

BUENOS AIRES, 02 DE FEBRERO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000289-16-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GADOR S.A. en representación de GILEAD SCIENCES INTERNATIONAL LTD. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 14/12/2016 10:00:07 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-12334-16-2 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DESCOVY y nombre/s genérico/s EMTRICITABINA - TENOFOVIR ALAFENAMIDA , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, por GADOR S.A. , representante del laboratorio GILEAD SCIENCES INTERNATIONAL LTD. .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 22/09/2016 12:05:46, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 22/09/2016 12:05:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 14/12/2016 10:00:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 14/12/2016 10:00:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 14/12/2016 10:00:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 14/12/2016 10:00:07 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD,

DISPOSICIÓN N° 1108



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma GILEAD SCIENCES INTERNATIONAL LTD. representada por GADOR S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1108

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000289-16-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DESCOVY®

EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 10 mg

EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

DESCOVY® 200 mg/10 mg

Emtricitabina.....200 mg
Tenofovir alafenamida fumarato.....equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol 3350*, Talco, Oxido de hierro negro.....c.s.

** Se refiere a los componentes del Opadry II Gris 85F97517.*

DESCOVY® 200 mg/25 mg

Emtricitabina.....200 mg
Tenofovir alafenamida fumarato.....equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol 3350*, Talco, Indigo carmín laca aluminicac.s.

** Se refiere a los componentes del Opadry II Azul 85F105057.*

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- **Utilice un método eficaz de contracepción mientras esté tomando DESCOVY®.**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento si está embarazada.

No amamante a su hijo durante el tratamiento con DESCOVY®. Esto se debe a que algunos de los principios activos de este medicamento pasan a la leche materna. Se recomienda que no dé el pecho para evitar que transmita el virus al niño mediante la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

DESCOVY® puede causar mareo. Si nota mareo durante el tratamiento con DESCOVY®, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

¿Qué es DESCOVY®?

DESCOVY® contiene dos fármacos:

- **elvitegravir**, un medicamento antirretroviral conocido como inhibidor de la integrasa (ITIAN)
- **tenofovir alafenamida**, un medicamento antirretroviral conocido como nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa (INTI)

DESCOVY® bloquea la acción de la enzima transcriptasa inversa, que es esencial para la multiplicación del virus. Por tanto, DESCOVY® reduce la cantidad de VIH presente en el organismo.

DESCOVY® en combinación con otros medicamentos se usa para el **tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1)** en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores, que pesen 35 kg o más.

¿Quiénes no deben tomar DESCOVY®?

No tome DESCOVY®:

- **Si es alérgico a elvitegravir, tenofovir alafenamida** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección *¿Cuáles son los componentes de DESCOVY®?*).

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

Advertencias y precauciones

Tiene que permanecer bajo supervisión de su médico mientras esté tomando DESCOVY®.

Mientras esté tomando este medicamento **aún puede transmitir el VIH a los demás**, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Este medicamento no es una cura para la infección por el VIH. Mientras usted esté tomando DESCOVY® podrá seguir padeciendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar DESCOVY®:

- **Si tiene problemas del hígado o antecedentes de enfermedad del hígado, incluyendo hepatitis.** Los pacientes con enfermedad del hígado incluyendo hepatitis crónica B o C, tratados con antirretrovirales, tienen un riesgo mayor de complicaciones del hígado severas y potencialmente mortales. Si padece infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente el mejor régimen de tratamiento para usted.

Si padece infección por hepatitis B, los problemas hepáticos pueden empeorar después de interrumpir la administración de DESCOVY®. Es importante que no deje de tomar DESCOVY® sin hablar antes con su médico: ver sección *¿Cómo debo tomar DESCOVY®? No interrumpa el tratamiento con DESCOVY®.*

Mientras esté tomando DESCOVY®

Una vez que empiece a tomar DESCOVY®, esté atento a:

- **Signos de inflamación o infección**
- **Dolor articular, rigidez o problemas óseos**

→ **Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.** Para más información, ver sección *¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de DESCOVY®?*

Aunque no se han observado problemas renales con DESCOVY®, existe la posibilidad de que pueda experimentar problemas renales si toma DESCOVY® durante un período de tiempo prolongado.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños de 11 años de edad o menores o que pesen menos de 35 kg. No se ha estudiado todavía el uso de DESCOVY® en niños de 11 años de edad o menores.

Toma de DESCOVY con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. DESCOVY® puede interaccionar con otros medicamentos. Como consecuencia, los niveles sanguíneos de DESCOVY® o de otros medicamentos pueden verse afectados. Esto puede impedir que sus medicamentos funcionen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. En algunos casos, su médico puede tener que ajustar la dosis o comprobar sus concentraciones sanguíneas.

Medicamentos utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis B:

No debe tomar DESCOVY® con medicamentos que contengan:

- **tenofovir disoproxil fumarato**
- **lamivudina**
- **adefovir dipivoxil**

→ **Consulte con su médico** si está tomando alguno de estos medicamentos.

Otros tipos de medicamentos:

Consulte con su médico si está tomando:

- **antibióticos**, utilizados para tratar las infecciones bacterianas incluyendo la tuberculosis, que contengan:
 - rifabutina, claritromicina y telitromicina
- **medicamentos antivirales utilizados para tratar la hepatitis C:**
 - telaprevir y boceprevir
- **medicamentos antivirales utilizados para tratar el VIH:**
 - emtricitabina y tipranavir
- **anticonvulsivos**, utilizados para tratar la epilepsia, como por ejemplo:
 - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína
- **medicamentos a base de plantas** utilizados para tratar la depresión y la ansiedad que contengan:
 - hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

→ **Informe a su médico si está tomando estos u otros medicamentos.** No interrumpa su tratamiento sin consultar con su médico.

¿Cómo debo tomar DESCOVY®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es:

Adultos: un comprimido al día con o sin alimentos

Adolescentes de 12 años de edad o mayores, que pesen al menos 35 kg: un comprimido al día con o sin alimentos

No mastique, triture ni parta el comprimido.

Tome siempre la dosis recomendada por su médico. Esto es para asegurar que su medicamento sea completamente efectivo, y para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia al tratamiento. No cambie la dosis salvo que su médico le diga que lo haga.

Si toma más DESCOVY® del que debe

Si toma accidentalmente más de la dosis recomendada de DESCOVY®, puede correr mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos con este medicamento (ver sección *¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de DESCOVY®?*).

Consulte inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano. Lleve consigo el frasco de comprimidos para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

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

Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Optativamente, otros centros de Intoxicaciones”.

Si olvidó tomar DESCOVY®

Es importante que no olvide una dosis de DESCOVY®.

