



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

**Disposición**

**Número:** DI-2019-462-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 15 de Enero de 2019

**Referencia:** EX-2018-44105211-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-44105211-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRUVADA / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO - EMTRICITABINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO (equivalente a 245 mg de TENOFOVIR DISOPROXIL) 300 mg - EMTRICITABINA 200 mg; aprobada por Certificado N° 52.903.

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

Que 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 1°.** – Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRUVADA / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO - EMTRICITABINA

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO (equivalente a 245 mg de TENOFOVIR DISOPROXIL) 300 mg – EMTRICITABINA 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-58651784-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-58653539-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente.

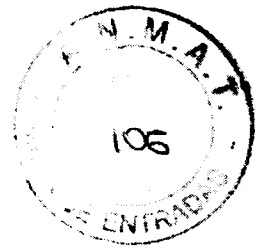
EX-2018-44105211-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.01.15 11:02:05 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2019.01.15 11:02:12 -0300'

ORIGINAL



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**TRUVADA®  
EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg**

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Emtricitabina 200 mg  
Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir) 300 mg  
Excipientes: Croscaramelosa sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Almidón pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Opadry II Azul Y 3010701\* c.s.

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

**1. ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

Código ATC: J05AR03

**2. USO E INDICACIONES**

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

**3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

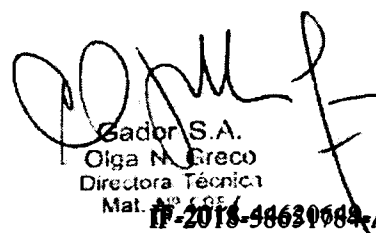
**3.1 DESCRIPCIÓN**

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

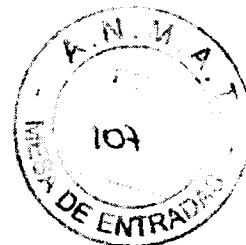
*Emtricitabina*: El nombre químico de la FTC es 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. La FTC es el enantiómero (-) de un análogo tio de la citidina, el cual difiere de otros análogos de la citidina porque tiene un flúor en la posición 5.

Su fórmula molecular es C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, y su peso molecular, 247,24. Tiene la siguiente fórmula estructural:

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

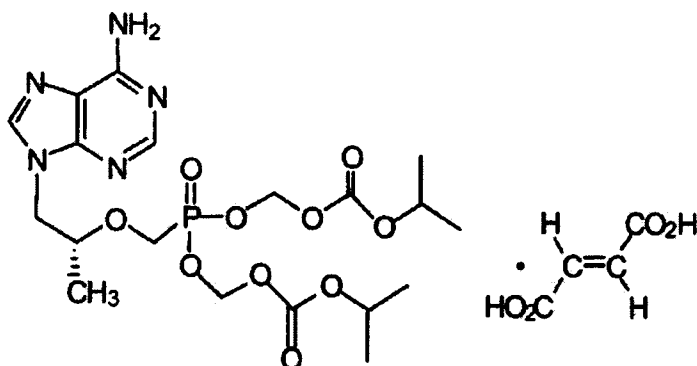
  
Gador S.A.  
Olga M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 4.954

1  
IP-2018-48630684-APN-DGAM/ANMAT




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

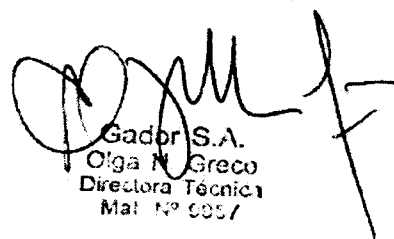
**Tenofovir Disoproxil Fumarato:** El TDF es una sal de ácido fumárico del éster bis-isopropoxicarboniloximetil derivado del tenofovir. El nombre químico del tenofovir DF es fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[isopropoxicarbonil]oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1). Su fórmula molecular es  $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P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

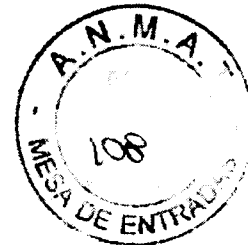


El tenofovir disoproxil fumarato es un polvo cristalino, de color blanco a blanquecino, con una solubilidad de aproximadamente 13,4 mg/ml en agua a 25 °C. El coeficiente de partición (log p) del disoproxilo de tenofovir es 1,25 y el pKa, 3,75. Todas las dosificaciones se expresan en términos de TDF, excepto cuando se indique lo contrario.

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

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

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 6957



## 3.2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 3.2.1 Mecanismo de acción

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


### 3.2.2 Farmacocinética

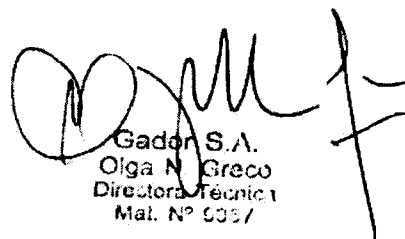
**TRUVADA®:** Un comprimido de TRUVADA® fue comparable a una cápsula de FTC (200 mg de emtricitabina) más un comprimido de TDF (300 mg de tenofovir DF), después de su administración como dosis única a sujetos sanos en ayunas (N = 39).

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

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

Aproximadamente entre el 70 y el 80 % de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera como fármaco inalterado en la orina. El tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de una dosis única por vía oral de TDF, la vida media de eliminación terminal del tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

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

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 5357



**Tabla 1** Parámetros farmacocinéticos de una dosis única de FTC y tenofovir en adultos<sup>a</sup>

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

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

#### *Efectos de los alimentos en la absorción oral*

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

#### *Poblaciones específicas*


##### Raza

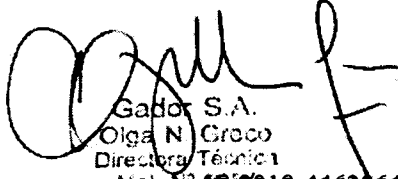
**Emtricitabina:** No se identificaron diferencias farmacocinéticas atribuibles a la raza después de la administración de FTC.

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

##### Sexo

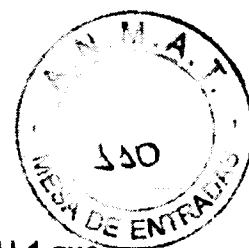
**Emtricitabina y tenofovir Disoproxil Fumarato:** Las propiedades farmacocinéticas de la FTC y del tenofovir son similares en los pacientes de ambos sexos.

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

  
Gador S.A.  
Olga N. Croco  
Directora Técnica  
Mat. N°

IP-2018-44630649-APN-DESA/ANMAT

4



### Pacientes pediátricos

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

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

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

### Pacientes geriátricos

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

### Pacientes con disfunción renal


Las propiedades farmacocinéticas de la FTC y del tenofovir están alteradas en los pacientes con disfunción renal [véase *Advertencias y precauciones (7.1.2)*]. En los pacientes adultos con depuración de creatinina inferior a 50 ml/min, aumentaron la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC<sub>0-∞</sub> de la FTC y del tenofovir. No hay datos disponibles que permitan hacer recomendaciones sobre la dosis a utilizar en pacientes pediátricos con disfunción renal.

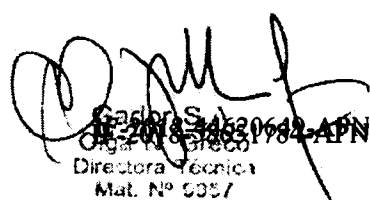
### Pacientes con disfunción hepática

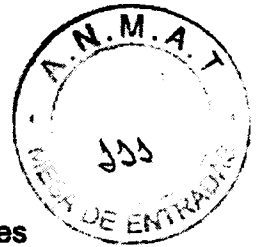
Se han estudiado las propiedades farmacocinéticas del tenofovir después de una dosis de 300 mg de TDF en pacientes no infectados por el VIH y con disfunción hepática de moderada a grave. No hubo alteraciones importantes en las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en los pacientes con disfunción hepática, en comparación con los pacientes con función hepática normal. No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de TRUVADA® ni de la FTC en los pacientes con disfunción hepática; sin embargo, las enzimas hepáticas no metabolizan significativamente la FTC, por lo que la repercusión de la disfunción hepática debería ser limitada.

### Evaluación de las interacciones farmacológicas

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

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

  
Gador S.A.  
Dirección de Servicios  
Técnicos  
Mat. N° 5057



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

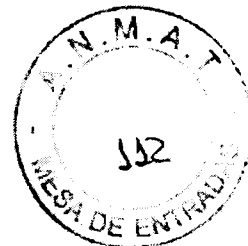
El TDF es un sustrato de los transportadores de la glucoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). Cuando el TDF se administra concomitantemente con un inhibidor de estos transportadores, puede observarse un aumento de la absorción.

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

Sador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.853.713

Sador S.A.  
Olga M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 0057





**Tabla 2 Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de la FTC en presencia del fármaco administrado concomitantemente<sup>a</sup>**


Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de FTC (mg)	N	% de cambio en los parámetros farmacocinéticos de la FTC <sup>b</sup> (IC del 90 %)		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
TDF	300 una vez por día x 7 días	200 una vez por día x 7 días	17	↔	↔	↑ 20 (↑ 12 a ↑ 29)
Zidovudina	300 dos veces al día x 7 días	200 una vez por día x 7 días	27	↔	↔	↔
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	↔	↔	N.C.
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	↔	↔	N.C.
Estavudina	40 x 1	200 x 1	6	↔	↔	N.C.

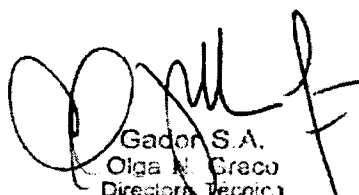
- a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.  
 b. ↑ = Aumento; ↔ = Sin efecto; N.C. = No corresponde.

**Tabla 3 Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en presencia de FTC<sup>a</sup>**

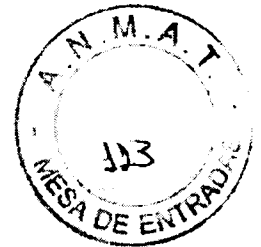
Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de FTC (mg)	N	% de cambio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado <sup>b</sup> (IC del 90 %)		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
TDF	300 una vez por día x 7 días	200 una vez por día x 7 días	17	↔	↔	↔
Zidovudina	300 dos veces al día x 7 días	200 una vez por día x 7 días	27	↑ 17 (↑ 0 a ↑ 38)	↑ 13 (↑ 5 a ↑ 20)	↔
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	↔	↔	N.C.
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	↔	↔	N.C.
Estavudina	40 x 1	200 x 1	6	↔	↔	N.C.

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

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


  
 Gadon S.A.  
 Olga M. Greco  
 Directora Técnica  
 Mat. N° 2257

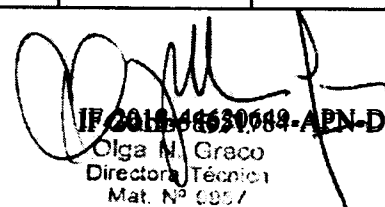
IF-2018-48630689-APN-DESA/ANMAT

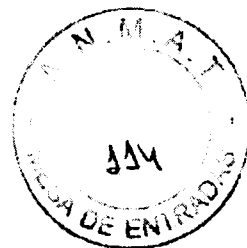


**Tabla 4 Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del tenofovir<sup>a</sup> en presencia del fármaco administrado concomitantemente**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	N	% de cambio en los parámetros farmacocinéticos del tenofovir <sup>a</sup> (IC del 90 %)		
			C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Atazanavir <sup>c</sup>	400 una vez por día x 14 días	33	↑ 14 (↑ 8 a ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 a ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 a ↑ 30)
Atazanavir/ Ritonavir <sup>c</sup>	300/100 una vez por día	12	↑ 34 (↑ 20 a ↑ 51)	↑ 37 (↑ 30 a ↑ 45)	↑ 29 (↑ 21 a ↑ 36)
Darunavir/ Ritonavir <sup>d</sup>	300/100 dos veces al día	12	↑ 24 (↑ 8 a ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 a ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 a ↑ 57)
Indinavir	800 tres veces al día x 7 días	13	↑ 14 (↓ 3 a ↑ 33)	⇌	⇌
Ledipasvir/ sofosbuvir <sup>e,f</sup>	90/400 una vez al día x 10 días	24	↑ 47 (↑ 37 a ↑ 58)	↑ 35 (↑ 29 a ↑ 42)	↑ 47 (↑ 38 a ↑ 57)
Ledipasvir/ sofosbuvir <sup>e,g</sup>		23	↑ 64 (↑ 54 a ↑ 74)	↑ 50 (↑ 42 a ↑ 59)	↑ 59 (↑ 49 a ↑ 70)
Ledipasvir/ sofosbuvir <sup>h</sup>	90/400 una vez al día x 14 días	15	↑ 79 (↑ 56 a ↑ 104)	↑ 98 (↑ 77 a ↑ 123)	↑ 163 (↑ 132 a ↑ 197)
Ledipasvir/ sofosbuvir <sup>i</sup>	90/400 una vez al día x 10 días	14	↑ 32 (↑ 25 a ↑ 39)	↑ 40 (↑ 31 a ↑ 50)	↑ 91 (↑ 74 a ↑ 110)
Ledipasvir/ Sofosbuvir <sup>j</sup>	90/400 una vez al día x 10 días	29	↑ 61 (↑ 51 to ↑ 72)	↑ 65 (↑ 59 to ↑ 71)	↑ 115 (↑ 105 to ↑ 126)
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 dos veces al día x 14 días	24	⇌	↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66)
Saquinavir/ Ritonavir	1000/100 dos veces al día x 14 días	35	⇌	⇌	↑ 23 (↑ 16 a ↑ 30)
Sofosbuvir <sup>k</sup>	400 dosis única	16	↑ 25 (↑ 8 a ↑ 45)	⇌	⇌
Sofosbuvir/ Velpatasvir <sup>l</sup>	400/100 una vez al día	24	↑ 44 (↑ 33 a ↑ 55)	↑ 40 (↑ 34 a ↑ 46)	↑ 84 (↑ 76 a ↑ 92)
Sofosbuvir/ Velpatasvir <sup>m</sup>	400/100 una vez al día	30	↑ 46 (↑ 39 a ↑ 54)	↑ 40 (↑ 34 a ↑ 45)	↑ 70 (↑ 61 a ↑ 79)
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir <sup>n</sup>	400/100/100 + Voxilaprevir <sup>n</sup> 100 una vez al día	29	↑ 48 (↑ 36 a ↑ 61)	↑ 39 (↑ 32 a ↑ 46)	↑ 47 (↑ 38 a ↑ 56)

  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.853.713

  
Olga M. Graco  
Directora Técnica  
Mat. N° 6957  
Página 8 de 292




Tacrolimus	0,05 mg/kg dos veces al día x 7 días	21	↑ 13 (↑ 1 a ↑ 27)	⇔	⇔
Tipranavir/ Ritonavir <sup>a</sup>	500/100 dos veces al día	22	↓ 23 (↓ 32 a ↓ 13)	↓ 2 (↓ 9 a ↑ 5)	↑ 7 (↓ 2 a ↑ 17)
	750/200 dos veces al día (23 dosis)	20	↓ 38 (↓ 46 a ↓ 29)	↑ 2 (↓ 6 a ↑ 10)	↑ 14 (↑ 1 a ↑ 27)

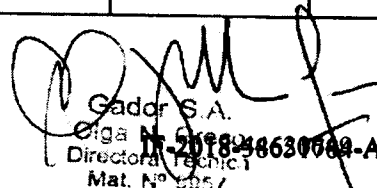
- Los sujetos recibieron 300 mg de tenofovir DF una vez por día.
- Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ⇔
- Prospecto de atazanavir.
- Prospecto de darunavir.
- Datos generados a partir de la dosificación simultánea con ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (con 12 horas de separación) evidenció resultados similares.
- La comparación se basa en las exposiciones al administrar como atazanavir/ritonavir + FTC/TDF.
- La comparación se basa en las exposiciones al administrar como darunavir/ritonavir + FTC/TDF.
- En el estudio se coadministró efavirenz/FTC/TDF con ledipasvir/sofosbuvir.
- En el estudio se coadministró FTC/rilpivirina/RDF con ledipasvir/sofosbuvir.
- En el estudio se coadministró FTC/TDF + dolutegravir con ledipasvir/sofosbuvir.
- En el estudio se coadministró efavirenz/FTC/TDF con sofosbuvir.
- Estudio realizado con FTC/rilpivirina/TDF administrado concomitantemente con sofosbuvir/velpatasvir; la administración concomitante con ledipasvir/sofosbuvir también dio por resultado aumentos comparables en las exposiciones a tenofovir cuando se administró TDF como efavirenz/FTC/TDF, elvitegravir/cobicistat/FTC/TDF, FTC/TDF + atazanavir/ritonavir, o FTC/TDF + darunavir/ritonavir.
- Administrado como raltegravir + FTC/TDF.
- Comparación basada en exposiciones cuando se administró como darunavir + ritonavir + FTC/TDF.
- En el estudio se administró voxilaprevir 100 mg adicional para alcanzar las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por HCV.
- Prospecto de tipranavir.

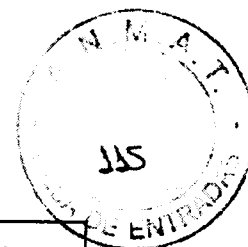
No se observó ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos de los siguientes fármacos al coadministrarlos con TRUVADA: abacavir, didanosina (comprimidos amortiguados), FTC, entecavir y lamivudina.

**Tabla 5 Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en presencia de tenofovir**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	N	% de cambio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado <sup>a</sup> (IC del 90 %)		
			C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Abacavir	300 una vez	8	↑ 12 (↓ 1 a ↑ 26)	⇔	N.C.
Atazanavir <sup>b</sup>	400 una vez por día x 14 días	34	↓ 21 (↓ 27 a ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 a ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 a ↓ 32)
Atazanavir <sup>b</sup>	Atazanavir/Ritonavir 300/100 una vez por día x 42 días	10	↓ 28 (↓ 50 a ↑ 5)	↓ 25 <sup>c</sup> (↓ 42 a ↓ 3)	↓ 23 <sup>c</sup> (↓ 46 a ↑ 10)


  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
N.I. 13.653.713

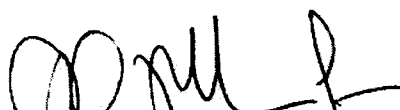
  
Gador S.A.  
Eliana N. Gador  
Directora Técnico  
Mat. N° 5057



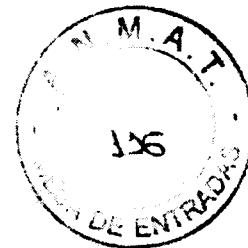
Darunavir <sup>d</sup>	Darunavir/Ritonavir 300/100 una vez por día	12	↑ 16 (↓ 6 a ↑ 42)	↑ 21 (↓ 5 a ↑ 54)	↑ 24 (↓ 10 a ↑ 69)
Didanosina <sup>e</sup>	250 una vez, concomitantemente con TDF y una comida ligera	33	↓ 20 <sup>g</sup> (↓ 32 a ↓ 7)	⇔ <sup>g</sup>	N.C.
Emtricitabina	200 una vez por día x 7 días	17	⇔	⇔	↑ 20 (↑ 12 a ↑ 29)
Indinavir	800 tres veces al día x 7 días	12	↓ 11 (↓ 30 a ↑ 12)	⇔	⇔
Entecavir	1 una vez por día x 10 días	28	⇔	↑ 13 (↑ 11 a ↑ 15)	⇔
Lamivudina	150 dos veces al día x 7 días	15	↓ 24 (↓ 34 a ↓ 12)	⇔	⇔
Lopinavir Ritonavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 dos veces al día x 14 días	24	⇔ ⇔	⇔ ⇔	⇔ ⇔
Saquinavir  Ritonavir	Saquinavir/Ritonavir 1000/100 dos veces al día x 14 días	32	↑ 22 (↑ 6 a ↑ 41)  ⇔	↑ 29 <sup>h</sup> (↑ 12 a ↑ 48)  ⇔	↑ 47 <sup>h</sup> (↑ 23 a ↑ 76)  ↑ 23 (↑ 3 a ↑ 46)
Tacrolimus	0,05 mg/kg dos veces al día x 7 días	21	⇔	⇔	⇔
Tipranavir	Tipranavir/Ritonavir 500/100 dos veces al día	22	↓ 17 (↓ 26 a ↓ 6)	↓ 18 (↓ 25 a ↓ 9)	↓ 21 (↓ 30 a ↓ 10)
	Tipranavir/Ritonavir 750/200 dos veces al día (23 dosis)	20	↓ 11 (↓ 16 a ↓ 4)	↓ 9 (↓ 15 a ↓ 3)	↓ 12 (↓ 22 a 0)

- Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ⇔; N.C.= No corresponde.
- Prospecto de atazanavir.
- En los pacientes infectados por el VIH, al añadir TDF al atazanavir en dosis de 300 mg más ritonavir en dosis de 100 mg, se obtuvieron valores de AUC y C<sub>min</sub> de atazanavir que fueron 2,3 y 4 veces superiores a los valores correspondientes observados con atazanavir en dosis de 400 mg cuando se administró solo.
- Prospecto de darunavir.
- Prospecto de didanosina. Los sujetos recibieron cápsulas con recubrimiento entérico de didanosina. Cuando se administró didanosina 250 mg cápsulas con cubierta entérica con TDF, las exposiciones sistémicas de didanosina eran similares a las observadas con las cápsulas de cubierta entérica de 400 mg solas bajo condiciones en ayunas
- 373 kcal, 8,2 g de grasas.
- Frente a 400 mg de didanosina (cápsulas con recubrimiento entérico) solo administrados en ayunas.
- Se espera que los aumentos en el AUC y la C<sub>min</sub> no sean clínicamente significativos; por lo tanto, no se requieren ajustes en las dosis cuando el TDF y el saquinavir reforzado con ritonavir se administran juntos.
- Prospecto de tipranavir.

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

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora  
Mat. N. 11-3663984

10  
IF-2018-44630649-APN-DGAM/ANMAT



### 3.2.3 Microbiología

#### *Mecanismo de acción*

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


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

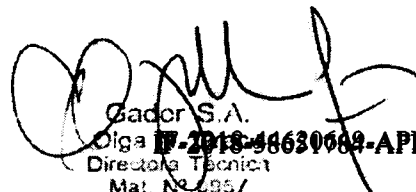
#### *Actividad antiviral*

**Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato:** no se observó ningún antagonismo en estudios de asociación que evaluaron la actividad antiviral de la FTC y del tenofovir juntos en cultivo celular.

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

**Tenofovir Disoproxil Fumarato:** Se evaluó la actividad antiviral del tenofovir contra cepas aisladas clínicas y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, células primarias monocitomacrofágicas y linfocitos de sangre periférica. Los valores de  $CE_{50}$  correspondientes al tenofovir estuvieron dentro de los límites de 0,04 y 8,5  $\mu$ M. No se observó ningún antagonismo en los estudios de asociación de fármacos de tenofovir con inhibidores nucleosídicos de la RT (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zidovudina), inhibidores no nucleosídicos de la RT (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). El tenofovir presentó actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de  $CE_{50}$  variaron entre 0,5 y 2,2  $\mu$ M), y actividad

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

  
Gador S.A.  
Diga F-2018-18630009-APN-DEA/ANMAT  
Directora Técnica  
Mat. N.º 2957

11



específica de cepa contra el VIH-2 (los valores de CE<sub>50</sub> variaron entre 1,6 µM y 5,5 µM).

### Resistencia

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

En el Estudio 934, un estudio clínico con pacientes sin tratamiento antirretroviral previo [véase Estudios clínicos (8.1)] se realizó un análisis de resistencia en cepas aisladas del VIH-1 de todos los pacientes con fracaso virológico confirmado con más de 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en la semana 144 o que habían abandonado el estudio en forma temprana. La aparición de sustituciones asociadas con la resistencia al efavirenz se produjo con mayor frecuencia y fue similar en todos los grupos de tratamiento. Se observó la sustitución de aminoácidos M184V, asociada con resistencia a la FTC y la lamivudina, en 2/19 de las cepas aisladas de pacientes analizados en el grupo tratado con FTC + TDF, y en 10/29 de las cepas aisladas de pacientes analizados en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina. En las 144 semanas del estudio 934, ningún paciente había presentado una sustitución K65R o K70E detectable en su VIH-1, según los análisis genotípicos habituales.


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

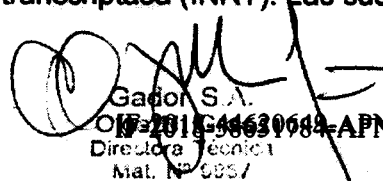
**Tenofovir Disoproxil Fumarato:** Se han seleccionado en un cultivo celular cepas aisladas del VIH-1 con disminución de la sensibilidad al tenofovir. Estos virus expresaron una sustitución K65R en la retrotranscriptasa y mostraron una disminución de 2 a 4 veces en la sensibilidad al tenofovir.

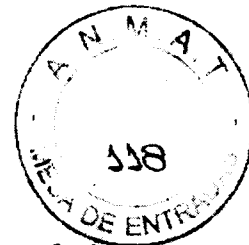
En los pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales, las cepas aisladas de 8/47 (17 %) pacientes analizados presentaron la sustitución K65R en el grupo tratado con TDF después de 144 semanas; siete casos se produjeron en las primeras 48 semanas de tratamiento, y uno en la semana 96. En los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

### Resistencia cruzada

**Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato:** Se ha reconocido la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT). Las sustituciones

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

  
Gador S.A.  
12  
O.F. 2018-04630684-APN-DGR/A/INMAT  
Directora Técnica  
Mat. N° 9857



M184V/I o K65R seleccionadas en cultivo celular por la asociación de FTC y tenofovir también se observan en algunas cepas aisladas del VIH-1 de pacientes que no respondieron al tratamiento con tenofovir en asociación con FTC o lamivudina y abacavir o didanosina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estos fármacos puede presentarse en los pacientes cuyos virus hospedan alguna de estas sustituciones de aminoácidos o ambas.


**Emtricitabina:** Las cepas aisladas resistentes a la FTC (M184V/I) presentaron resistencia cruzada a la lamivudina pero mantuvieron la sensibilidad en cultivo celular a los NRTIs didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina y a los NNRTIs (delavirdina, efavirenz y nevirapina). Las cepas aisladas del VIH-1 que contienen la sustitución K65R, seleccionadas *in vivo* por abacavir, didanosina, y tenofovir presentaron una disminución de la sensibilidad a la inhibición por la FTC. Los virus que hospedan sustituciones que confieren una disminución de la sensibilidad a la estavudina y la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), o a la didanosina (L74V) se mantuvieron sensibles a la FTC. El VIH-1 que contiene la sustitución K103N asociada con la resistencia a los NNRTIs fue sensible a la FTC.

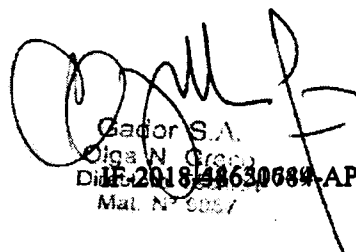
**Tenofovir Disoproxil Fumarato:** Las sustituciones K65R y K70E seleccionadas por el tenofovir también se seleccionan en algunos pacientes infectados por el VIH-1 que reciben tratamiento con abacavir o didanosina. Los inóculos del VIH-1 con las sustituciones K65R y K70E también evidenciaron una disminución de la susceptibilidad a la emtricitabina y la lamivudina. Por lo tanto, puede producirse resistencia cruzada entre estos NRTI en los pacientes cuyos virus albergan sustituciones K65R o K70E. Las cepas aisladas del VIH-1 de sujetos (N = 20) cuyo VIH-1 expresó una media de tres sustituciones de aminoácidos de la RT asociadas a la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) presentaron una disminución de 3,1 veces en la sensibilidad al tenofovir. Los pacientes cuyos virus expresaban una sustitución L74V sin sustituciones asociadas con la resistencia a la zidovudina (N = 8) presentaron una disminución de la respuesta al TDF. Se dispone de datos limitados en el caso de pacientes cuyos virus expresaban una sustitución Y115F (N = 3), una sustitución Q151M (N = 2) o una inserción T69 (N = 4), todos los cuales presentaban una disminución de la respuesta.

#### 4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

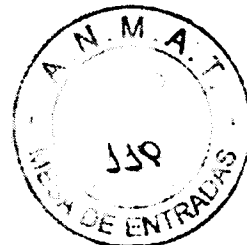
##### 4.1 DOSIS RECOMENDADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR HIV-1 EN PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON UN PESO CORPORAL DE AL MENOS 35 KG

TRUVADA es un producto de asociación de dosis fijas de dos fármacos que contiene emtricitabina (FTC) y tenofovir disoproxil fumarato (TDF). La dosis recomendada de TRUVADA® en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más, con un peso corporal de al menos 35 kg, es de un comprimido (que contiene 200 mg de FTC y 300 mg de TDF) una vez al día, administrado por vía oral con o sin alimentos [véase *Farmacología Clínica* (3.2.2)].

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

  
Gador S.A.  
Oiga W. Grupo  
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS - APN-DGMA/DINAMAT  
Mat. N° 5057

13



#### 4.2 Ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal

La Tabla 6 presenta un ajuste del intervalo de administración para pacientes con disfunción renal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve (depuración de creatinina de 50 a 80 ml/min). No se han evaluado clínicamente la inocuidad ni la eficacia de estas recomendaciones de ajuste del intervalo de administración en los pacientes con disfunción renal moderada (depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min); por lo tanto, se debe controlar rigurosamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal en estos pacientes [véase *Advertencias y precauciones (7.1.2)*].

No hay datos disponibles que permitan hacer recomendaciones sobre la dosis a utilizar en pacientes pediátricos con disfunción renal.

**Tabla 6** Ajuste del intervalo de administración de la dosis en los pacientes con alteración en la depuración de creatinina

	Depuración de creatinina (ml/min) <sup>a</sup>		
	≥50	30-49	<30 (Incluso los pacientes que requieren hemodiálisis)
Intervalo de administración recomendado	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se recomienda TRUVADA®

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


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

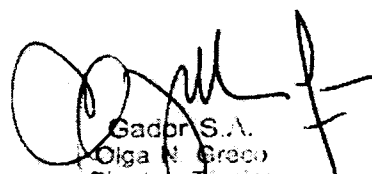
#### 5. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

#### 6. CONTRAINDICACIONES

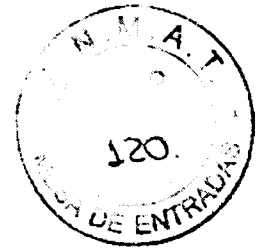
TRUVADA® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad previamente comprobada a cualquiera de los componentes del producto. TRUVADA® debe utilizarse únicamente en asociación con otros antirretrovirales.

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

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. 13.853.713

14  
IF-2018-48630044-APN-DGR/A.N.M.A.T.





## 7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 7.1 GENERALES

#### 7.1.1 Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B en pacientes con Infección por el VHB

A todos los pacientes se les debería realizar la prueba para detectar la presencia crónica del virus de la hepatitis B (VHB) antes, o al iniciar el tratamiento con TRUVADA® [véase *Posología y forma de administración* (4)].

Se han notificado casos de exacerbaciones graves agudas de la hepatitis B (descompensación hepática e insuficiencia hepática) en los pacientes con infección por el VHB que han interrumpido la administración de TRUVADA®. Se debe controlar rigurosamente a los pacientes que padecen una infección por el VHB con seguimiento clínico y de laboratorio durante, por lo menos, varios meses después de interrumpir el tratamiento con TRUVADA®. Si fuese conveniente, puede estar justificado el inicio del tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede llevar a una descompensación hepática y a insuficiencia hepática. A las personas que no estén infectadas por el VHB se les debe ofrecer la vacunación.

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

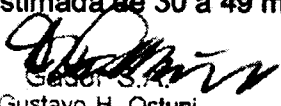
La emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones. Se han notificado casos de disfunción renal, entre ellos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso de TDF, un componente de TRUVADA® [véase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

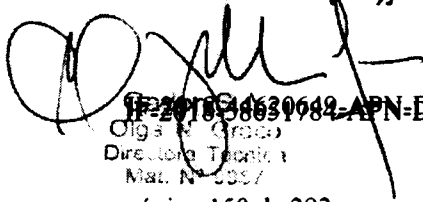
Antes de iniciar el tratamiento y durante el uso de TRUVADA®, según se requiera clínicamente, evaluar la creatinina sérica, la depuración de creatinina estimada, la glucosa en orina y la proteinuria en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica evaluar también el fósforo sérico.

Debe evitarse el uso de TRUVADA® con el uso concomitante o reciente de un fármaco nefrotóxico (p. ej., múltiples antiinflamatorios no esteroideos o a dosis altas [AINE]) [véase *Interacciones farmacológicas* (7.2.1)]. Se han notificado casos de disfunción renal grave tras la administración de múltiples AINE o a dosis altas en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con TDF. Algunos pacientes precisaron hospitalización y un tratamiento renal sustitutivo. En caso necesario, deben considerarse alternativas terapéuticas a los AINE en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

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

Se recomienda el ajuste del intervalo de administración de TRUVADA® y el control estricto de la función renal en todos los pacientes con una depuración de creatinina estimada de 30 a 49 ml/min [véase *Posología y forma de administración* (4.2)]. No se

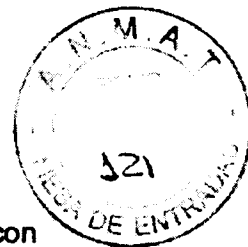
  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Olga M. Gracia  
Directora Técnica  
Mat. N° 3307

Página 15 de 30

15

1201834630642-APN-DGAWANMAT



dispone de información sobre la inocuidad ni sobre la eficacia en los pacientes con disfunción renal que hayan recibido TRUVADA® siguiendo estas pautas posológicas, por lo que el posible beneficio del tratamiento con TRUVADA® debe evaluarse en relación con el posible riesgo de toxicidad renal. No se recomienda TRUVADA® a pacientes con una depuración de creatinina estimada inferior a 30 ml/min o a pacientes que necesiten hemodiálisis.

### 7.1.3 Síndrome de reconstitución inmune

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

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


### 7.1.4 Pérdida ósea y defectos de mineralización

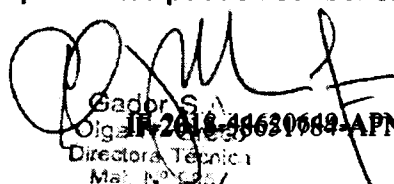
#### *Densidad mineral ósea*

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

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

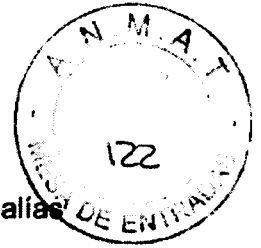
Se desconocen los efectos de los cambios asociados al TDF en la DMO, y de los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y en el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos y pediátricos que tengan antecedentes de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, dichos suplementos pueden ser beneficiosos.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653 713

  
Gador S.A.  
Olga Ivorra  
Directora Técnica  
Mat. N° 5257

16

IF-2016-44620669-APN-DESA#ANMAT



Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas.

#### **Defectos de mineralización**

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

Asimismo, se han notificado artralgia y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundaria a tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presentan síntomas musculares u óseos persistentes o un empeoramiento de los mismos mientras reciben tratamiento con fármacos que contienen TDF [véase *Advertencias y precauciones* (7.1.5)].

#### **7.1.5 Acidosis láctica/Hepatomegalia severa con esteatosis**

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales, con el uso de análogos de nucleosidos, incluido el TDF y la FTC, componentes de TRUVADA, solos o en combinación con otros antirretrovirales. El tratamiento con TRUVADA deberá ser suspendido en caso de que algún paciente desarrolle manifestaciones clínicas y/o parámetros de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevación de transaminasas).

#### **7.1.6 Riesgo de reacciones adversas debido a interacciones con otros fármacos**


El uso concomitante de TRUVADA® y otros fármacos puede resultar en interacciones con otros fármacos conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden llevar a posibles reacciones adversas clínicamente significativas por mayores exposiciones de fármacos concomitantes [véase *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

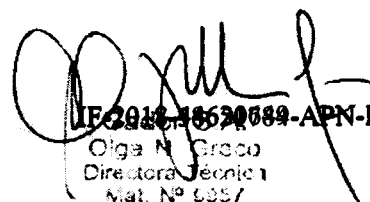
Ver Tabla 7 para los pasos para prevenir o tratar estas posibles y conocidas interacciones farmacológicas significativas, incluyendo las recomendaciones de administración. Considerar el potencial para interacciones farmacológicas antes y durante el tratamiento con TRUVADA®; revisar las medicaciones concomitantes durante la terapia con TRUVADA®; y monitorear con respecto a reacciones adversas asociadas con los fármacos concomitantes.

## **7.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **7.2.1 Fármacos que afectan la función renal**

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

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


  
17  
13.653.713-APN-DGMA/ANMAT  
Olga N. Groco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 6357  
Página 17 de 3092

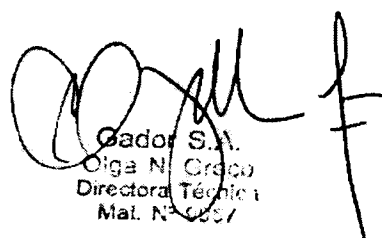


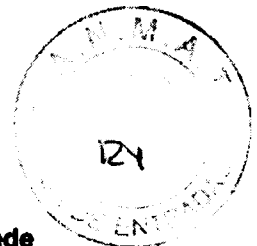
[véase *Advertencias y precauciones (7.1.2)*]. Los fármacos que disminuyen la función renal también pueden aumentar las concentraciones de FTC y/o tenofovir.

### 7.2.2 Interacciones establecidas y significativas

La Tabla 7 presenta una lista de las interacciones farmacológicas establecidas o clínicamente significativas. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con TRUVADA, los componentes de TRUVADA (FTC y TDF) como agentes individuales y/o en combinación, o son interacciones farmacológicas predichas que pueden ocurrir con TRUVADA [véase *Farmacología Clínica (3.2.2)*].

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


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

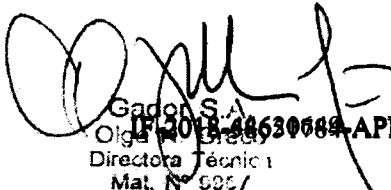


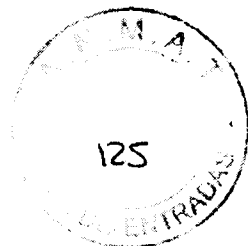
**Tabla 7 Interacciones farmacológicas establecidas y significativas: Se puede recomendar una alteración en la dosis o el régimen en base a los ensayos de interacciones farmacológicas**

Fármaco concomitante Clase: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico
<b>NRTI:</b> didanosina <sup>c</sup>	↑ didanosina	Los pacientes que reciben TRUVADA® y didanosina deberían ser monitoreados cercanamente con respecto a reacciones adversas asociadas con didanosina. Suspender didanosina en pacientes que desarrollan reacciones adversas asociadas con didanosina. Altas concentraciones de didanosina podrían potenciar las reacciones adversas asociadas con didanosina, incluyendo pancreatitis, y neuropatía. Se observó supresión del recuento de células CD4+ en pacientes que recibían TDF con didanosina 400 mg por día.  En pacientes con un peso superior a 60 kg, se debe reducir la dosis de didanosina a 250 mg cuando se administra junto con TRUVADA®. No se dispone de información para recomendar un ajuste de la dosis de didanosina para pacientes adultos o pediátricos con un peso inferior a 60 kg. Cuando se administran simultáneamente, TRUVADA® y Videx EC se pueden tomar en ayunas o con una comida ligera (menos de 400 kcal, 20% de grasas).
<b>Inhibidores de la proteasa del VIH-1:</b> atazanavir <sup>c</sup>  lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> atazanavir/ritonavir <sup>c</sup> darunavir/ritonavir <sup>c</sup>	↓ atazanavir  ↑ tenofovir	Cuando se administra junto con TRUVADA®, se recomienda administrar atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg.  Monitorear a los pacientes que reciben TRUVADA® concomitantemente con lopinavir/ritonavir, atazanavir reforzado con ritonavir, o darunavir reforzado con ritonavir con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF. Suspender TRUVADA® en pacientes que desarrollan reacciones adversas asociadas con TDF.
<b>Agentes antivirales para la hepatitis C:</b> sofosbuvir/velpatasvir <sup>c</sup> sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir <sup>c</sup>  ledipasvir/sofosbuvir <sup>c</sup>	↑ tenofovir	Monitorear a los pacientes que reciben TRUVADA® concomitantemente con EPCLUSA® (sofosbuvir/velpatasvir) o VOSEVI® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF.  Monitorear a los pacientes que reciben TRUVADA® concomitantemente con HARVONI® (ledipasvir/sofosbuvir) sin una combinación de inhibidor de la proteasa del VIH-1/ritonavir o un inhibidor de la proteasa del VIH-1/cobicistat con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF. En pacientes que reciben TRUVADA® concomitantemente con HARVONI y una combinación de un inhibidor de la proteasa del VIH-1/ritonavir o un inhibidor de la proteasa del VIH-1 / cobicistat considerar una terapia alternativa para el VHC o antiretroviral, ya que no se ha establecido la seguridad de concentraciones mayores de tenofovir en este esquema. Si es necesaria una administración concomitante, monitorer con respecto a reacciones adversas asociadas con TDF.

a. Esta tabla no es exhaustiva.

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

  
Gador S.A.  
Olga No Gracia  
Directora Técnica  
Mat. N° 6957



- b. ↑=Aumento, ↓=Disminución
- c. Indica que se ha realizado un ensayo de interacciones farmacológicas.

### 7.3 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

#### 7.3.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

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

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

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

**Tenofovir Disoproxil Fumarato:** Los estudios a largo plazo de la carcinogénesis oral del TDF en ratas y ratones se llevaron a cabo con exposiciones de hasta aproximadamente 16 veces (ratones) y 5 veces (ratas) superiores a las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica para la infección por el VIH-1. Con las dosis altas en ratones hembra, aumentaron los adenomas hepáticos con exposiciones 16 veces superiores a las de los seres humanos. En las ratas, el estudio arrojó resultados carcinogénicos negativos con exposiciones de hasta 5 veces las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica.

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

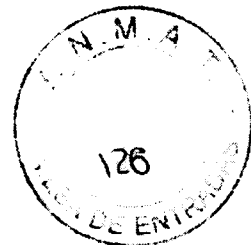
No hubo efectos en la fertilidad, la capacidad de apareamiento ni el desarrollo embrionario temprano cuando se administró TDF a ratas macho, con una dosis equivalente a 10 veces la dosis en los seres humanos, de acuerdo con las comparaciones de la superficie corporal en los 28 días previos al apareamiento,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

#### 7.3.2 Toxicología y/o farmacología en animales

El tenofovir y el TDF administrados a ratas, perros y monos en estudios toxicológicos con exposiciones (según el AUC) superiores o iguales a seis veces las observadas en

Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.853.713

20  
#201854630642-APN-DECA#ANMAT  
Orga. N.º Greco  
Dirección Técnica  
Mat. N.º 937



los seres humanos ocasionaron toxicidad ósea. En los monos, la toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia. La osteomalacia observada en los monos parecía ser reversible al reducir la dosis o suspender el uso de tenofovir. En las ratas y los perros, la toxicidad ósea se manifestó en forma de reducción de la densidad mineral ósea. Se desconocen los mecanismos subyacentes de la toxicidad ósea.

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

## 7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 7.4.1 Embarazo

#### *Registro de exposiciones en el embarazo*

Existe un registro de exposiciones en el embarazo que monitorea los resultados fetales de las mujeres expuestas a TRUVADA® durante el embarazo. Se recomienda a los médicos que registren a las pacientes que se queden embarazadas en el sitio web: <http://www.apregistry.com>, o que lo comuniquen llamando al +54 11 4858 9000 (extensión 229) o enviando un correo electrónico a [farmacovigilancia@gador.com.ar](mailto:farmacovigilancia@gador.com.ar).

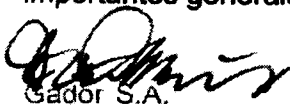
#### Resumen de los riesgos

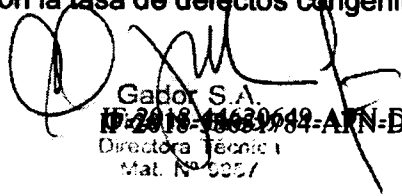
Los datos sobre el uso de TRUVADA® durante el embarazo de estudios de observación no han mostrado un incremento en el riesgo de defectos congénitos importantes. Los datos disponibles del APR no muestran un incremento en el riesgo general de defectos congénitos importantes en la exposición en el primer trimestre para emtricitabina (FTC) (2.3%) o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (2.1%) en comparación con las tasas prevalentes de defectos congénitos importantes de 2,7% en una población de referencia de los EE.UU. del programa Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) (véase Datos). La tasa de abortos espontáneos para fármacos individuales no se informa en el APR. En la población general de los EE.UU., el riesgo prevalente estimado de abortos espontáneos en embarazos reconocidos clínicamente es de 15 a 20%.

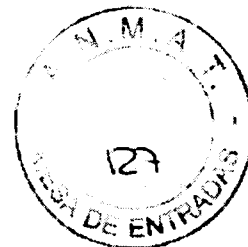
En estudios reproductivos en animales, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo cuando los componentes de TRUVADA® fueron administrados separadamente a dosis/exposiciones diarias  $\geq 60$  (FTC),  $\geq 14$  (TDF) y 2.7 (tenofovir) veces las de la dosis diaria recomendada de TRUVADA (ver Datos).

#### Consideraciones clínicas

**Emtricitabina:** En base a informes prospectivos del APR de 3.749 exposiciones a regímenes que contienen FTC durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos (incluidos 2.614 expuestos en el primer trimestre y 1.135 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo un incremento en los defectos congénitos importantes generales con FTC en comparación con la tasa de defectos congénitos

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

  
Gador S.A.  
D-2018-11662942-APN-DEAR/ANMAT  
Directora Técnica I  
Mat. N° 5357



prevalente de 2,7% en una población de referencia de los EE.UU. del MACDP. La prevalencia de defectos congénitos importantes en nacimientos vivos fue de 2,3% (95% CI: 1,8% a 2,9%) en la exposición en el primer trimestre a regímenes que contienen FTC y 2,1% (95% CI: 1,4% a 3,1%) en la exposición en el segundo/tercer trimestre a regímenes que contienen FTC.

**Tenofovir Disoproxil Fumarato:** En base a informes prospectivos del APR de 4.817 exposiciones a regímenes que contienen TDF durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos (incluidos 3.342 expuestos en el primer trimestre y 1.475 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo un incremento en los defectos congénitos importantes generales con TDF en comparación con la tasa de defectos congénitos prevalentes de 2,7% en una población de referencia de los EE.UU. del MACDP. La prevalencia de defectos congénitos importantes en nacimientos vivos fue de 2,3% (95% CI: 1,8% a 2,8%) con una exposición en el primer trimestre a regímenes que contienen TDF y de 2,1% (95% CI: 1,4% a 3,0%) con la exposición en el segundo/tercer trimestre a regímenes que contienen TDF.

Las limitaciones metodológicas del APR incluyen el uso de MACDP como el grupo comparador externo. La población del MACDP no es específica de la enfermedad, evalúa mujeres y niños de un área geográfica limitada y no incluye los resultados de nacimientos que ocurrieron a <20 semanas de gestación.

Adicionalmente, los estudios de observación publicados sobre la exposición a emtricitabina y tenofovir durante el embarazo no han mostrado un mayor riesgo de malformaciones importantes.


#### Datos en animales

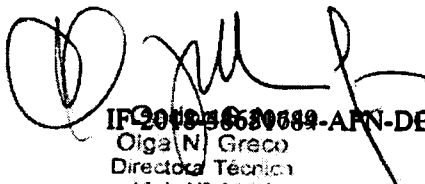
##### *Emtricitabina:*

FTC fue administrada oralmente a ratones preñados (a 0, 250, 500 o 1.000 mg/kg/día), y conejos (a 0, 100, 300 o 1.000 mg/kg/día) durante la organogénesis (en los días de gestación 6 a 15 y 7 a 19, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con FTC en ratones con exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces superiores y en conejos con exposiciones aproximadamente 120 veces superiores a las exposiciones en los seres humanos con la dosis diaria recomendada. En un estudio de desarrollo pre/postnatal en ratones, la FTC fue administrada oralmente a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos significativos directamente relacionados con el fármaco en las crías expuestas diariamente desde antes del nacimiento (en el útero) hasta la madurez sexual con exposiciones diarias (AUC) de aproximadamente 60 veces superiores a las exposiciones en los seres humanos con la dosis diaria recomendada.

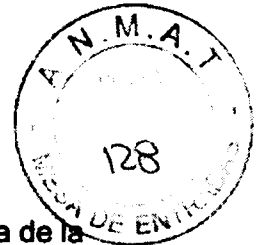
##### *Tenofovir Disoproxil Fumarato:*

TDF fue administrado oralmente a ratas preñadas (a 0, 50, 150 o 450 mg/kg/día) y conejos (a 0, 30, 100 o 300 mg/kg/día) durante la organogénesis (en los días de gestación 7 a 17, y 6 a 18, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embrio-fetal realizados con TDF en ratas con

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

  
22  
IFC2018-5680689-APN-DGIA/ANMAT  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 995/  
Página 22 de 3092





dosis de hasta 14 veces la dosis humana en base a comparaciones del área de la superficie corporal y en conejos con dosis de hasta 19 veces la dosis humana en base a las comparaciones del área de la superficie corporal. En un estudio de desarrollo pre/postnatal en ratas, el TDF fue administrado oralmente durante la lactancia con dosis de hasta 600 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos en las crías con exposiciones a tenofovir de aproximadamente 2,7 veces superiores a las exposiciones en los seres humanos con la dosis diaria recomendada de TRUVADA®.

#### 7.4.2 Lactancia

##### Resumen de riesgos

En base a los datos publicados se ha demostrado que FTC y tenofovir se excretan en la leche materna (*ver Datos*). No se conoce si los componentes de TRUVADA® afectan a la producción de leche o tienen efectos sobre el lactante amamantado.

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

Debido al potencial para: (1) la transmisión del VIH (lactantes VIH-negativos); (2) desarrollar resistencia viral (en lactantes VIH-positivos); y (3) reacciones adversas en un lactante amamantado similares a las observadas en adultos, debe instruirse a las madres que no amamenten a sus hijos si están tomando TRUVADA® para el tratamiento del VIH-1.

#### 7.4.3 Uso pediátrico

No se realizaron ensayos clínicos pediátricos para evaluar la seguridad y la eficacia de TRUVADA®. Los datos de ensayos realizados previamente con los productos de los fármacos individuales, FTC y TDF, sirvieron de base para sostener las recomendaciones de dosis para TRUVADA. Para información adicional, consultar la información de prescripción para FTC y VIREAD.


TRUVADA® debe administrarse solamente a pacientes pediátricos de 12 años o más con un peso corporal superior o igual a 35 kg. Como es un comprimido de asociación en dosis fijas, TRUVADA® no puede ajustarse para pacientes menores de 12 años o con un peso inferior. TRUVADA® no se recomienda en pacientes pediátricos menores de 12 años o con un peso inferior a 35 kg [*véanse Advertencias y precauciones (7.1.4), Reacciones adversas (9.1) y Farmacología clínica (3.2.2)*].

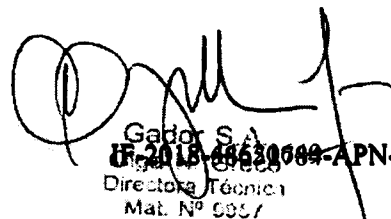
#### 7.4.4 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de FTC o TDF o TRUVADA® no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más como para determinar si responden de forma diferente frente a los pacientes más jóvenes.

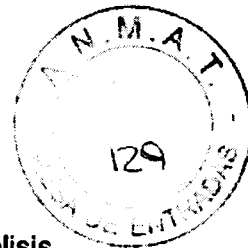
#### 7.4.5 Disfunción renal

Se debe modificar el intervalo de administración de TRUVADA® en los pacientes adultos con depuración de creatinina estimada de 30 a 49 ml/min. No se recomienda utilizar TRUVADA® en los pacientes con una depuración de creatinina estimada inferior

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653 713

  
Gador S.A.  
Of. 2015-48630604-APN-DGAMINMAT  
Director Técnico  
Mat. N° 0057

23



a 30 ml/min ni en los pacientes con enfermedad renal terminal que requieren diálisis [véase Posología y forma de administración (4)].

## 8. ESTUDIOS CLÍNICOS

Se han evaluado la eficacia y la seguridad de TRUVADA en los estudios resumidos en la Tabla 8.


**Tabla 8 Ensayos realizados con TRUVADA para el tratamiento del VIH-1**

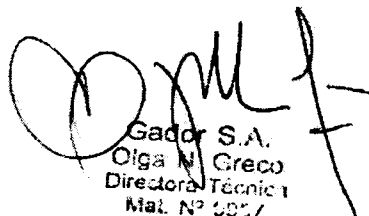
Ensayo	Población	Grupos de estudio (N) <sup>a</sup>	Punto de tiempo
Estudio 934 <sup>b</sup> (NCT00112047)	Adultos infectados por VIH, sin tratamiento previo	FTC+TDF + efavirenz (257) zidovudina/lamivudina + efavirenz (254)	48 semanas

- a. Aleatorizado y con administración del fármaco.  
b. Ensayo con control activo, abierto, aleatorizado.

### 8.2 Estudio 934

Se notifican los datos obtenidos hasta la semana 144 en el estudio 934, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo, en el que se comparó la administración de FTC + TDF en asociación con efavirenz (EFV), frente a la asociación en dosis fijas de zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC) en asociación con FTC, en 511 pacientes adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales. De la semana 96 a la 144 del estudio, los pacientes recibieron TRUVADA<sup>®</sup> con EFV en lugar de FTC + TDF con EFV. Los pacientes tenían una media de edad de 38 años (intervalo de 18 a 80 años), el 86 % era varón, el 59 % era de raza blanca, y el 23 % de raza negra. El recuento medio inicial de linfocitos CD4<sup>+</sup> fue de 245 linfocitos/mm<sup>3</sup> (intervalo de 2 a 1191), y la mediana del ARN del VIH-1 inicial en el plasma fue de 5,01 log<sub>10</sub> copias/ml (intervalo de 3,56 a 6,54). Los pacientes se estratificaron según el recuento inicial de linfocitos CD4<sup>+</sup> (< o ≥200 linfocitos/mm<sup>3</sup>); el 41 % tenía recuentos de linfocitos CD4<sup>+</sup> <200 linfocitos/mm<sup>3</sup>, y el 51 % de los pacientes tenía cargas virales iniciales >100.000 copias/ml. En la tabla 9 se presentan los resultados de la terapia después de 48 y de 144 semanas de tratamiento en los pacientes que no presentaron resistencia al EFV al inicio.

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

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 3057



**Tabla 9 Resultados virológicos del tratamiento asignado aleatoriamente en las semanas 48 y la 144 (estudio 934)**

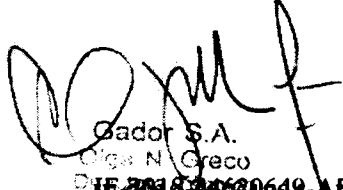
Resultados	En la semana 48		En la semana 144	
	FTC + TDF + EFV (N = 244)	AZT/3TC + EFV (N = 243)	FTC + TDF + EFV (N = 227) <sup>a</sup>	AZT/3TC + EFV (N = 229) <sup>a</sup>
Sensibles al tratamiento <sup>b</sup>	84 %	73 %	71 %	58 %
Fracaso virológico <sup>c</sup>	2 %	4 %	3 %	6 %
Rebote	1 %	3 %	2 %	5 %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

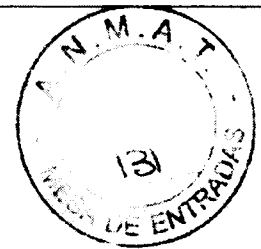
- a. Se excluyó del análisis a los pacientes que respondieron al tratamiento en la semana 48 o en la semana 96 (ARN del VIH-1 <400 copias/ml), pero que no dieron su consentimiento para continuar el estudio después de la semana 48 o de la semana 96.
- b. Los pacientes lograron y mantuvieron el ARN del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

Hasta la semana 48, el 84 % de los pacientes del grupo tratado con FTC + TDF y el 73 % de los pacientes del grupo tratado con AZT/3TC lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 <400 copias/ml (71 % y 58 %, respectivamente, hasta la semana 144). En este estudio abierto, la diferencia en la proporción de pacientes que lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 <400 copias/ml después de 48 semanas de tratamiento se debe en gran parte a un mayor número de suspensiones del tratamiento por eventos adversos y otros motivos en el grupo tratado con AZT/3TC. Además, el 80 % de los pacientes del grupo tratado con FTC + TDF y el 70 % de los pacientes del grupo tratado con AZT/3TC lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 <50 copias/ml hasta la semana 48 (64 % y 56 %, respectivamente, hasta la semana 144). En la semana 48, el aumento medio con respecto a los valores iniciales del recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup> fue de 190 linfocitos/mm<sup>3</sup> en el grupo tratado con FTC/TDF, y de 158 linfocitos/mm<sup>3</sup> en el grupo que recibió AZT/3TC (312 y 271 linfocitos/mm<sup>3</sup>, respectivamente, en la semana 144).

A las 48 semanas, siete pacientes del grupo tratado con FTC + TDF y cinco pacientes del grupo tratado con AZT/3TC experimentaron un nuevo evento de clase C, según el código del CDC (10 y 6 pacientes, respectivamente, hasta la semana 144).

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

  
 Gador S.A.  
 Grego  
 D.F. 2018-48620642-APN-DESA/ANMAT  
 Mar No 6307



## 9. REACCIONES ADVERSAS

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

- Exacerbaciones graves agudas de la hepatitis B en pacientes con infección por HBV [véase Advertencias y precauciones (7.1.1)].
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal [véase Advertencias y precauciones (7.1.2)].
- Síndrome de reconstitución inmune [véase Advertencias y precauciones (7.1.3)].
- Pérdida ósea y defectos de mineralización [véase Advertencias y precauciones (7.1.4)].
- Acidosis láctica/Severa hepatomegalia con esteatosis [Consulte Advertencias y Precauciones (7.1.5)].

### 9.1 Experiencia en estudios clínicos

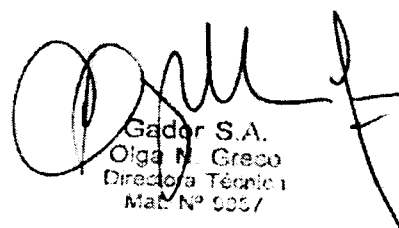
Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco, y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

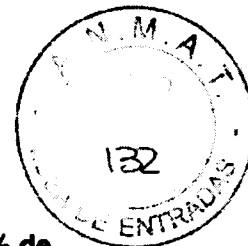
#### *Estudios clínicos en sujetos adultos*

En el Estudio 934, 511 sujetos sin terapia antirretroviral previa recibieron efavirenz (EFV) administrado en asociación con FTC+TDF (N=257) o zidovudina (AZT)/lamivudina (3TC) (N=254) durante 144 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior o igual al 10 %, todos los grados), incluían diarrea, náuseas, fatiga, cefalea, mareos, depresión, insomnio, anomalías del sueño y erupción cutánea. La tabla 10 presenta las reacciones adversas aparecidas con el tratamiento (grados 2 a 4) que se produjeron en el 5 % o más de los pacientes tratados en cualquiera de los grupos de tratamiento en este estudio.

La alteración del color de la piel, manifestada por hiperpigmentación se observó en el 3% de los sujetos que tomaban FTC + TDF y generalmente fue leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y su importancia clínica.

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

  
Gador S.A.  
Olga M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9957




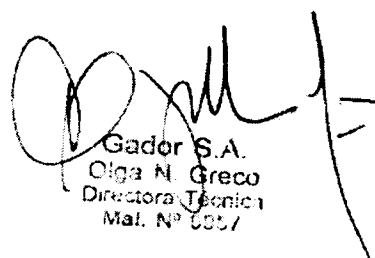
**Tabla 10** Algunas reacciones adversas\* (grados 2 a 4) notificadas en  $\geq 5\%$  de cualquier grupo de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas)

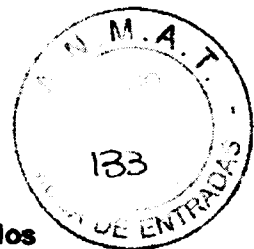
	FTC + TDF + EFV <sup>a</sup>	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Fatiga	9 %	8 %
Depresión	9%	7%
Náusea	9%	7%
Diarrea	9%	5%
Mareos	8%	7%
Infecciones en las vías respiratorias superiores	8%	5%
Sinusitis	8%	4%
Erupciones cutáneas <sup>c</sup>	7%	9%
Cefalea	6%	5%
Insomnio	5%	7%
Nasofaringitis	5%	3%
Vómitos	2%	5%

- Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos que aparecen con el tratamiento, con independencia de la relación con el fármaco del estudio.
- De la semana 96 a la 144 del estudio, los pacientes recibieron TRUVADA<sup>®</sup> con efavirenz en lugar de FTC + TDF con efavirenz.
- Entre las erupciones se incluyen: erupción cutánea, erupción exfoliativa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción pruriginosa y erupción vesicular.

**Anomalías de laboratorio:** Por lo general, las anomalías de laboratorio observadas en este estudio fueron coherentes con las observadas en otros estudios de TDF y/o FTC (tabla 11).

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

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 6557



**Tabla 11 Anomalías de laboratorio significativas notificadas en  $\geq 1$  % de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas)**

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

a. De la semana 96 a la 144 del estudio, los pacientes recibieron TRUVADA<sup>®</sup> con efavirenz en lugar de FTC + TDF con efavirenz.

**Estudios clínicos en sujetos pediátricos de 12 años o más**

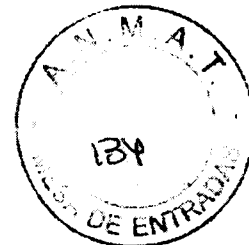
**Emtricitabina:** Además de las reacciones adversas notificadas en los adultos, se observaron anemia e hiperpigmentación en el 7 % y 32 %, respectivamente, de los sujetos pediátricos (edades de entre 3 meses y menos de 18 años) que recibieron tratamiento con FTC en el más grande de los dos estudios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

**Tenofovir Disoproxil Fumarato:** En un estudio clínico pediátrico realizado en sujetos de 12 a menos de 18 años de edad, las reacciones adversas observadas en los sujetos pediátricos que recibieron tratamiento con TDF coincidieron con las reacciones observadas en los estudios clínicos realizados con TDF en adultos [véase Advertencias y precauciones (7.1.4)].

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

Gador S.A.  
Gloria M. Greco  
C.I.B. IF-2018-48630689-APN-DESA/ANMAT  
Vot. N° 5017

28



## 9.2 Experiencia posterior a la comercialización

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

### *Trastornos del sistema inmunitario*

Reacción alérgica, incluso angioedema

### *Trastornos de la nutrición y el metabolismo*

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Disnea

### *Trastornos digestivos*

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

### *Trastornos hepatobiliares*

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

### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Erupción cutánea

### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

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

### *Trastornos renales y urinarios*

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

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

Astenia

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

## 10. SOBREDOSIFICACIÓN

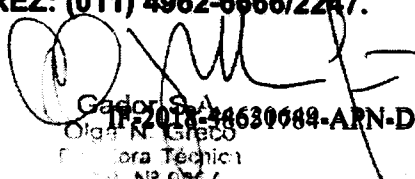
Si se produce una sobredosis, se debe vigilar al paciente para detectar si hay indicios de toxicidad, y se debe aplicar el tratamiento de apoyo habitual según sea necesario.

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

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

  
Gador S.A.

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

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Enfermera Técnica  
Mat. N° 9567

29

19-2018-44630689-APN-DEGWA-ANMAT



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

**Opcionalmente otros centros de Intoxicaciones\*.**

*Emtricitabina:*

El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30 % de la dosis de FTC durante un periodo de diálisis de tres horas, comenzando en un plazo de 1,5 horas a partir de la administración de FTC (velocidad de flujo sanguíneo de 400 ml/min y velocidad de flujo del dializado de 600 ml/min). Se desconoce si la FTC se puede eliminar por 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 TDF, una sesión de hemodiálisis de cuatro horas eliminó aproximadamente el 10 % de la dosis de tenofovir administrada.

## 11. PRESENTACIONES

TRUVADA® se presenta en envases con 30 comprimidos recubiertos.

### CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener el envase cerrado a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Mantener el envase bien cerrado.

Suministrar sólo en el envase original.

AR-JUL18-US-MAY18

### MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS\*

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

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


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

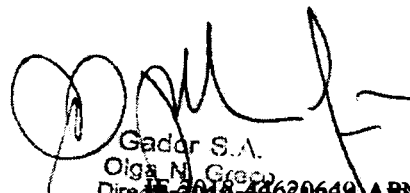
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.903

Fecha de última revisión:   /  /  

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Dirección: Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A.  
Tel.: 4858-9000  
Mat. N° 6057

30  
APN-DGR/ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:** IF-2018-58651784-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 14 de Noviembre de 2018

**Referencia:** EX-2018-44105211- Prospectos, Certificado N°52.903

---

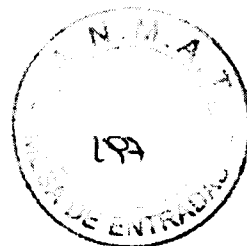
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.11.14 14:57:50 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.11.14 14:57:53 -03'00'

ORIGINAL



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**TRUVADA®  
EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg**

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

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

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

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


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

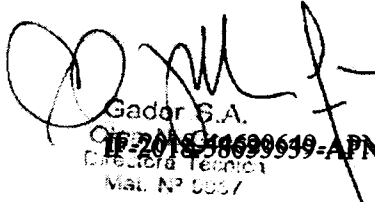
**TRUVADA® puede causar serios efectos colaterales, incluyendo:**

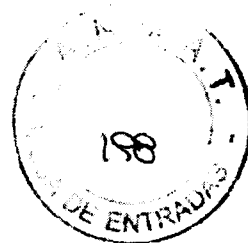
- **Empeoramiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Su médico lo examinará con respecto al VHB antes de iniciar el tratamiento con TRUVADA®. Si Ud. tiene una infección por el VHB y está tomando TRUVADA®, su VHB puede empeorar (recrudescer) si deja de tomar TRUVADA®. Un "recrudescimiento" es cuando su infección por VHB vuelve de una manera peor que antes.**
  - No interrumpa el uso de TRUVADA® sin antes hablar con su médico.
  - No se quede sin TRUVADA®. Renueve su receta o hable con su médico antes de que se le agoten por completo las dosis de TRUVADA®.
  - Si Ud. deja de tomar TRUVADA®, será necesario que el médico lo controle con más frecuencia y le haga análisis de sangre regularmente durante varios meses para controlar la infección por VHB, o administrarle un medicamento para tratar la hepatitis B. Informe a su médico sobre cualquier síntoma nuevo o inusual que pueda presentar después de interrumpir el uso de TRUVADA®.

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

**¿Qué es TRUVADA®?**

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

  
Gador S.A.  
31  
CIP-2018-30699649-APN-DEAM/NM/AT  
Director Técnico  
Mat. N° 5557



TRUVADA® es un medicamento de venta bajo receta que se usa para:

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

VIH es el virus que causa el SIDA (Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida).

TRUVADA contiene los medicamentos emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

**TRUVADA® puede ayudar a:**

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

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

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

**¿Quiénes no deben tomar TRUVADA®?**


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

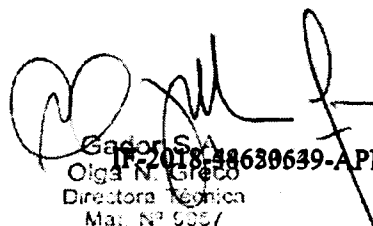
**¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar TRUVADA®?**

**Antes de tomar TRUVADA®, informe a su médico acerca de todas sus condiciones médicas, incluyendo si:**

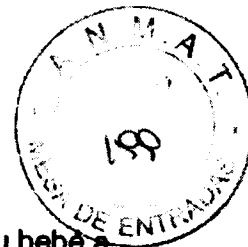
- Tiene problemas hepáticos, entre ellos, una infección por el VHB.
- Tiene problemas renales o recibe tratamiento de diálisis renal.
- Tiene problemas óseos.
- Tiene alguna otra enfermedad.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si TRUVADA® puede dañar al feto. Informe a su médico si quedó embarazada durante el tratamiento con TRUVADA®

**Registro de embarazos:** Existe un registro de embarazos para mujeres que toman TRUVADA® durante el embarazo. El propósito de este registro es recopilar información sobre su salud y la de su bebé. Hable con su médico con respecto a cómo puede participar Ud. en este registro.

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

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

32



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

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

Conserve una lista con todos los medicamentos que toma y muéstrele a su médico y al farmacéutico cada vez que le administren un medicamento nuevo.

- Ud. puede solicitar a su médico o al farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con TRUVADA.
- No comience a tomar un medicamento nuevo sin informar a su médico. Su médico le informará si es seguro tomar TRUVADA con otros medicamentos.

#### **¿Cómo debo tomar TRUVADA®?**


- Tome TRUVADA® exactamente como se lo indica el médico.
- Si toma TRUVADA® para tratar la infección por el VIH-1, deberá tomar otros medicamentos contra el VIH-1. Su médico le indicará los medicamentos que debe tomar y cómo tomarlos.
- TRUVADA® se toma 1 vez por día, con o sin alimentos.
- Tome TRUVADA® a la misma hora todos los días para ayudar a estabilizar los niveles sanguíneos de TRUVADA®.
- **No omita ninguna dosis de TRUVADA®.** Si se omite una dosis, disminuye la cantidad de medicamento en la sangre. Solicite una receta de TRUVADA® antes de quedarse sin medicación.
- No cambie su dosis ni deje de tomar TRUVADA® sin antes hablar con su médico. Debe permanecer bajo su cuidado mientras esté tomando TRUVADA®.
- Si toma una dosis excesiva de TRUVADA®, llame inmediatamente a su médico o acuda al centro de urgencia\* más cercano.

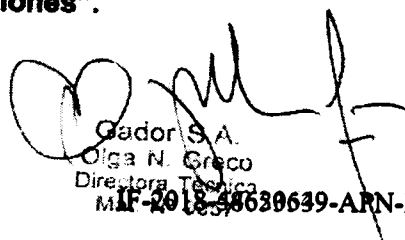
*"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:"*

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

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

**Optativamente, otros centros de Intoxicaciones".**

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

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
MIF-2018-48630639-ARN-DEAMINMAT  
33



**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TRUVADA®?**


**TRUVADA® puede ocasionar efectos secundarios graves incluyendo:**


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

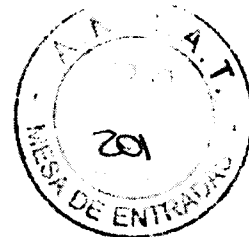
- **Problemas renales nuevos o empeoramiento de los problemas renales ya existentes**, incluso insuficiencia renal. Su médico deberá realizarle análisis de sangre y de orina para verificar el estado de los riñones antes de que comience a tomar TRUVADA® y durante el tratamiento. Es posible que su médico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

Los efectos secundarios más frecuentes de TRUVADA® son:

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

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

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 6357  
IF-2018-48639649-APN-DGAM/ANMAT 34



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

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

### **Comunicación de efectos adversos**

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

**“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234”.**

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

### **Conservación de TRUVADA®**

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

Conserve TRUVADA® en su envase original.

Mantenga el envase bien cerrado.

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

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

### **Información general sobre TRUVADA®:**


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

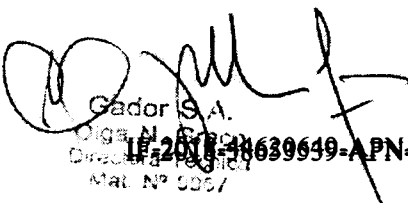
Puede solicitar a su médico o farmacéutico información sobre TRUVADA® dirigida a los profesionales de la salud.

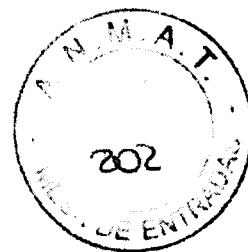
### **¿Cuáles son los componentes de TRUVADA®?**

**Principios activos:** emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

**Excipientes:** croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado (sin gluten). Los comprimidos están

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

  
Gador S.A.  
Calle N.º 8000  
Dirección Postal  
Mat. N.º 995/  
35  
IF: 2011-48639649-APN-DEA/ANMAT



recubiertos con Opadry II azul Y-30-10701, que contiene *laca alumínica FD&C Azul N°2, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, lactosa monohidrato, dióxido de titanio y triacetina.*

© 2018 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR-JUL18-US-MAY18

---

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

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

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


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

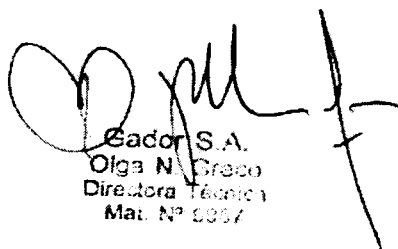
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.903

Fecha de última revisión:   /  /  

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

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 2057



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:** IF-2018-58653539-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 14 de Noviembre de 2018

**Referencia:** EX-2018-44105211- Inf. pacientes, Certificado N°52.903.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.11.14 15:00:45 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.11.14 15:02:40 -03'00'