. Hasta el momento, se desconocen las causas y los efectos a largo plazo de estas afecciones sobre la salud.

Si olvidó tomar una dosis, y han pasado menos de 12 horas de la hora en que usted generalmente toma TIALSUR, entonces debe tomar la dosis indicada.

Si pasaron más de 12 horas de la hora indicada para tomar el comprimido, tome TIALSUR, luego espere hasta la próxima dosis indicada.

No tome más de 1 dosis de TIALSUR al día.

No tome 2 dosis al mismo tiempo.

Si vomita antes de que transcurra 1 hora tras haber tomado TIALSUR, tome otro comprimido. Usted no necesita tomar otro comprimido si vomitó más de una hora después de la toma de TIALSUR.

Llame a su médico si no está seguro sobre cómo proceder


FARM. MARTA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LFGAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT

6. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 30 comprimidos.

7. **MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Consérvese a temperaturas entre 15º y 30ºC. Protéjase de la humedad.

MANTENER ESTE Y 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 nueva receta médica.

8. **SOBREDOSIFICACIÓN**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, incluso si no tiene síntomas, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

"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 088-333-1234"*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.935

Fabricado por Apotex Inc., 150 Signet Drive, Toronto, Ontario, Canadá.

Acondicionado por Apotex Inc., 4100 Weston Road, Toronto, Ontario Canadá ó en 50 Steinway Boulevard, Etobicoke, Ontario, Canadá.

**Importado por APOTEX S.A, Caaguazú 7235, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. (54-11)4001-2061**

Directora Técnica: María T. Manzolido - Farmacéutica

Fecha de actualización del Prospecto:


FARM. MARIA T. MANZOLIDO
PHARMALEP S.A.
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LF GAL

IF-2022-58443631-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-57941260 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.24 19:17:10 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.24 19:17:12 -03:00