Si olvida una dosis:

- **Si se da cuenta dentro de las 18 horas** posteriores a la hora a la que normalmente toma DESCOVY®, tiene que tomar el comprimido tan pronto como sea posible. Tome el comprimido siempre con alimentos. Luego tome la dosis siguiente de la forma habitual.
- **Si se da cuenta 18 horas o más** después de la hora a la que normalmente toma DESCOVY®, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis, con alimentos, a la hora habitual.

Si vomita antes de que transcurra 1 hora tras haber tomado DESCOVY®, tome otro comprimido con alimentos.

No interrumpa el tratamiento con DESCOVY®

No interrumpa el tratamiento con DESCOVY® sin hablar antes con su médico. Interrumpir DESCOVY® puede afectar gravemente su respuesta a tratamientos futuros. Si se interrumpe DESCOVY® por algún motivo, consulte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de DESCOVY®.

Cuando vea que le queda poca cantidad de DESCOVY®, acuda a su médico. Esto es muy importante, ya que la cantidad de virus puede empezar a aumentar si el medicamento se interrumpe incluso durante un corto periodo de tiempo. Es posible que entonces la enfermedad se vuelva más difícil de tratar.

Si tiene tanto una infección por VIH como hepatitis B, es especialmente importante no suspender su tratamiento con DESCOVY® sin antes hablar con su médico. Puede necesitar hacerse análisis de sangre durante varios meses tras suspender el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda suspender el tratamiento ya que esto puede producir un empeoramiento de su hepatitis, situación que puede ser potencialmente mortal.

→ **Hable con su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender su tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por el virus de la hepatitis B.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

¿Qué debo evitar mientras tomo DESCOVY®?

No dé el pecho durante el tratamiento con DESCOVY®. Ver sección "*¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre DESCOVY®?*"

No tome ningún otro medicamento que contenga uno o mas de los principios activos de DESCOVY®. No tome los medicamentos mencionados en la sección "*¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar DESCOVY®?*"

No conduzca ni maneje máquinas si se siente cansado después de tomar el medicamento.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de DESCOVY®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles efectos adversos graves: informe a un médico inmediatamente

- **Cualquier signo de inflamación o infección.** En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA) y que han sufrido infecciones oportunistas en el pasado (infecciones que ocurren en personas con un sistema inmunitario débil), se pueden producir signos y síntomas de inflamación por infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento antirretroviral. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir infecciones que podrían haber estado presentes sin síntomas obvios.
- Se pueden producir también **trastornos autoinmunitarios** (el sistema inmunitario ataca a los tejidos sanos del organismo), después de que empiece a tomar medicamentos para la infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento. Esté atento a cualquier síntoma de infección u otros síntomas, como:
 - debilidad muscular
 - debilidad que se inicia en las manos y los pies y se desplaza hacia el tronco
 - palpitaciones, temblor o hiperactividad

→ Si nota cualquiera de los efectos adversos descritos más arriba, informe a su médico inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- ganas de vomitar (náuseas)

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- sueños anormales
- dolor de cabeza
- mareo
- diarrea
- vómitos
- dolor de estómago
- gases (*flatulencia*)
- erupción
- cansancio (*fatiga*)

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- baja cantidad de glóbulos rojos (*anemia*)
- problemas digestivos que generan molestias después de las comidas (*dispepsia*)
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (*angioedema*)
- picazón (*prurito*)
- dolor en las articulaciones (*artralgia*)

→ **Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico.**

Otros efectos que se pueden observar durante el tratamiento contra el VIH

La frecuencia de los siguientes efectos adversos no es conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- **Problemas óseos.** Algunos pacientes tratados con medicamentos antirretrovirales combinados como DESCOVY® pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis* (muerte del tejido óseo debida a una pérdida del suministro de sangre al hueso). Tomar este tipo de medicamentos durante un tiempo prolongado, tomar corticosteroides, beber alcohol, tener un sistema inmunitario muy débil y tener sobrepeso pueden ser algunos de los muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Los signos de osteonecrosis son:
 - rigidez articular
 - molestias y dolor articular (especialmente de la cadera, la rodilla y el hombro)
 - dificultades para moverse

→ **Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.**

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com ó llamando al teléfono 0800 220 2273.

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

Como debo conservar DESCOVY®?

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Información general sobre DESCOVY®

DESCOVY® 200 mg/10mg

Comprimido recubierto, de color gris, en forma rectangular, marcado en una de las caras con "GSI" y en la otra cara del comprimido con "210".

DESCOVY® 200 mg/25mg

Comprimido recubierto, de color azul, en forma rectangular, marcado en una de las caras con "GSI" y en la otra cara del comprimido con "225".

DESCOVY® se presenta en frascos de 30 comprimidos (con un desecante de gel de sílice que debe conservarse en el frasco para ayudar a proteger los comprimidos). El desecante de gel de sílice está contenido en un sobre o recipiente separado, y no se debe tomar.

¿Cuáles son los componentes de DESCOVY®?

Composición de DESCOVY® 200 mg/10 mg

Los principios activos son emtricitabina y tenofovir alafenamida. Cada comprimido recubierto de DESCOVY® contiene 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

Los demás componentes son

Núcleo: Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.

Cubierta: Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro negro.

Composición de DESCOVY® 200 mg/25 mg

Los principios activos son emtricitabina y tenofovir alafenamida. Cada comprimido recubierto de DESCOVY® contiene 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Los demás componentes son

Núcleo: Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.

Cubierta: Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, indigo carmín, laca aluminica.

© 2016 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

“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.

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°

Fecha de última revisión: __/__/__

AR-SEP16-EU-APR16 (v1.0)


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

10

PROYECTO DE PROSPECTO

DESCOVY®

EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 10 mg

EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

DESCOVY® 200 mg/10 mg

Emtricitabina.....200 mg
Tenofovir alafenamida fumarato.....equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol 3350*, Talco, Óxido de hierro negroc.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II Gris 85F97517.

DESCOVY® 200 mg/25 mg

Emtricitabina.....200 mg
Tenofovir alafenamida fumarato.....equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol 3350*, Talco, Indigo carmín laca aluminica.....c.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II Azul 85F105057.

1. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH y combinaciones. Código ATC: J05AR17.

2. INDICACIONES Y USO

DESCOVY® está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de 35 kg o más) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) (ver las secciones 3.2 y 4).

3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de DESCOVY® contienen emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato.

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN) y un análogo nucleósido de 2'-desoxicitidina. Tenofovir alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos (ITIAN) y un profármaco fosfonoamidato de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato).

DESCOVY® 200 mg/10mg; comprimido recubierto, de color gris, en forma rectangular, marcado en una de las caras con "GSI" y en la otra cara del comprimido con "210".

DESCOVY® 200 mg/25mg; comprimido recubierto, de color azul, en forma rectangular, marcado en una de las caras con "GSI" y en la otra cara del comprimido con "225".

Los comprimidos de DESCOVY® se administran por vía oral.

3.2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

3.2.1 Mecanismo de acción

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN) y un análogo nucleósido de 2'-desoxicitidina. Emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe la replicación del VIH a través de su incorporación en el ADN viral mediante la transcriptasa inversa (TI) del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Emtricitabina muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

Tenofovir alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos (ITIAN) y un profármaco fosfonoamidato de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida es permeable en las células y, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la catepsina A, tenofovir alafenamida es más eficaz que tenofovir disoproxil fumarato a la hora de concentrar tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) o las células diana del VIH incluyendo los linfocitos y los macrófagos. Tenofovir intracelular es fosforilado a continuación al metabolito farmacológicamente activo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la TI del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN.

Tenofovir muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

3.2.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de la administración oral con unas concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 2 horas después de la dosis. Después de la administración oral de dosis múltiples de emtricitabina a 20 sujetos

infectados por el VIH-1, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) en estado estacionario de emtricitabina (media \pm DE) fueron de $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/mL}$ y el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo durante un intervalo de dosificación de 24 horas (AUC) fue de $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. La media de la concentración plasmática valle en estado estacionario a las 24 horas de la dosis fue igual o mayor que la media del valor IC90 *in vitro* para la actividad anti-VIH-1.

La exposición sistémica a emtricitabina no se vio afectada cuando emtricitabina fue administrada con alimentos.

Después de la administración de alimentos a sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se observaron aproximadamente 1 hora después de la dosis para tenofovir alafenamida administrado como F/TAF (25 mg) o E/C/F/TAF (10 mg). Las medias de la C_{max} y la AUC_{última} (media \pm DE) después de una dosis única de 25 mg de tenofovir alafenamida administrada en DESCOVY® con alimentos fueron de $0,21 \pm 0,13 \mu\text{g/mL}$ y de $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectivamente. Las medias de la C_{max} y la AUC_{última} después de una dosis única de 10 mg de tenofovir alafenamida administrado en E/C/F/TAF fueron de $0,21 \pm 0,10 \mu\text{g/mL}$ y de $0,25 \pm 0,08 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectivamente.

Con respecto a las condiciones de ayuno, la administración de tenofovir alafenamida con una comida de alto contenido graso (~800 kcal, 50% de grasa) dio lugar a una disminución de la C_{max} de tenofovir alafenamida (15-37%) y a un aumento del AUC_{última} (17-77%).

Distribución

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas fue $< 4\%$ y resultó independiente de la concentración en el intervalo de 0,02 a 200 $\mu\text{g/mL}$. A la concentración plasmática máxima, la relación de concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de aproximadamente 1,0 y la relación de concentración media del fármaco entre semen y plasma fue de aproximadamente 4,0.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas fue $< 0,7\%$ y fue independiente de la concentración en el intervalo de 0,01-25 $\mu\text{g/mL}$. La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a proteínas plasmáticas en las muestras recogidas durante los estudios clínicos fue de aproximadamente el 80%.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas CYP humanas. Tras la administración de [¹⁴C]-emtricitabina, se obtuvo una recuperación completa de la dosis de emtricitabina en la orina (aproximadamente el 86%) y las heces (aproximadamente el 14%). El 13% de la dosis se recuperó en la orina en forma de tres aparentes metabolitos. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereómeros 3'-sulfóxido (~ el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (~ el 4% de la dosis). No hubo otros metabolitos identificables.

El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo > 80% de una dosis oral. Los estudios *in vitro* han mostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las CMSP (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos y por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo tenofovir difosfato. En los estudios clínicos humanos, una dosis oral de 10 mg de tenofovir alafenamida (administrado con emtricitabina y elvitegravir y cobicistat) dio lugar a unas concentraciones de tenofovir difosfato más de 4 veces superiores en las CMSPs y menos del 90% de la concentración de tenofovir en plasma en comparación con una dosis oral de 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) (administrado con emtricitabina y elvitegravir y cobicistat).

In vitro, tenofovir alafenamida no es metabolizado por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida es metabolizado mínimamente por CYP3A4. Cuando se administra de forma concomitante con el conocido inductor moderado de CYP3A efavirenz, la exposición a tenofovir alafenamida no se ve afectada significativamente. Después de la administración de tenofovir alafenamida, la radioactividad [¹⁴C] en plasma mostró un perfil dependiente del tiempo, siendo tenofovir alafenamida la especie más abundante en las primeras horas iniciales y el ácido úrico en el periodo restante.

Eliminación

Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en la orina (aproximadamente 86%) y en las heces (aproximadamente 14%). El trece por ciento de la dosis de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un promedio de 307 mL/min. Después de la administración oral, la semivida de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

La excreción renal de tenofovir alafenamida intacto es una ruta menor, con < 1% de la dosis eliminada por la orina. Tenofovir alafenamida se elimina principalmente después de la metabolización a tenofovir. Tenofovir alafenamida y tenofovir tienen una mediana de semivida plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir se elimina del organismo a través de los riñones por filtración glomerular y secreción tubular activa.

Edad, sexo y raza

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con la edad, el sexo o la raza para emtricitabina o tenofovir alafenamida.

Población pediátrica

Las exposiciones a emtricitabina y tenofovir alafenamida (administrados con elvitegravir y cobicistat) alcanzadas en 24 pacientes pediátricos de 12 a < 18 años de edad que recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y

cobicistat en el estudio GS-US-292-0106 fueron similares a las exposiciones alcanzadas en adultos que nunca habían recibido tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1: Farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en adolescentes y adultos que nunca habían recibido tratamiento con antirretrovirales

	Adolescentes			Adultos		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/mL)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{12h} (ng/mL)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato

FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida fumarato; TFV = tenofovir

N/A = no aplicable

Los datos se presentan como medias (%CV).

a n = 24 adolescentes (GS-US-292-0106); n = 19 adultos (GS-US-292-0102)

b n = 23 adolescentes (GS-US-292-0106, análisis PK poblacional)

c n = 539 (TAF) u 841 (TFV) adultos (GS-US-292-0111 y GS-US-292-0104, análisis PK poblacional)

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre los individuos sanos y los pacientes con insuficiencia renal grave (CICr estimado > 15 pero < 30 mL/min) en los estudios de tenofovir alafenamida. No existen datos farmacocinéticos sobre tenofovir alafenamida en pacientes con un CICr estimado < 15 mL/min. La exposición sistémica media a emtricitabina fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (CICr < 30 mL/min) (33,7 µg·h/mL) que en sujetos con función renal normal (11,8 µg·h/mL).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, emtricitabina no sufre un metabolismo significativo a través de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser escasa. No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y no es necesario ajustar la dosis de tenofovir alafenamida en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de tenofovir alafenamida.

Infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

No se ha evaluado por completo la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en los pacientes con infección concomitante por el VHB y/o el VHC.

3.2.3 Microbiología

Actividad antiviral *in vitro*

Emtricitabina y tenofovir alafenamida demostraron actividad antiviral sinérgica en los cultivos celulares. No se observó antagonismo con emtricitabina o tenofovir alafenamida cuando se combinaron con otros fármacos antirretrovirales.

La actividad antiviral de emtricitabina frente a aislamientos clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MAGI-CCR5 y en PBMCs. Los valores de la concentración efectiva al 50% (CE₅₀) para emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64 µM. Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los clados del VIH-1 A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE₅₀ de 0,007 a 0,075 µM) y presentó actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE₅₀ de 0,007 a 1,5 µM).

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida frente a aislamientos clínicos y de laboratorio del subtipo B del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, PBMCs, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la CE₅₀ de tenofovir alafenamida oscilaron entre 2,0 y 14,7 nM. Tenofovir alafenamida mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N y O), incluyendo los subtipos A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE₅₀ de 0,10 a 12,0 nM) y mostró actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE₅₀ de 0,91 a 2,63 nM).

Resistencia

In vitro

La sensibilidad reducida a emtricitabina se asocia con mutaciones M184V/I en la TI del VIH-1.

Los aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida expresan una mutación K65R en la TI del VIH-1; además, se ha observado de forma transitoria una mutación K70E en la TI del VIH-1.

Pacientes que no han recibido tratamiento previo

En un análisis combinado de pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 y GS-US-292-0102, se realizó una genotipificación en los aislamientos del VIH-1 del plasma de todos los pacientes con ARN del VIH-1 > 400 copias/mL en el momento del fracaso virológico confirmado, en la semana 48 o en el momento en el que se interrumpió de forma temprana la medicación del estudio. Hasta la semana 48, el desarrollo de una o más mutaciones asociadas a resistencia primaria a emtricitabina, tenofovir alafenamida o elvitegravir fue observado en aislamientos del VIH-1 de 7 de 14 pacientes con datos genotípicos evaluables apareados al inicio y luego del fracaso del tratamiento con E/C/F/TAF (7 de 978 pacientes [0,7%]) en comparación con 7 de 15 aislamientos con fracaso del

tratamiento de los pacientes del grupo de E/C/F/TDF (7 de 925 pacientes [0,8%]). En el grupo tratado con E/C/F/TAF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I (n = 7) y K65R (n = 1) en la TI y T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 2), Q148Q/R (n = 1) y N155H (n = 1) en la integrasa. En el grupo tratado con E/C/F/TDF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I (n = 7) y K65R (n = 2) en la TI y E92E/Q (n = 3) y Q148R (n = 2) en la integrasa. Todos los aislamientos del VIH-1 de los pacientes de ambos grupos de tratamiento que desarrollaron mutaciones de resistencia a elvitegravir en la integrasa también desarrollaron mutaciones de resistencia a emtricitabina en la TI.

Resistencia cruzada en pacientes infectados por el VIH-1, que no habían recibido tratamiento previo o suprimidos virológicamente

Los virus resistentes a emtricitabina con la sustitución M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina.

Las mutaciones K65R y K70E redundan en una sensibilidad reducida a abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina y tenofovir, pero conservan la sensibilidad a zidovudina.

El VIH-1 resistente a multinucleósidos con una mutación de inserción doble T69S o con un complejo de mutación Q151M incluyendo K65R mostró una sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida.

4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con un peso de 35 kg o más

DESCOVY® se debe administrar tal como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis de DESCOVY® en función del tercer fármaco del régimen de tratamiento contra el VIH

Dosis de DESCOVY®	Tercer fármaco del régimen de tratamiento contra el VIH (ver sección 7.2)
DESCOVY® 200/10 mg una vez al día	Atazanavir con ritonavir o cobicistat Darunavir con ritonavir o cobicistat ¹ Lopinavir con ritonavir
DESCOVY® 200/25 mg una vez al día	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina, raltegravir

1 DESCOVY® 200/10 mg en combinación con darunavir 800 mg y cobicistat 150 mg, administrado como comprimido de combinación a dosis fija, se estudió en sujetos que nunca habían recibido tratamiento, ver sección 3.2.

Si el paciente omite una dosis de DESCOVY® en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar DESCOVY® lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de DESCOVY® por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar DESCOVY®, debe tomar otro comprimido.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de DESCOVY® en pacientes de edad avanzada (ver la sección 3.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de DESCOVY® en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con un aclaramiento de creatinina estimado (CICr) \geq 30 mL/min.

DESCOVY® no se debe iniciar en pacientes con un CICr estimado $<$ 30 mL/min, ya que no hay datos disponibles sobre el uso de DESCOVY® en esta población (ver la sección 3.2).

El tratamiento con DESCOVY® se debe suspender en los pacientes cuyo CICr estimado descienda por debajo de 30 mL/min durante el tratamiento (ver la sección 3.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de DESCOVY® en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado DESCOVY® en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de DESCOVY® en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 3.2 y 7.1).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de DESCOVY® en niños menores de 12 años de edad o que pesen $<$ 35 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

DESCOVY® se debe tomar por vía oral, una vez al día con o sin alimentos (ver sección 3.2.2). El comprimido recubierto no se debe masticar, triturar ni partir.

5. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

DESCOVY® 200 mg/10mg

Comprimido recubierto, de color gris, en forma rectangular, marcado en una de las caras con "GSI" y en la otra cara del comprimido con "210".

Cada comprimido contiene 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

DESCOVY® 200 mg/25mg

Comprimido recubierto, de color azul, en forma rectangular, marcado en una de las caras con "GSI" y en la otra cara del comprimido con "225".

Cada comprimido contiene 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1 GENERALES

A pesar de que se ha probado que la supresión viral debida al tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DESCOVY® en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC). Tenofovir alafenamida es activo contra el virus de la hepatitis B (VHB), pero su eficacia clínica contra este virus se está investigando y no está aún plenamente establecida.

La interrupción del tratamiento con DESCOVY® en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con DESCOVY® hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

DESCOVY® no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DESCOVY® en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes (ver las secciones 3.2.2 y 4).

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la

terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Existe cierta evidencia que muestra que la hiperlipidemia podría estar, en algunos casos, relacionada con el tratamiento, mientras que para el aumento de peso no existe una evidencia sólida que lo relacione con algún tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactacidemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son a menudo transitorias. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleósidos o nucleótidos, incluso los niños VIH negativo, se debe someter a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por VIH tratados con TARC, incluyendo emtricitabina, se han notificado casos de síndrome de reconstitución inmunitaria. Cuando se instaure una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado

es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1

DESCOVY® se debe evitar en pacientes con VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales que albergan la mutación K65R (ver sección 3.2).

Terapia triple con nucleósidos

Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando tenofovir disoproxil fumarato se combinaba con lamivudina y abacavir, así como con lamivudina y didanosina en una pauta posológica de una vez al día. Por lo tanto, los mismos problemas pueden aparecer si DESCOVY® se administra con un tercer análogo de nucleósidos.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban DESCOVY® o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

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

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida (ver sección 7.3).

Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de DESCOVY® con ciertos anticonvulsivos (p. ej., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina), boceprevir, telaprevir, hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH distintos de atazanavir, lopinavir y darunavir (ver sección 7.2).

DESCOVY® no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben saber que se ha notificado mareo durante el tratamiento con DESCOVY®.

7.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

DESCOVY® no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e *in vitro* han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y a la BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de DESCOVY® y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de DESCOVY® con otros medicamentos que inhiben la P-gp (p. ej. cobicistat, ritonavir, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. Se desconoce si la administración concomitante de DESCOVY® con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumentaría la exposición sistémica a tenofovir.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. No es un inhibidor de CYP3A4 *in vivo*. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y de OATP1B3 *in vitro*. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana *in vitro*. No se sabe si tenofovir alafenamida es un inhibidor de

otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico *in vitro*.

Las interacciones entre los componentes de DESCOVY® y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 3 (el aumento está indicado como "↑"; la disminución, como "↓"; la ausencia de cambios, como "↔"). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con DESCOVY® o con los componentes de DESCOVY® en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con DESCOVY®.

Tabla 3: Interacciones entre los componentes individuales de DESCOVY® y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con DESCOVY®
ANTIINFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol Itraconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de DESCOVY®. Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol o itraconazol, que son inhibidores potentes de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis recomendada de DESCOVY® es de 200/10 mg una vez al día.
Fluconazol Isavuconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de DESCOVY®. La administración concomitante de fluconazol o isavuconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis de DESCOVY® depende del antirretroviral concomitante (ver sección 4).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con DESCOVY®
Antimicobacterianos		
Rifabutina Rifampicina Rifapentina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de DESCOVY®.</p> <p>La administración concomitante de rifampicina, rifabutina y rifapentina, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p>	No se recomienda la administración concomitante de DESCOVY® y rifabutina, rifampicina o rifapentina.
Medicamentos contra el virus de la hepatitis C		
Boceprevir Telaprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de DESCOVY®.	La administración concomitante con boceprevir o telaprevir tiene el potencial de afectar de forma adversa a la activación intracelular y la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de DESCOVY® y boceprevir o telaprevir.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con DESCOVY®
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ²	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29%</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de DESCOVY® depende del antirretroviral concomitante (ver sección 4).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con DESCOVY®
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) ³	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de DESCOVY® depende del antirretroviral concomitante (ver sección 4).
ANTIRRETROVIRALES		
Inhibidores de la proteasa del VIH		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg una vez al día)	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	La dosis recomendada de DESCOVY® es de 200/10 mg una vez al día.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con DESCOVY®
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	La dosis recomendada de DESCOVY® es de 200/10 mg una vez al día.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) ⁴	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	La dosis recomendada de DESCOVY® es de 200/10 mg una vez al día.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 105% C_{max}: ↑ 142%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	La dosis recomendada de DESCOVY® es de 200/10 mg una vez al día.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con DESCOVY®
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 119%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	La dosis recomendada de DESCOVY® es de 200/10 mg una vez al día.
Tipranavir/ritonavir	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de DESCOVY®.</p> <p>Tipranavir/ritonavir provoca inducción de la P-gp. Se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida disminuya cuando tipranavir/ritonavir se administra en combinación con DESCOVY®.</p>	No se recomienda la administración concomitante con DESCOVY®.
Otros inhibidores de la proteasa	Se desconocen sus efectos.	No hay datos disponibles para realizar recomendaciones de dosificación para la administración concomitante con otros inhibidores de la proteasa.
Otros antirretrovirales contra el VIH		
Dolutegravir (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ²	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Dolutegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	La dosis recomendada de DESCOVY® es de 200/25 mg una vez al día.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con DESCOVY®
Rilpivirina (25 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de DESCOVY® es de 200/25 mg una vez al día.
Efavirenz (600 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (40 mg una vez al día) ⁴	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	La dosis recomendada de DESCOVY® es de 200/25 mg una vez al día.
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de DESCOVY®. No se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida se vea afectada por maraviroc, nevirapina o raltegravir, ni que afecte a las rutas metabólicas y de excreción de maraviroc, nevirapina o raltegravir.	La dosis recomendada de DESCOVY® es de 200/25 mg una vez al día.
ANTICONVULSIVOS		
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de DESCOVY®. La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de DESCOVY® y oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con DESCOVY®
Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg una vez al día) ^{4,5}	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% La administración concomitante de carbamazepina, un inductor de la P-gp, reduce las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de DESCOVY® y carbamazepina.
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ²	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralina: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	No es necesario ajustar la dosis de sertralina. La dosis de DESCOVY® depende del antirretroviral concomitante (ver sección 4).
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de DESCOVY®. La administración concomitante de hierba de San Juan, un inductor de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de DESCOVY® con hierba de San Juan.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Recomendación relativa a la administración concomitante con DESCOVY®
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de DESCOVY®. Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina, un potente inhibidor de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis recomendada de DESCOVY® es de 200/10 mg una vez al día.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de midazolam. La dosis de DESCOVY® depende del antirretroviral concomitante (ver sección 4).
Midazolam administrado por vía intravenosa (una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

1 Cuando se dispone de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.

2 Estudio realizado con un comprimido de combinación a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.

3 Estudio realizado con un comprimido de combinación a dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.

4 Estudio realizado con DESCOVY®.

5 En este estudio emtricitabina/tenofovir alafenamida se administró con alimentos.

7.3 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Los datos de los estudios no clínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Emtricitabina ha demostrado un potencial carcinogénico bajo en ratones y ratas.

Los estudios no clínicos de tenofovir alafenamida en ratas y perros mostraron los huesos y el riñón como los órganos diana primarios para la toxicidad. La toxicidad ósea fue observada en forma de reducción de la DMO en ratas y perros a unas exposiciones a tenofovir al menos cuatro veces superiores a las esperadas después de la administración de DESCOVY®. Hubo una mínima infiltración de histiocitos presente en el ojo de perros a exposiciones a tenofovir alafenamida y tenofovir aproximadamente 4 y 17 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de DESCOVY®.

Tenofovir alafenamida no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad.

Dado que existe una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de tenofovir alafenamida en comparación con tenofovir disoproxil fumarato, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofovir disoproxil fumarato. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, tenofovir disoproxil fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri-postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Registros de embarazos con antirretrovirales:

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

No hay estudios adecuados y bien controlados de DESCOVY® o de sus componentes en mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) en relación al uso de tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas. No obstante, existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de emtricitabina en términos de parámetros de fertilidad, embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de tenofovir alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal (ver sección 7.3).

DESCOVY® solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si tenofovir alafenamida se excreta en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que tenofovir se excreta en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/niños. Por tanto, DESCOPY® no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al niño, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no amamenten a sus hijos bajo ningún concepto.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad relativos al uso de DESCOPY® en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos de emtricitabina y tenofovir alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad (ver sección 7.3).

Uso pediátrico

Ver secciones *Posología y forma de administración (4) and Farmacocinética (3.2.2)*.

Uso geriátrico

Ver secciones *Posología y forma de administración (4) and Farmacocinética (3.2.2)*.

Insuficiencia renal e insuficiencia hepática

Ver secciones *Posología y forma de administración (4) and Farmacocinética (3.2.2)*.

8. ESTUDIOS CLÍNICOS

No se han realizado estudios de eficacia y seguridad con DESCOPY® en pacientes que no han recibido tratamiento previo.

La eficacia clínica de DESCOPY® fue establecida a partir de estudios realizados con emtricitabina y tenofovir alafenamida cuando se administraban con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija E/C/F/TAF.

Pacientes infectados por el VIH-1 que no han recibido tratamiento previo

En los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a recibir emtricitabina 200 mg y tenofovir alafenamida 10 mg (n = 866) una vez al día o emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (n = 867) una vez al día, ambos administrados con elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg como comprimido de combinación a dosis fija. La media de edad fue de 36 años (intervalo: 18-76), el 85% eran hombres, el 57% blancos, el 25% negros y el 10% asiáticos. El 19% de los pacientes fueron identificados como hispanos/latinos. La media del ARN del VIH-1 plasmático basal fue de 4,5 log₁₀ copias/mL (intervalo: 1,3-7,0) y el 23% tenía cargas virales basales de > 100.000 copias/mL. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 427 células/mm³ (intervalo: 0-1.360) y el 13% tenía un recuento de células CD4+ < 200 células/mm³.

E/C/F/TAF cumplió los criterios de no inferioridad en cuanto a la consecución de un ARN del VIH-1 < 50 copias/mL al compararlo con E/C/F/TDF. Los resultados combinados de los tratamientos a las 48 semanas se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados virológicos combinados de los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 en la semana 48^{a,b}

	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF^a (n = 867)
ARN del VIH-1 < 50 copias/mL	92%	90%
Diferencia entre tratamientos	2,0% (IC del 95%: -0,7% a 4,7%)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/mL^c	4%	4%
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48	4%	6%
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte ^d	1%	2%
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/mL ^e	2%	4%
Datos ausentes durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	1%	< 1%
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/mL por subgrupo		
Edad		
< 50 años	716/777 (92%)	680/753 (90%)
≥ 50 años	84/89 (94%)	104/114 (91%)
Sexo		
Hombres	674/733 (92%)	673/740 (91%)
Mujeres	126/133 (95%)	111/127 (87%)
Raza		
Negra	197/223 (88%)	177/213 (83%)
Distinta de la negra	603/643 (94%)	607/654 (93%)
Carga viral basal		
≤ 100.000 copias/mL	629/670 (94%)	610/672 (91%)
> 100.000 copias/mL	171/196 (87%)	174/195 (89%)
Recuento basal de células CD4+		
< 200 células/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)
≥ 200 células/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)

	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF* (n = 867)
ARN del VIH-1 < 20 copias/mL	84,4%	84,0%
Diferencia entre tratamientos	0,4% (IC del 95%: -3,0% a 3,8%)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato

- a La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive).
- b En ambos estudios se estratificó a los pacientes según su ARN del VIH-1 basal (≤ 100.000 copias/mL, > 100.000 copias/mL a ≤ 400.000 copias/mL o > 400.000 copias/mL), según el recuento de células CD4+ (< 50 células/ μ l, 50-199 células/ μ l o ≥ 200 células/ μ l) y según la región (EEUU o fuera de EEUU).
- c Incluye a los pacientes que tenían ≥ 50 copias/mL en la ventana de la semana 48, los pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/mL.
- d Incluye a los pacientes que abandonaron debido a un AA o a la muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.
- e Incluye a los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

El incremento medio con respecto a la situación basal en el recuento de células CD4+ en la semana 48 fue de 230 células/mm³ en los pacientes que recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida y de 211 células/mm³ en los pacientes que recibieron emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato ($p = 0,024$).

La eficacia clínica de DESCOVY® en pacientes que no han recibido tratamiento previo también fue establecida a partir de un estudio realizado con emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) cuando se administraban con darunavir (800 mg) y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (D/C/F/TAF). En el estudio GS-US-299-0102, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 a recibir la combinación a dosis fija D/C/F/TAF una vez al día ($n = 103$) o darunavir y cobicistat y emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato una vez al día ($n = 50$). Las proporciones de pacientes con ARN del VIH-1 en plasma < 50 copias/mL y < 20 copias/mL se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados virológicos del estudio GS-US-299-0102 en la semana 24 y 48^a

	Semana 24		Semana 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat y emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat y emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 50)
ARN del VIH-1 < 50 copias/mL	75%	74%	77%	84%
Diferencia entre tratamientos	3,3% (IC del 95%: -11,4% a 18,1%)		-6,2% (IC del 95%: -19,9% a 7,4%)	

	Semana 24		Semana 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat y emtricitabina/tenofo vir disoproxil fumarato (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat y emtricitabina/tenofo vir disoproxil fumarato (n = 50)
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/mL ^b	20%	24%	16%	12%
Ausencia de datos viroológicos en la ventana de la semana 48	5%	2%	8%	4%
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte ^c	1%	0	1%	2%
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/mL ^d	4%	2%	7%	2%
Datos ausentes durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	0	0	0	0
ARN del VIH-1 < 20 copias/mL	55%	62%	63%	76%
Diferencia entre tratamientos	-3,5% (IC del 95%: -19,8% a 12,7%)		-10,7% (IC del 95%: -26,3% a 4,8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida

a La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive).

b Incluye a los pacientes que tenían ≥ 50 copias/mL en la ventana de la semana 48, los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte, ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/mL.

c Incluye a los pacientes que abandonaron debido a un AA o a la muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.

d Incluye a los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un AA, muerte, ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

Pacientes infectados por el VIH-1 suprimidos virológicamente

En el estudio GS-US-311-1089, se evaluaron la eficacia y la seguridad de cambiar desde emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a DESCOVY® mientras se mantenía el

tercer fármaco antirretroviral en un estudio aleatorizado doble ciego de adultos infectados por el VIH-1 suprimidos virológicamente (n = 663). Los pacientes debían haber estado suprimidos de forma estable (ARN del VIH-1 < 50 copias/mL) con su régimen basal durante al menos 6 meses y tenían un VIH-1 sin mutaciones de resistencia a emtricitabina o tenofovir alafenamida antes de incorporarse al estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a cambiar desde su tratamiento basal a DESCOPY® (n = 333), o a permanecer con su régimen basal de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330). Los pacientes fueron estratificados según la clase del tercer fármaco de su régimen de tratamiento previo. En el momento basal, el 46% de los pacientes recibían emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato en combinación con un IP potenciado y el 54% de los pacientes recibían emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato en combinación con un tercer fármaco no potenciado.

En la Tabla 6 se muestran los resultados terapéuticos del estudio GS-US-311-1089 a lo largo de 48 semanas.

Tabla 6: Resultados virológicos del estudio GS-US-311-1089 en la semana 48^a

	Régimen con emtricitabina+tenofovir alafenamida (n = 333)	Régimen basal (n = 330)
ARN del VIH-1 < 50 copias/mL	94%	93%
Diferencia entre tratamientos	1,3% (IC del 95%: -2,5% a 5,1%)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/mL ^b	< 1%	2%
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48	5%	5%
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte ^c	2%	1%
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/mL ^d	3%	5%
Datos ausentes durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	< 1%	0
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/mL con el régimen de tratamiento previo		
IPs potenciados	142/155 (91,6%)	140/151 (92,7%)
Otros terceros fármacos	172/178 (96,6%)	167/179 (93,3%)

IP = inhibidor de la proteasa

- a La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive).
- b Incluye a los pacientes que tenían ≥ 50 copias/mL en la ventana de la semana 48, los pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/mL.
- c Incluye a los pacientes que abandonaron debido a un AA o a la muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.
- d Incluye a los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

Pacientes infectados por el VIH-1 con insuficiencia renal leve o moderada

En el estudio GS-US-292-0112, se evaluaron la eficacia y la seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en un estudio clínico abierto en el que se cambió a 242 pacientes infectados por el VIH-1 con insuficiencia renal leve o moderada (eTFG_{CG}: 30-69 mL/min) a emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. Los pacientes habían estado suprimidos virológicamente (ARN del VIH-1 < 50 copias/mL) durante al menos 6 meses antes de cambiar.

La media de la edad fue de 58 años (intervalo: 24-82), con 63 pacientes (26%) ≥ 65 años. El 79% eran hombres, el 63% blancos, el 18% negros y el 14% asiáticos. El 13% de los pacientes fueron identificados como hispanos/latinos. La mediana de la eTFG basal fue de 56 mL/min y el 33% de los pacientes tenía una eTFG entre 30 y 49 mL/min. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 664 células/mm³ (intervalo: 126-1.813). En la semana 48, el 92% (222/242 pacientes) mantenía un ARN del VIH-1 < 50 copias/mL después de cambiar a emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. Tres pacientes tuvieron un fracaso virológico en la semana 48.

Cambios en las mediciones de la densidad mineral ósea

En los estudios realizados con pacientes que no habían recibido tratamiento previo, emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados bien con elvitegravir y cobicistat o bien con darunavir y cobicistat, ambos como comprimido de combinación a dosis fija, se asociaron con reducciones más bajas de la densidad mineral ósea (DMO; medida mediante análisis de absorciometría con rayos X de doble energía [DEXA] de la cadera y la columna lumbar) en comparación con E/C/F/TDF o darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato después de 48 semanas de tratamiento. Se observaron ligeras mejorías en la DMO, 48 semanas después de cambiar al régimen que contiene emtricitabina y tenofovir alafenamida desde un régimen que contiene TDF, en comparación con el mantenimiento del régimen que contiene TDF.

Cambios en las mediciones de la función renal

En los estudios realizados con pacientes que no habían recibido tratamiento previo, emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat o darunavir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija se asociaron con un menor impacto sobre los parámetros de seguridad renal (medidos por la eTFG_{CG}, el

cociente proteína/creatinina en orina y el cociente albúmina/creatinina en orina) en comparación con E/C/F/TDF o darunavir y cobicistat y emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato después de 48 semanas de tratamiento (ver también sección 7.1).

Población pediátrica

En el estudio GS-US-292-0106, se evaluaron la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en un estudio abierto con 50 adolescentes infectados por el VIH-1 que no habían recibido antes tratamiento y que recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. Los pacientes tenían una media de edad de 15 años (intervalo: 12-17) y el 56% eran mujeres, el 12% eran asiáticos y el 88% eran negros. En el momento basal, la mediana del ARN del VIH-1 plasmático fue de 4,7 log₁₀ copias/mL, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 456 células/mm³ (intervalo: 95-1.110) y la mediana de CD4+% fue del 23% (intervalo: 7-45%). En conjunto, el 22% tenía un ARN del VIH-1 plasmático basal > 100.000 copias/mL. A las 48 semanas, el 92% (46/50) alcanzaron un ARN del VIH-1 < 50 copias/mL, de forma similar a las tasas de respuesta en los estudios con adultos infectados por el VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento. El aumento medio con respecto al valor basal en el recuento de células CD4+ en la semana 48 fue de 224 células/mm³. No se detectaron resistencias emergentes a E/C/F/TAF hasta la semana 48.

9. REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que 2.832 pacientes infectados por el virus del VIH-1 recibieron medicamentos que contenían emtricitabina y tenofovir alafenamida. En los estudios clínicos con 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento y que fueron tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida junto con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (en forma de fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (7%), náuseas (10%), y cefalea (6%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 7 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Tabla 7: Tabla de reacciones adversas¹

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuentes:	anemia ²

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	sueños anormales
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	cefalea, mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	dispepsia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	erupción
Poco frecuentes:	angioedema ^{2,3} , prurito
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuentes:	artralgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga

¹ Exceptuando el angioedema y la anemia (ver las notas al pie 2 y 3), todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contenían F/TAF. Las frecuencias se obtuvieron a partir de estudios clínicos de fase 3 con E/C/F/TAF en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento a lo largo de 48 semanas de tratamiento (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111).

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de productos que contenían F/TAF, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para emtricitabina, pero no se observó en los estudios clínicos aleatorizados controlados, en adultos, o estudios clínicos de VIH en pacientes pediátricos de emtricitabina. La categoría de frecuencia de poco frecuentes se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estos estudios clínicos (n = 1.563).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 7.1).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición

prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 7.1).

Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

Tanto en el grupo de tratamiento que contenía tenofovir alafenamida fumarato como en el que contenía tenofovir disoproxil fumarato se observaron aumentos, con respecto a los valores basales en ayunas, de colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 48. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con E/C/F/TAF que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 48 ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 48 fue de 0,1 (-0,3; 0,5) en el grupo tratado con E/C/F/TAF y de 0,0 (-0,5; 0,4) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 7.1).

Población pediátrica

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106) en el que pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida administrado con elvitegravir y cobicistat en 50 pacientes adolescentes fue similar al de los adultos (ver sección 8).

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112) en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento ($n = 6$), o eran pacientes suprimidos virológicamente ($n = 242$), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFG_{CG}]: 30-69 mL/min) recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal (ver sección 8).

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija fue evaluada en aproximadamente 70 pacientes coinfectados por VIH/VHB actualmente en tratamiento del VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249). Según esta experiencia limitada, el perfil de seguridad de DESCOVY® en pacientes coinfectados por VIH/VHB parece ser similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1 (ver sección 8).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com., o telefónicamente al 0800 220 2273.

10. SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 9). El tratamiento de la sobredosis de DESCOVY® consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de los signos vitales así como la observación del estado clínico del paciente.

Emtricitabina se puede eliminar mediante hemodiálisis, que elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina en un periodo de diálisis de 3 horas iniciado en un plazo de 1,5 horas después de la administración de emtricitabina. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal.

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

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

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

Optativamente otros centros de Intoxicaciones".

11. PRESENTACIÓN

DESCOVY® se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

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

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°

Fecha de última revisión: __/__/__

AR-SEP16-EU-APR16 (v1.0)


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

33

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

DESCOVY®

EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 10 mg

30 comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de DESCOVY® 200 mg/10 mg contiene:

Emtricitabina.....200 mg
Tenofovir alafenamida fumarato.....equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol 3350*, Talco, Óxido de hierro negroc.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II Gris 85F97517.

LOTE:

VENCIMIENTO:

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

“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.

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°

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973



Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia



PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

DESCOVY®

EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg

30 comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de DESCOVY® 200 mg/25 mg contiene:

Emtricitabina.....200 mg

Tenofovir alafenamida fumarato.....equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol 3350*, Talco, Indigo carmín laca aluminica.....C.S.

* Se refiere a los componentes del Opadry II Azul 85F105057.

LOTE:

VENCIMIENTO:

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

"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.

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°



anmat

GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973



anmat

Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia



anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

DESCOVY®

EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 10 mg

30 comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de DESCOVY® 200 mg/10 mg contiene:

Emtricitabina.....200 mg
Tenofovir alafenamida fumarato.....equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol 3350*, Talco, Oxido de hierro negroc.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II Gris 85F97517.

LOTE:

VENCIMIENTO:

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

"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.

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°

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



anmat

GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973



anmat

Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia



anmat

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

DESCOVY®

EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg

30 comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de DESCOVY® 200 mg/25 mg contiene:

Emtricitabina.....200 mg
Tenofovir alafenamida fumarato.....equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol 3350*, Talco, Indigo carmín laca aluminica.....c.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II Azul 85F105057.

LOTE:

VENCIMIENTO:

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

"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

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°


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

1

14 de Febrero de 2017

DISPOSICIÓN N° 1108

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58285

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000289-16-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 10 mg COMO TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO200/10 11,2 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	645239
EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg COMO TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO200/25 28 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	645226



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 2891

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869

Buenos Aires, 02 DE FEBRERO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 1108

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58285

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: GILEAD SCIENCES INTERNATIONAL LTD.

Representante en el país: GADOR S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6073

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DESCOVY 200/25

Nombre Genérico (IFA/s): EMTRICITABINA - TENOFOVIR ALAFENAMIDA

Concentración: 200 mg - 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Obispos 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg COMO TENOFOVIR
ALAFENAMIDA FUMARATO 28 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 88,77 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 28 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 5,25 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 4,2 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,45 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 2,12 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,55 mg CUBIERTA 1
INDIGO CARMÍN LACA ALUMINICA 0,18 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO QUE CONTIENE 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AR17

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH y combinaciones. Código ATC: J05AR17.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: DESCOVY® está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de 35 kg o más) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH 1).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON INC.	2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA, ONTARIO		CANADÁ (CANADÁ)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON INC.	2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA, ONTARIO		CANADÁ (CANADÁ)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
PATHEON INC.	2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA, ONTARIO		CANADÁ (CANADÁ)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	1256-16	DARWIN 429	- CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

País de elaboración: CANADÁ (CANADÁ)

País de origen: CANADÁ (CANADÁ)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ) - ESTADOS UNIDOS
(ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Nombre comercial: DESCOVY 200/10

Nombre Genérico (IFA/s): EMTRICITABINA - TENOFOVIR ALAFENAMIDA

Concentración: 200 mg - 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 10 mg COMO TENOFOVIR
ALAFENAMIDA FUMARATO 11,2 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 105,56 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 28 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 5,25 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 4,2 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,6 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 2,12 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,55 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,03 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O
SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO QUE CONTIENE 30 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Presentaciones: 30

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AR17

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH y combinaciones. Código ATC: J05AR17.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: DESCOVY® está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de 35 kg o más) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH 1).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON INC.	2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA, ONTARIO		CANADA (CANADÁ)

b) Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON INC.	2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA, ONTARIO		CANADÁ (CANADÁ)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA
PATHEON INC.	2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA, ONTARIO		CANADÁ (CANADÁ)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	1256-16	DARWIN 429	- CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

País de elaboración: CANADÁ (CANADÁ)

País de origen: CANADÁ (CANADÁ)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ) - ESTADOS UNIDOS
(ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la
fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000289-16-1

Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 • <http://www.anmat.gov.ar> • República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA