



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

**Disposición**

**Número:** DI-2019-2708-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 25 de Marzo de 2019

**Referencia:** 1-0047-2001-000074-18-4

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000074-18-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones APOTEX SA 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 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 APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR y nombre/s genérico/s EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma APOTEX SA .

ARTICULO 2º - Autorízase 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\_VERSION03.PDF / 0 - 25/02/2019 09:59:25, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 19/02/2019 12:06:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 19/02/2019 12:06:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 19/02/2019 12:06:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 19/02/2019 12:06:46 .

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

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

ARTICULO 6º - 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.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000074-18-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.03.25 16:12:10 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.03.25 16:12:17 -0300'

**APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR  
EMTRICITABINA 200 MG  
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300MG**

**Comprimidos**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Industria Canadiense**

**FORMULA**

Cada comprimido contiene:

Emtricitabina 200 mg  
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalentes a 245 mg de Tenofovir disoproxil)

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antirretrovirales pertenecientes al grupo de inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa (INTR) que se utilizan para tratar la infección por VIH-1.  
Código ATC: J05AR03

**INDICACIONES**

APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR/EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO comprimidos está indicado en el tratamiento de la infección causada por el VIH-1 en adultos, en combinación con otros agentes antirretrovirales (como los inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa o los inhibidores de la proteasa).

**Importante:**

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

No debe administrarse o asociarse con:

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

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**FARMACODINÁMICA**

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

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR/EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO comprimidos es una combinación de dos fármacos antivirales a dosis fija

#### **FARMACOCINÉTICA**

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

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

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

	Emtricitabina	Tenofovir
Biodisponibilidad oral en ayunas <sup>2</sup> (%)	92 (83,1–106,4)	25 (NC–45,0) <sup>1</sup>
Semivida de eliminación terminal en plasma <sup>2</sup> (hr)	10 (7,4–18,0)	17 (12,0–25,7)
C <sub>max</sub> <sup>3</sup> (µg/mL)	1,8 ± 0,72 <sup>4</sup>	0,30 ± 0,09
AUC <sup>3</sup> (µg·hr/mL)	10,0 ± 3,12 <sup>4</sup>	2,29 ± 0,69
CL/F <sup>3</sup> (mL/min)	302 ± 94	1043 ± 115
CL <sub>renal</sub> <sup>3</sup> (mL/min)	213 ± 89	243 ± 33

1. NC = No calculada

2. Mediana (rango)

3. Promedio ± SD

4. Datos presentados como valores en situación de equilibrio.

#### **Absorción:**

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

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

#### **Distribución:**

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

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

#### **Biotransformación/Eliminación:**

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

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Aproximadamente del 70 al 80% de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera como fármaco sin cambios en la orina. El tenofovir se elimina mediante una

combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Tras la administración de una única dosis oral de tenofovir disoproxil fumarato, la semivida de eliminación terminal del tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

#### **Poblaciones especiales:**

##### ***-Población pediátrica y geriátrica***

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

##### ***-Pacientes con deterioro hepático***

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

##### ***-Pacientes con deterioro renal***

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

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

##### ***-Raza***

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

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

##### ***-Sexo***

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

#### **POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis de APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR es un comprimido (que contiene 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato), una vez al día, por vía oral, con o sin alimentos.

##### **Ajuste de la dosis para la insuficiencia renal**

##### **Tratamiento de la infección por VIH-1**

Se produjeron exposiciones al fármaco significativamente mayores cuando se administró emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato a pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. En consecuencia, se debería ajustar el intervalo de la dosis de APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR en los pacientes adultos infectados por VIH-1 con valores de referencia de eliminación de creatinina de 30-49 mL/min usando las recomendaciones de la Tabla 1. Las recomendaciones relacionadas con el intervalo de la dosis se basan en la representación de los datos farmacocinéticos de una dosis única en pacientes no infectados por VIH con grados variables de insuficiencia renal, que incluyen la insuficiencia renal terminal, la cual requiere hemodiálisis. La seguridad y eficacia de estas recomendaciones sobre el ajuste del intervalo de la dosis no han sido clínicamente evaluadas en la insuficiencia renal moderada a grave. En consecuencia, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser controladas de cerca en estos pacientes. Se deben realizar controles de rutina respecto de la eliminación de creatinina y del fósforo sérico en pacientes con insuficiencia renal leve (eliminación de creatinina: 50 a 80 mL/min.)

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

	Eliminación de creatinina (mL/min) <sup>1</sup>		
	≥50	30-49	<30 (incluye pacientes que requieren hemodiálisis)
Intervalo de la dosis recomendado	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se debe administrar APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR

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

#### **Dosis omitidas**

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

**El paciente no debe tomar más de 1 dosis de APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR en un día, y no debe tomar 2 dosis de APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR al mismo tiempo para compensar la dosis omitida.**

#### **MODO DE ADMINISTRACION**

Vía oral.

APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR se puede administrar con o sin alimentos.

#### **CONTRAINDICACIONES**

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

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

En los pacientes que vienen siendo tratados, el uso de este medicamento debería controlarse mediante análisis de laboratorio e historia clínica.

#### **Importante**

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos, que incluyen al tenofovir disoproxil fumarato solo o en combinación con otros antirretrovirales

APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR no está aprobado para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B crónica (VHB) y la seguridad y eficacia de la emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, no han sido establecidas en pacientes co-infectados con VHB y VIH. Se han informado también graves exacerbaciones agudas de la hepatitis B en pacientes co-infectados con VHB y VIH que han interrumpido la administración de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. Se debería controlar de cerca la función hepática mediante un seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes infectados con VHB y que dejaron de administrarse APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR. Si fuera apropiado, se puede garantizar el inicio del tratamiento anti-hepatitis B.

Se han informado casos de alteraciones renales, que incluyen casos de insuficiencia renal aguda y el síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave) con el uso de tenofovir disoproxil fumarato durante la práctica clínica.

#### **Carcinogénesis y mutagénesis**

**Emtricitabina:** En estudios a largo plazo de la carcinogénesis de emtricitabina, no se halló un incremento en la incidencia/frecuencia de tumores relacionados con el fármaco en ratones a dosis de hasta 750 mg/kg/día (26 veces la exposición sistémica humana a la dosis terapéutica de 200 mg/día) o en ratas a dosis de hasta 600 mg/kg/día (31 veces la exposición sistémica humana a la dosis terapéutica).

Emtricitabina no resultó ser genotóxico en la prueba de mutación bacteriana reversa (prueba de Ames), ni en la prueba de linfoma en ratones ni en los ensayos de micronúcleos en ratones.

Emtricitabina no afectó la fertilidad en ratones macho a una exposición aproximadamente 140 veces mayor, ni en ratones macho y hembra a una exposición aproximadamente 60 veces mayor (AUC) que en los seres humanos dada la dosis diaria recomendada de 200 mg. La fertilidad resultó normal en las crías de ratón expuestas diariamente desde antes de su nacimiento (*in utero*) hasta su madurez sexual, a exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 60 veces mayores que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de 200 mg.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Tenofovir disoproxil fumarato no exhibió ningún potencial carcinogénico en un estudio sobre la carcinogénesis oral a largo plazo llevado a cabo en ratas. Un estudio sobre la carcinogénesis oral a largo plazo llevado a cabo en ratones exhibió una baja incidencia/frecuencia de tumores duodenales, los que se consideran probablemente relacionados con altas concentraciones locales en el tubo digestivo, a la dosis elevada de 600 mg/kg/día. Asimismo, se observaron adenomas hepáticos con la administración de la dosis alta en ratones hembra. Se desconoce el mecanismo de la formación de tumores en ratones y la potencial importancia para los seres humanos.



Tenofovir disoproxil fumarato resultó ser mutagénico en el ensayo *in vitro* sobre el linfoma en ratones y fue negativo en la prueba de mutación bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). En un ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*, tenofovir disoproxil fumarato resultó ser negativo a dosis de hasta 2000 mg/kg cuando se lo administró oralmente a ratones macho.

No hubo efectos sobre la fertilidad, la capacidad de apareamiento o el desarrollo embrionario precoz cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato, a una dosis de 600 mg/kg/día, a ratas macho durante 28 días antes del apareamiento, y a ratas hembra durante 15 días, antes del apareamiento hasta el día siete de la gestación. Sin embargo, hubo una alteración en el ciclo estral en las ratas hembra. Una dosis de 600 mg/kg/día es equivalente a 19 veces la dosis en seres humanos, según las comparaciones del área de la superficie corporal.

### **Infección por virus de la hepatitis B**

Se recomienda que todos los pacientes sean sometidos a pruebas para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar la administración de APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR. APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR no está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por VHB y no se han establecido la seguridad y la eficacia de los comprimidos de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato en pacientes infectados con el VHB. Se han informado graves exacerbaciones agudas de la hepatitis B en pacientes que están co-infectados con VHB y VIH, luego de la interrupción del tratamiento con los comprimidos de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato. En algunos pacientes infectados con VHB y tratados con emtricitabina, las exacerbaciones de la hepatitis B se asociaron con la descompensación y la insuficiencia hepática. Se debería controlar de cerca la función hepática con seguimientos clínicos y de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes infectados con VHB y que interrumpieron el tratamiento con los comprimidos de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato. Si correspondiere, se puede garantizar el inicio del tratamiento anti-hepatitis. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, la exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento puede llevar a la descompensación hepática. En consecuencia, en estos pacientes, no se recomienda la interrupción del tratamiento sin iniciar un tratamiento alternativo anti-hepatitis B.

### **Pancreatitis**

Se observaron casos de pancreatitis durante el tratamiento combinado con regímenes que incluían tenofovir disoproxil fumarato. Se deben administrar con precaución análogos de nucleósidos, que incluyen a APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR, en pacientes con antecedentes de pancreatitis o factores de riesgo relacionados con el desarrollo de pancreatitis. Se debe suspender el tratamiento en aquellos pacientes de los que se sospecha que padecen pancreatitis.

### **Inmunología**

#### **Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunitaria**

Se han informado casos del Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunitaria en pacientes infectados por VIH-1 y tratados con una combinación antirretroviral que incluye los compuestos de APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR. Durante la fase inicial del tratamiento con combinación de antirretrovirales, los pacientes que responden al tratamiento antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones inactivas o residuales oportunistas (como las infecciones por *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) y la tuberculosis), para la que puede ser necesaria una evaluación y un tratamiento posterior.

Los trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) también han sido informados en la fase inicial de la reconstitución inmunitaria; sin

embargo, es el tiempo de inicio informado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

### **Aparato locomotor**

#### **Efectos óseos**

##### ***Densidad mineral ósea:***

En un ensayo clínico llevado a cabo durante 144 semanas en adultos infectados por VIH-1 que no habían recibido tratamiento, se observaron disminuciones en la densidad mineral ósea (BMD, por su sigla en idioma inglés) de referencia en la columna lumbar y en la cadera en ambas ramas del estudio: con la administración de tenofovir disoproxil fumarato y con la administración de estavudina; asimismo, se observaron disminuciones significativamente mayores en la medición de la columna lumbar en el grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato, en relación con el grupo que recibió estavudina. Se informaron también fracturas clínicamente relevantes en ambos grupos de tratamiento. Se observaron además aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina específica del tejido óseo sérica, osteocalcina sérica, telopéptido C sérico y telopéptido N urinario), lo que sugiere un aumento en el recambio óseo. Con excepción de la fosfatasa alcalina específica del tejido óseo, estos cambios dieron como resultado valores que se mantuvieron dentro del rango que se considera normal. Se desconocen los efectos de los cambios asociados al tenofovir disoproxil fumarato en la BMD y los marcadores bioquímicos en la salud de los huesos a largo plazo y en el riesgo de fracturas en el futuro.

Se debería considerar una evaluación de la BMD en pacientes con antecedentes de fracturas óseas patológicas o que están en riesgo de padecer osteopenia u osteoporosis. Aunque el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D no ha sido estudiado, dicha suplementación puede ser beneficiosa. Si se sospechan anormalidades óseas, se debería realizar la consulta pertinente.

##### ***Defectos de mineralización:***

Se han informado casos de osteomalacia hipofosfatémica asociados con la tubulopatía renal proximal, manifestados mediante dolor de huesos o en las extremidades, y que pueden contribuir a que se produzcan fracturas. Dichos casos se asociaron al uso de tenofovir disoproxil fumarato. Asimismo, se han informado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundaria a la tubulopatía renal proximal en los pacientes que tiene riesgo de enfermedad renal y que presentan síntomas musculares u óseos persistentes o un empeoramiento de los mismos mientras reciben tratamiento con fármacos que contienen tenofovir disoproxil fumarato. En estos pacientes, se debe controlar la fosfatasa en suero.

### **Embarazo**

Se ha evaluado emtricitabina y tenofovir en una cantidad limitada de mujeres embarazadas y durante el período posterior al parto. Los datos disponibles de seres humanos y animales sugieren que emtricitabina y tenofovir no aumenta el riesgo de anomalías congénitas importantes, en general, comparado con los porcentajes de referencia. No hay, sin embargo, estudios comparativos adecuados que se hayan llevado a cabo en mujeres embarazadas. Como los estudios sobre reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, se debe usar este medicamento en mujeres embarazadas únicamente si los potenciales beneficios son mayores que los potenciales riesgos para el feto.

Se han recibido informes prospectivos de 1984 y 2608 exposiciones a regímenes que contenían emtricitabina y tenofovir, respectivamente, en el primer trimestre; y 949 y 1258 exposiciones,

respectivamente, en el segundo y tercer trimestre, respectivamente. Se produjeron anomalías congénitas en 47 de 1984 (2,4%) de los nacimientos vivos en el caso de los regímenes que contenían emtricitabina y 60 de 2608 (2,3%) de los nacimientos vivos en el caso de los regímenes que contenían tenofovir (exposición en el primer trimestre); y 20 de 949 (2,1%) de nacimientos vivos en el caso de los regímenes que contenían emtricitabina y 26 de 1258 (2,1%) de nacimientos vivos en el caso de los regímenes que contenían tenofovir (exposición en el segundo/tercer trimestre). Entre las mujeres embarazadas en la población de referencia en Estados Unidos, la tasa de referencia de anomalías congénitas es del 2,7%. No se estableció asociación alguna entre emtricitabina o tenofovir y las anomalías congénitas en general observadas

**Emtricitabina:** La incidencia/frecuencia de variaciones y malformaciones fetales no aumentó en los estudios sobre toxicidad llevados a cabo con emtricitabina en embriones/fetos de ratones a exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces mayores y en conejos, a exposiciones alrededor de 120 veces mayores que en humanos, a la dosis diaria recomendada.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Los estudios sobre la reproducción se llevaron a cabo en ratas y conejos a dosis de hasta 14 y 19 veces la dosis humana, en base a comparaciones del área de la superficie corporal, y no revelaron evidencia alguna de trastornos de la fertilidad o daño al feto a causa del tenofovir. Se observó una reducción en el peso corporal de las crías, así como en la supervivencia y en el retraso de la maduración sexual en un estudio sobre la toxicidad peri y postnatal llevado a cabo en ratas, a las dosis maternas tóxicas de 450 y 600 mg/kg (aproximadamente 14 y 19 veces la dosis humana, en base a comparaciones del área de la superficie corporal).

### Lactancia

Debe interrumpirse la lactancia por parte de las madres infectadas con VIH durante el tratamiento con este medicamento, para evitar de esta manera el riesgo de transmisión postnatal de VIH al lactante.

En los seres humanos, las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas por VIH-1 muestran que tenofovir se secreta en la leche humana a niveles bajos (concentraciones neonatales estimadas de 128 a 266 veces más bajas que tenofovir  $IC_{50}$ ). Se desconocen los riesgos asociados al tenofovir, incluyendo los riesgos de desarrollar resistencia vírica al tenofovir, en lactantes amamantados por madres que reciben tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato.

Las muestras de leche materna obtenidas de madres infectadas por VIH-1 demuestran que emtricitabina se secreta en la leche humana a concentraciones neonatales estimadas de 3 a 12 veces mayores que la emtricitabina  $IC_{50}$ , pero de 3 a 12 veces menos que la  $C_{mm}$  alcanzada por la administración oral de emtricitabina. Los lactantes amamantados cuyas madres están siendo tratadas con emtricitabina pueden tener riesgo de desarrollar resistencia vírica a la emtricitabina. Se desconocen otros riesgos asociados con la emtricitabina en lactantes amamantados por madres tratadas con emtricitabina.

Debido al riesgo de potencial transmisión del VIH y al posible riesgo de padecer reacciones adversas graves en lactantes amamantados, **se debe aconsejar a las madres que NO deben amamantar si están recibiendo emtricitabina y tenofovir.**

### Fertilidad

**Emtricitabina:** En estudios a largo plazo de la carcinogenia de la emtricitabina, no se halló un incremento en la incidencia/frecuencia de tumores relacionados con el fármaco en ratones a dosis de hasta 750 mg/kg/día (26 veces la exposición sistémica humana a la dosis terapéutica de 200 mg/día) o en ratas a dosis de hasta 600 mg/kg/día (31 veces la exposición sistémica humana a la dosis terapéutica).

Emtricitabina no resultó ser genotóxico en la prueba de mutación bacteriana reversa (prueba de Ames), ni en la prueba de linfoma en ratones ni en los ensayos de micronúcleos en ratones.

Emtricitabina no afectó la fertilidad en ratones macho a una exposición aproximadamente 140 veces mayor, ni en ratones macho y hembra a una exposición aproximadamente 60 veces mayor (AUC) que en los seres humanos dada la dosis diaria recomendada de 200 mg. La fertilidad resultó normal en las crías de ratón expuestas diariamente desde antes de su nacimiento (*in útero*) hasta su madurez sexual, a exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 60 veces mayores que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de 200 mg.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Tenofovir disoproxil fumarato no exhibió ningún potencial carcinogénico en un estudio sobre la carcinogenia oral a largo plazo llevado a cabo en ratas. Un estudio sobre la carcinogenia oral a largo plazo llevado a cabo en ratones exhibió una baja incidencia/frecuencia de tumores duodenales, los que se consideran probablemente relacionados con altas concentraciones locales en el tubo digestivo, a la dosis elevada de 600 mg/kg/día. Asimismo, se observaron adenomas hepáticos con la administración de la dosis alta en ratones hembra. Se desconoce el mecanismo de la formación de tumores en ratones y la potencial importancia para los seres humanos.

Tenofovir disoproxil fumarato resultó ser mutagénico en el ensayo *in vitro* sobre el linfoma en ratones y fue negativo en la prueba de mutación bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). En un ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*, tenofovir disoproxil fumarato resultó ser negativo a dosis de hasta 2000 mg/kg cuando se lo administró oralmente a ratones macho.

No hubo efectos sobre la fertilidad, la capacidad de apareamiento o el desarrollo embrionario precoz cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato, a una dosis de 600 mg/kg/día, a ratas macho durante 28 días antes del apareamiento, y a ratas hembra durante 15 días, antes del apareamiento hasta el día siete de la gestación. Sin embargo, hubo una alteración en el ciclo estral en las ratas hembra. Una dosis de 600 mg/kg/día es equivalente a 19 veces la dosis en seres humanos, según las comparaciones del área de la superficie corporal.

#### **Pacientes geriátricos (>65 años)**

Los estudios clínicos sobre emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato no incluyeron la cantidad suficiente de pacientes de 65 años y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los pacientes jóvenes.

#### **Pacientes pediátricos (<18 años)**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

#### **Población pediátrica**

Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato no es para uso en niños y adolescentes.

#### **Interacciones con pruebas de laboratorio:**

No se han establecido las interacciones de los comprimidos de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato con los análisis de laboratorio.

## **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Uso con Didanosina**

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la administración concomitante de didanosina y tenofovir disoproxil fumarato da como resultado un incremento del 40 al 60% en la  $C_{max}$  y en la AUC de la didanosina. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Los incrementos en las concentraciones de didanosina de esta magnitud podrían potenciar reacciones adversas asociadas con la didanosina, las cuales incluyen: pancreatitis, acidosis láctica y neuropatía. Además, se ha observado una supresión en los recuentos de CD4 en pacientes que recibieron tenofovir disoproxil fumarato junto con didanosina, a una dosis diaria de 400 mg.

Se debe tener cuidado al administrar concomitantemente una dosis reducida de didanosina, tenofovir y un INNRT (inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa) en pacientes sin tratamiento previo con alta carga viral en los valores de referencia ya que dicho uso ha sido asociado con informes de una alta tasa de ineficiencia vírica y emergencia de resistencia en una etapa temprana. Todos los pacientes que reciban tenofovir disoproxil fumarato y didanosina concomitantemente deben ser controlados de cerca para detectar reacciones adversas vinculadas con la didanosina y para conocer la respuesta clínica.

### **Uso con ciertos regímenes de tratamiento de la HCV (virus de la hepatitis C)**

La exposición a tenofovir aumenta cuando se co-administra ledipasvir/sofosbuvir. Los pacientes que reciben este medicamento concomitantemente con ledipasvir/sofosbuvir, particularmente aquellos que tienen mayor riesgo de disfunción renal, deben ser monitorizados para controlar las reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxil fumarato.

### **Uso con Inhibidores de la proteasa del VIH-1:**

Se ha demostrado que atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir aumentan las concentraciones de tenofovir. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las concentraciones más elevadas de tenofovir podrían potenciar las reacciones adversas asociadas con el tenofovir, las cuales incluyen los trastornos renales. Los pacientes que reciben atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir y emtricitabina/tenofovir deben ser controlados de cerca para detectar reacciones adversas vinculadas con este medicamento.

El tenofovir reduce las concentraciones de atazanavir. Aunque los datos sobre la seguridad y la eficacia son limitados, se recomienda no administrar concomitantemente atazanavir, sin ritonavir, con emtricitabina y tenofovir.

En combinación con APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR, el régimen recomendado es: atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg (todos en una única dosis diaria, con la comida).

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

Emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se han observado interacciones medicamentosas entre fármacos debido a la competencia por la eliminación renal. Como emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por los riñones, la administración concomitante de APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR con fármacos que reducen la función renal o que compiten por la secreción tubular activa pueden aumentar las concentraciones en suero de emtricitabina, tenofovir y/u otros fármacos eliminados por vía renal.

Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a: cidofovir, aciclovir, valacyclovir, ganciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos y AINE múltiples o en dosis altas.

APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR no debe administrarse con adefovir dipivoxil.

**Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR:**

No se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la emtricitabina y famciclovir, indinavir, zidovudina, estavudina y tenofovir disoproxil fumarato.

De manera similar, no se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre tenofovir disoproxil fumarato y abacavir, efavirenz, emtricitabina, entecavir, indinavir, lamivudina, metadona, nelfinavir, anticonceptivos orales, ribavirina, saquinavir/ritonavir, sofosbuvir y tacrolimus en estudios llevados a cabo en voluntarios sanos.

**REACCIONES ADVERSAS**

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

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

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

Somnolencia	3%	2%
Dolor de cabeza	5%	4%
Vértigo	8%	7%
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	4%	7%
Insomnio	4%	5%
Sueños anormales	4%	3%
Trastornos cutáneo y del tejido subcutáneo		
Exantema	5%	4%

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

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

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

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

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

\*S.D.: Desviación estándar

<sup>1</sup>P=0,03 para la comparación entre grupos

<sup>2</sup>P<0,001 para la comparación entre grupos

Además de los eventos descritos precedentemente para el ensayo, otras reacciones adversas que tuvieron lugar en al menos el 3-5% de los pacientes que recibieron emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato con otros agentes antirretrovirales en estudios clínicos incluyen: anorexia,

ansiedad, artralgia, astenia, aumento de la tos, trastornos de depresión, dispepsia, fiebre, flatulencia, mialgia, dolor, dolor abdominal, dolor de espalda, dolor de pecho, parestesia, neuropatía periférica (que incluye neuritis periférica y neuropatía), neumonía, rinitis y eventos relacionados con el exantema (que incluyen: exantema, prurito, exantema maculopapuloso, urticaria, exantema vesiculobuloso, exantema pustular y reacción alérgica, sudoración y pérdida de peso.

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

**Anomalías de laboratorio:**

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

**Anomalías de laboratorio de Grado 3/4 informadas en  $\geq 1\%$  en cualquier grupo de tratamiento del ensayo (0-48 semanas)**

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



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

En el ensayo realizado, llevado a cabo a lo largo de 144 semanas, se observaron disminuciones en la densidad mineral ósea (BMD), respecto de los valores de referencia, en la columna lumbar y en la cadera, en ambos grupos de estudio. A la semana 144, se observó una reducción del porcentaje promedio significativamente mayor respecto de los valores de referencia en la BMD, en la columna lumbar, en los pacientes del grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato, en comparación con los pacientes que recibieron estavudina. En ambos grupos, la mayor reducción en la BMD ocurrió en las primeras 24-48 semanas del estudio y esta reducción se mantuvo hasta la semana 144. El 28% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato versus el 21% de los pacientes tratados con estavudina perdieron al menos un 5% de la BMD en la columna o un 7% de la BMD en la cadera. Se informaron fracturas clínicamente relevantes (excluyendo los dedos de las manos y de los pies) en 4 pacientes del grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato y en 6 pacientes del grupo que recibió estavudina. Además, se observaron aumentos significativos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina específica del tejido óseo sérica, osteocalcina sérica, telopéptido C sérico y telopéptido N urinario) en el grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato, en relación con el grupo que recibió estavudina, lo que sugiere un aumento en el recambio óseo. Los niveles séricos de la hormona paratiroidea y los niveles de vitamina D 1,25 también resultaron más elevados en el grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato. Se desconocen los efectos de los cambios asociados con el tenofovir disoproxil fumarato en la BMD y en los marcadores bioquímicos sobre la salud ósea a largo plazo y sobre el riesgo de fracturas futuras.

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

#### Reacciones adversas post-comercialización

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

*Trastornos sanguíneos y en el sistema linfático:*  
*Trastornos gastrointestinales:*

Trombocitopenia  
 Pancreatitis

*Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:* Fiebre  
*Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* Acidosis láctica

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

<i>Trastornos en el sistema inmunitario:</i>	Reacción alérgica (incluyendo angioedema)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i> hipofosfatemia	Acidosis láctica, hipopotasemia,
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:</i>	Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales:</i> dolor abdominal	Pancreatitis, aumento de la amilasa,
<i>Trastornos sanguíneos y en el sistema linfático:</i>	Trombocitopenia
<i>Trastornos hepato biliares:</i> de las enzimas hepáticas (más comúnmente: AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa), GGT (gama glutamil transpeptidasa))	Esteatosis hepática, hepatitis, aumento
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	Exantema
<i>Trastornos del aparato locomotor y del tejido conectivo:</i> (manifestada mediante dolor de huesos y que, infrecuentemente, contribuye a que se produzcan fracturas), debilidad muscular, miopatía	Rabdomiólisis, osteomalacia
<i>Trastornos renales y urinarios:</i> renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal tubular, nefritis intersticial (que incluye casos agudos), diabetes nefrótica insípida, insuficiencia renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria.	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia
<i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:</i>	Astenia

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

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

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

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

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

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

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

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

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

**MODO DE CONSERVACIÓN:**

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

**PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo 30 comprimidos.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

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

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

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

Tel. (54-11)4001-2061

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Dt

Certificado N°

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Fecha de revisión del último prospecto .....

APOTEX SA  
CUIT 30708136952  
Directorio



**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO para presentación en Blister**

**APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR  
EMTRICITABINA 200 mg  
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg  
Comprimidos**

Certificado N°

**APOTEX S.A.**

Lote:

Vencimiento:

  
anmat  
APOTEX SA  
CUIT 30708136952  
Directorio

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO para frasco**

**APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR  
EMTRICITABINA 200 mg  
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg  
Comprimidos**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Industria Canadiense**

Contenido: 30 comprimidos

**Formula:**

Emtricitabina 200 mg

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

Excipientes: c.s.

**Posología:**

Ver prospecto adjunto.

**Modo de Conservación:**

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

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

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

Tel. (54-11)4001-2061

**Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo social

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
APOTEX SA  
CUIT 30708136952  
Directorio

  
anmat

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO**

**APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR  
EMTRICITABINA 200 mg  
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg  
Comprimidos**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Industria Canadiense**

Contenido: 30 comprimidos

**Formula:**

Emtricitabina 200 mg

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

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

**Posología:**

Ver prospecto adjunto.

**Modo de Conservación:**

Consérvese a temperatura entre 15° y 30° C. Protéjase de la humedad.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

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

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

Tel. (54-11)4001-2061

**Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo social

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:



anmat  
APOTEX SA  
CUIT 30708136952  
Directorio



anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

27 de marzo de 2019

**DISPOSICIÓN N° 2708**

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

**CERTIFICADO N° 58935**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000074-18-4**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg - COMPRIMIDO

655684



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelen  
CUIL 27319639956

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1





Buenos Aires, 25 DE MARZO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 2708

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

CERTIFICADO N° 58935

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: APOTEX SA

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7393

### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR

Nombre Genérico (IFA/s): EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

Concentración: 200 mg - 300 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

<b>Excipiente (s)</b>
LACTOSA ANHIDRA 40 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 29,3 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,7 mg NÚCLEO 1 CROSPROVIDONA 168 mg NÚCLEO 1 POLIETILENGLICOL 8000 2 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 4 mg CUBIERTA 1 ALCOHOL DE POLIVINILO EG-05PW USP 3 mg CUBIERTA 1 TALCO USP (MALLA 500) 9 mg CUBIERTA 1 INDIGOTINA LACA ALUMINICA 12 - 14% (AZUL #2) IH 2 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 - BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS POR FRASCO

10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CON FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS  
ESTUCHE CON 30 COMPRIMIDOS EN BLISTER

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 18 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AR03

Acción terapéutica: AGENTE ANTIRRETROVIRAL

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR/EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO comprimidos está indicado en el tratamiento de la infección causada por el VIH-1 en adultos, en combinación con otros agentes antirretrovirales (como los inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa o los inhibidores de la proteasa). Importante: Durante el uso de APO-EMTRICITABINA-TENOFOVIR para el tratamiento de la infección por el VIH-1 no se recomienda usar este medicamento como un componente de un régimen con tres nucleósidos. No debe administrarse o asociarse con: emtricitabina; Tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato; emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato; elvitegravir/cobicistato/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato; elvitegravir, cobicistato, emtricitabina, tenofovir alafenamida; emtricitabina y tenofovir alafenamida; productos que contengan lamivudina.

### 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
APOTEX INC	150 SIGNET DRIVE - TORONTO, ONTARIO		CANADÁ (CANADÁ)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
APOTEX INC	4100 WESTON ROAD	TORONTO, ONTARIO	CANADÁ (CANADÁ)
APOTEX INC.	50 STEINWAY BOULEVARD	ETOBICOKE, ONTARIO	CANADÁ (CANADÁ)

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
APOTEX INC	50 STEINWAY BOULEVARD	ETOBICOKE, ONTARIO	CANADÁ (CANADÁ)
APOTEX INC.	4100 WESTON ROAD	TORONTO, ONTARIO	CANADÁ (CANADÁ)

**d) Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
APOTEX S.A.	1664/17 LEGAJO 7393	CAAGUAZÚ Nº 7235	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: CANADÁ (CANADÁ)

País de origen: CANADÁ (CANADÁ)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ)

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

Expediente Nº: 1-0047-2001-000074-18-4



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA