



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

21231

BUENOS AIRES, 05 MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000103-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. representante de GILEAD SCIENCES INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TRUVADA / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO - EMTRICITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300mg - 200mg, aprobada por Certificado N° 52.903.

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

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

Que a fojas 371 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de

Medicamentos.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

2123

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRUVADA / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO – EMTRICITABINA, aprobada por Certificado N° 52.903 y Disposición N° 2031/06, propiedad de la firma GADOR S.A. representante de GILEAD SCIENCES INC., cuyos textos constan de fojas 272 a 304, 305 a 337 y 338 a 370.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2031/06 los prospectos autorizados por las fojas 272 a 304, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.903 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

2123

ARTICULO 4°.- Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifiqúese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000103-10-9

DISPOSICION N°

js

2123

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.7.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 2123 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.903 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A. representante de GILEAD SCIENCES INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRUVADA / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO - EMTRICITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300mg - 200mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2031/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000159-06-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 1392/09	Prospectos de fs. 272 a 304, 305 a 337 y 338 a 370, corresponde desglosar de fs. 272 a 304.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GADOR S.A. representante de GILEAD SCIENCES INC., Titular del Certificado de Autorización N° 52.903 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....de 2010

05 MAY 2010

Expediente N° 1-0047.0000-000103-10-9

DISPOSICIÓN N°

js

21231

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



**TRUVADA**

EMTRICITABINA 200 mg  
TENOFОВIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Venta bajo receta archivada  
Industria canadiense

Comprimidos recubiertos

**ADVERTENCIAS: ACIDOSIS LÁCTICA, HEPATOMEGALIA GRAVE CON ESTEATOSIS y EXACERBACIÓN AGUDA DE LA HEPATITIS B DESPUÉS DEL TRATAMIENTO.**

Se han notificado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales, con el uso de nucleosídicos, incluido VIREAD®, un componente de TRUVADA®, asociados a otros antirretrovirales [véase Advertencias y precauciones (5.1)].

TRUVADA® no está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), y no se han establecido su eficacia ni su inocuidad en los pacientes infectados concomitantemente por el VHB y por el VIH-1. Se han notificado casos de exacerbación aguda y grave de la hepatitis B en los pacientes infectados concomitantemente por el VHB y el VIH-1 que han suspendido la administración de TRUVADA®. Se debe controlar rigurosamente la función hepática con seguimiento clínico y de laboratorio durante por lo menos varios meses en los pacientes que estén infectados concomitantemente por el VIH-1 y el VHB, y que suspendan el tratamiento con TRUVADA®. Se podrá justificar el inicio del tratamiento contra la hepatitis B si fuese conveniente [véase Advertencias y precauciones (5.2)].

Cada comprimido recubierto contiene:

Emtricitabina	200 mg
Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil)	300 mg
Excipientes:	
Croscarmelosa sódica	60 mg
Lactosa monohidrato	80 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Celulosa microcristalina	300 mg
Almidón pregelatinizado	50 mg
Opadry II Azul Y-30-10701	40 mg

**1 INDICACIONES Y USO**

TRUVADA®, una asociación de EMTRIVA® (emtricitabina) y VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato), está indicado en asociación con otros antirretrovirales (tales como inhibidores de la retrotranscriptasa no nucleosídicos o inhibidores de la proteasa) para el tratamiento de la infección causada por el VIH-1 en los adultos.

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S. A.  
OLGA NOEMÍ GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 9957

Los siguientes aspectos deberán tenerse en cuenta al iniciar el tratamiento con TRUVADA® para el tratamiento de la infección por VIH-1:



- No se recomienda el uso de TRUVADA® como parte de una pauta triple de nucleosídicos.
- TRUVADA® no se debe administrar concomitantemente con ATRIPLA™ (una asociación de dosis fija de emtricitabina, tenofovir y efavirenz), EMTRIVA® (emtricitabina), VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) ni con productos que contengan lamivudina [véase Advertencias y precauciones (5.4)].
- En los pacientes que hayan recibido anteriormente tratamiento con antirretrovirales, el uso de TRUVADA® debe basarse en los análisis de laboratorio y en los tratamientos anteriores [véase Farmacología clínica (11.3)].

## 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Dosis recomendada

La dosis de TRUVADA® es de un comprimido (que contiene 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato) una vez por día, administrado por vía oral con o sin alimentos.

### 2.2 Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

Se observó un aumento significativo de las exposiciones al fármaco cuando se administró EMTRIVA® (emtricitabina) o VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) a pacientes con disfunción renal de moderada a grave [véase el prospecto de EMTRIVA® (emtricitabina) o VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato)]. Por lo tanto, se debe ajustar el intervalo de dosificación de TRUVADA® en los pacientes con un valor inicial de depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min, siguiendo las recomendaciones del cuadro 1. Estas recomendaciones de ajuste del intervalo de dosificación se basan en modelos de datos farmacocinéticos de dosis única en personas no infectadas por el VIH. No se han evaluado clínicamente la inocuidad ni la eficacia de estas recomendaciones de ajuste del intervalo de dosificación en los pacientes con disfunción renal moderada; por lo tanto, se debe controlar estrictamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal en estos pacientes [véase Advertencias y precauciones (5.3)].

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 50 a 80 ml/min). Debe realizarse una vigilancia sistemática de la depuración de creatinina calculada y del fósforo sérico en todos los pacientes con disfunción renal leve [véase Advertencias y precauciones (5.3)].

**Cuadro 1. Ajuste de la dosificación en los pacientes con alteración en la depuración de creatinina.**

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

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

## 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

TRUVADA® se comercializa en comprimidos. Cada comprimido contiene 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (que equivale a 245 mg de

*[Firma]*  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

*[Firma]*  
OLGA NENI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAF. N° 9657

4123



disoproxilo de tenofovir). Los comprimidos son de color azul, con forma de cápsula y tienen la palabra "GILEAD" grabada en bajorrelieve de un lado y "701" del otro lado.

#### 4 CONTRAINDICACIONES

TRUVADA® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad previamente comprobada a cualquiera de los componentes del producto.

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### 5.1 Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Se ha informado de la aparición de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso de casos mortales, con el uso de nucleosídicos, incluido VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato), un componente de TRUVADA®, en asociación con otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se registraron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a los nucleosídicos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución cuando se administran nucleosídicos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos para enfermedades hepáticas. Sin embargo, también se han notificado casos en pacientes que no tenían factores de riesgo conocidos. El tratamiento con TRUVADA® se debe suspender en cualquier paciente que presente resultados clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (lo cual puede incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

##### 5.2 Pacientes con infección concomitante por el VIH-1 y el VHB

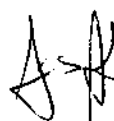
Se recomienda que a todos los pacientes con infección por el VIH-1 se les realice la prueba para detectar la presencia del virus crónico de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. TRUVADA® no está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el VHB y no se han establecido ni la inocuidad ni la eficacia de TRUVADA® en los pacientes infectados concomitantemente por el VHB y el VIH-1. Se han notificado casos de exacerbación aguda grave de la hepatitis B en los pacientes con infección concomitante por el VHB y el VIH-1 que han interrumpido la administración de TRUVADA®. En algunos pacientes infectados por el VHB y tratados con EMTRIVA® (emtricitabina), las exacerbaciones de la hepatitis B se asociaron con descompensación hepática e insuficiencia hepática. Se debe controlar rigurosamente a los pacientes que padecen una infección concomitante por el VIH-1 y el VHB con seguimiento clínico y de laboratorio durante por lo menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con TRUVADA®. Si fuese conveniente, puede estar justificado el inicio del tratamiento contra la hepatitis B. En los pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda la suspensión del tratamiento de la hepatitis B, porque la exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento puede causar una descompensación hepática.

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

La emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones. Se han notificado casos de trastornos renales, entre ellos casos de insuficiencia renal aguda y del síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso de VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) [véase Reacciones adversas (6.2)].

Se recomienda calcular la depuración de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y, según se requiera clínicamente durante el tratamiento con

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIÁCAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

 OLGA/NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957



TRUVADA®. Debe realizarse la vigilancia sistemática de la depuración de creatinina calculada y del fósforo sérico en todos los pacientes con riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que han sufrido anteriormente alteraciones renales mientras recibían HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir).



Se recomienda el ajuste del intervalo de dosificación de TRUVADA® y el control estricto de la función renal en todos los pacientes con una depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min [véase Posología y administración (2.2)]. No se dispone de información sobre la inocuidad ni sobre la eficacia en los pacientes con disfunción renal que hayan recibido TRUVADA® siguiendo estas pautas de dosificación, por lo que el posible beneficio del tratamiento con TRUVADA® debe evaluarse en relación con el posible riesgo de toxicidad renal. No se debe administrar TRUVADA® a pacientes con una depuración de creatinina < 30 ml/min o a pacientes que necesiten hemodiálisis.

Se debe evitar el uso de TRUVADA® con el uso reciente o concomitante de un medicamento nefrotóxico.

#### 5.4 Administración concomitante con otros productos

TRUVADA® es una asociación de dosis fijas de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. TRUVADA® no debe administrarse concomitantemente con ATRIPLA™, EMTRIVA® (emtricitabina) o VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato). Debido a las semejanzas entre la emtricitabina y la lamivudina, no se debe administrar concomitantemente TRUVADA® con otros fármacos que contengan lamivudina, como Combivir™ (lamivudina y zidovudina), Epivir™ (lamivudina) o Epivir-VHB™ (lamivudina), Epzicom™ (sulfato abacavir y lamivudina) o Trizivir™ (sulfato de abacavir, lamivudina y zidovudina).

TRUVADA® no deberá ser administrado con HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir).

#### 5.5 Disminución de la densidad del mineral óseo

Se debe plantear la vigilancia de la densidad del mineral óseo (DMO) para los pacientes infectados por el VIH-1 que tienen antecedentes de fracturas óseas patológicas o con riesgo de osteopenia. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, dichos suplementos pueden ser beneficiosos para todos los pacientes. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas.

*Tenofovir disoproxil fumarato:* En un estudio de 144 semanas de duración, en pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales, se observaron disminuciones en la DMO en la columna lumbar y en la cadera, en ambos grupos de tratamiento del estudio. En la semana 144, hubo una disminución en el porcentaje medio significativamente superior respecto al valor inicial de la DMO de la columna lumbar en los pacientes tratados con VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) + lamivudina + efavirenz, en comparación con los pacientes tratados con estavudina + lamivudina + efavirenz. Los cambios en la DMO en la cadera fueron similares en los dos grupos de tratamiento. En ambos grupos, la mayor parte de la disminución de la DMO se produjo en las primeras 24 a 48 semanas del estudio y se mantuvo durante 144 semanas. El 28% de los pacientes tratados con VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) frente al 21% de los pacientes del grupo de comparación experimentaron una disminución de al menos el 5% de la DMO en la columna o del 7% de la DMO en la cadera. Se notificaron fracturas clínicamente relevantes (sin incluir los dedos de los pies y las manos) en cuatro pacientes del grupo tratado con VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) y en seis pacientes del grupo de comparación. El tenofovir disoproxil fumarato se asoció con aumentos significativos en los

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAY Nº 935

212  
FOLIO 276  
CASA DE ENTRADAS

marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina sérica específica del tejido óseo, osteocalcina sérica, telopéptido C sérico y telopéptido N urinario) que sugiere un mayor recambio óseo. Las concentraciones de hormona paratiroidea en el suero y de 1,25-vitamina D también fueron más altas en los pacientes tratados con VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato). Se desconocen los efectos de los cambios asociados a VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) en la DMO y de los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y en el riesgo futuro de fracturas. Para obtener información adicional, consulte la ficha técnica de VIREAD®(tenofovir disoproxil fumarato).

Se han notificado casos de osteomalacia (asociada a tubulopatía renal proximal y que puede contribuir a las fracturas) en relación con el uso de VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) [véase *Reacciones adversas* (6.2)].

### 5.6 Redistribución de las grasas

Se ha observado la redistribución o acumulación de la grasa corporal, incluso obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, aumento de tamaño de las mamas y "aspecto cushingoide" en los pacientes que recibieron tratamiento antirretrovírico. Se desconocen actualmente el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos fenómenos. No se ha establecido una relación causal.

### 5.7 Síndrome de reconstitución inmunológica

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

### 5.8 Fracaso virológico temprano

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

## 6 REACCIONES ADVERSAS

En otros apartados de la ficha técnica se tratan las siguientes reacciones adversas:

- Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis [véase *Advertencia de la caja, Advertencias y precauciones* (5.1)].
- Exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis B [véase *Advertencia de la caja, Advertencias y precauciones* (5.2)].

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9057

- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal [véase Advertencias y precauciones (5.3)].
- Disminución de la densidad de mineral óseo [véase Advertencias y precauciones (5.5)].
- Síndrome de reconstitución inmunológica [véase Advertencias y precauciones (5.7)].



### 6.1 Reacciones adversas de la experiencia en ensayos clínicos

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

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

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

*Estudio 934. Reacciones adversas aparecidas con el tratamiento:* En el estudio 934, se administró a 511 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) + EMTRIVA® (emtricitabina) asociado a efavirenz (N = 257), o bien zidovudina y lamivudina asociados a efavirenz (N = 254). Por lo general, las reacciones adversas observadas en este estudio fueron coherentes con las observadas en otros estudios en pacientes con o sin tratamiento previo, tratados con VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) o EMTRIVA® (emtricitabina) (cuadro 2).

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAP  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

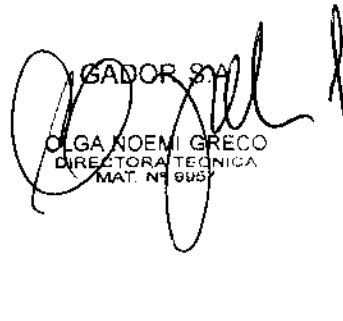
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECCO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 9027

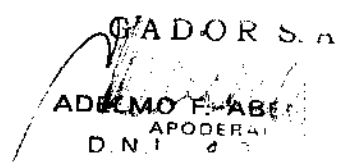
**Cuadro 2. Algunas reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento<sup>a</sup> (2° a 3° grados), notificadas en  $\geq 5\%$  de cualquier grupo de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas).**

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

- a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los acontecimientos adversos que aparecen con el tratamiento, con independencia de la relación con el fármaco del estudio.
- b. De la 96ª a la 144ª semanas del estudio, los pacientes recibieron TRUVADA® con efavirenz en lugar de VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) + EMTRIVA® (emtricitabina) con efavirenz.
- c. Las erupciones consisten en erupciones cutáneas, erupciones exfoliativas, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica y erupción vesicular.

**Anomalías de laboratorio:** Por lo general, las anomalías de laboratorio observadas en este estudio fueron coherentes con las observadas en otros estudios de VIREAD (tenofovir disoproxil fumarato) o EMTRIVA® (emtricitabina) (cuadro 3).

GADOR S.A.  
  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 695

GADOR S.A.  
  
 ADOLFO F. ABELLA  
 APODERADO  
 D.N.I. N° 695



**Cuadro 3. Anomalías de laboratorio significativas notificadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento del estudio 934 (a 144 semanas).**

2123  
A. N. M. A. I.  
FOLIO  
079  
DE ENTRADAS

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

a. De la 96<sup>a</sup> a la 144<sup>a</sup> semanas del estudio, los pacientes recibieron TRUVADA<sup>®</sup> con efavirenz en lugar de VIREAD<sup>®</sup> (tenofovir disoproxil fumarato) + EMTRIVA<sup>®</sup> (emtricitabina) con efavirenz.

Además de las reacciones que se describen más arriba en el Estudio 934, otras reacciones adversas que se presentaron en al menos el 5% de los pacientes tratados con EMTRIVA<sup>®</sup> (emtricitabina) o VIREAD<sup>®</sup> (tenofovir disoproxil fumarato) junto con otros antirretrovirales en estudios clínicos fueron ansiedad, artralgia, aumento de la tos, dispepsia, fiebre, mialgia, dolor, dolor abdominal, dolor lumbar, parestesia, neuropatía periférica (incluso neuritis periférica y neuropatía), neumonía y rinitis.

Además de las anomalías de laboratorio descritas más arriba en el Estudio 934, se produjeron aumentos de 3<sup>o</sup> ó 4<sup>o</sup> grado de la bilirrubina (> 2,5 x LSN), la amilasa pancreática (> 2,0 x LSN), la glucosa sérica (< 40 ó > 250 mg/dl) y la lipasa sérica (> 2,0 x LSN) hasta en el 3% de los pacientes tratados con EMTRIVA<sup>®</sup> (emtricitabina) o VIREAD<sup>®</sup> (tenofovir disoproxil fumarato) con otros antirretrovirales en ensayos clínicos.

## 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de VIREAD<sup>®</sup> (tenofovir disoproxil fumarato). No se han identificado otras reacciones adversas durante el uso de EMTRIVA<sup>®</sup> (emtricitabina) después de su aprobación. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización se

JADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9967

2 1 2 3  
notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.



*Trastornos del sistema inmunitario*

Reacción alérgica (incluso angioedema)

*Trastornos de la nutrición y el metabolismo*

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Disnea

*Trastornos digestivos*

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

*Trastornos hepatobiliares*

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

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo*

Erupción cutánea

*Trastornos del tejido musculoesqueléticos y conjuntivo*

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

*Trastornos renales y urinarios*

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

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

Astenia

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

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con TRUVADA® en comprimidos. Se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con emtricitabina y con tenofovir disoproxil fumarato, los componentes de TRUVADA®. En este apartado se explican las interacciones clínicamente relevantes observadas con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato [véase *Farmacología clínica* (11.2)].


### 7.1 Didanosina

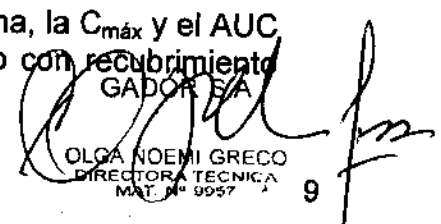
La administración concomitante de TRUVADA® y didanosina debe realizarse con precaución, y se debe controlar estrictamente a los pacientes que reciben esta asociación, a fin de detectar reacciones adversas asociadas a la didanosina. Se debe interrumpir la administración de didanosina en los pacientes que presenten reacciones adversas asociadas a este fármaco.

Cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato con didanosina, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de la didanosina administrada como formulación amortiguada o con recubrimiento

GADOR S.A.

GADOR S.A.

  
ADELMO F. ABENIÁCAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.686

  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

2123  
FOLIO 281  
ENTRADA

entérico aumentaron significativamente [véase Farmacología clínica (11.2)]. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las concentraciones más altas de didanosina podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a este fármaco, como pancreatitis y neuropatía. Se ha observado la supresión de los recuentos de linfocitos CD4<sup>+</sup> en los pacientes que recibieron Tenofovir DF con didanosina en dosis de 400 mg diarios.

En los adultos con un peso > 60 kg, se debe reducir la dosis de didanosina a 250 mg cuando se administra junto con TRUVADA®. No se dispone de información para recomendar un ajuste de la dosis de didanosina en los pacientes con un peso inferior a 60 kg. Cuando se administran al mismo tiempo, TRUVADA® y Videx EC™ (didanosina) se pueden tomar en ayunas o con una comida ligera (< 400 kcal, 20% de grasas). La administración concomitante de la formulación de comprimidos amortiguados de didanosina con TRUVADA® se debe realizar en ayunas.

## 7.2 Atazanavir

Se ha demostrado que el atazanavir aumenta las concentraciones de tenofovir [véase Farmacología clínica (11.2)]. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Se debe controlar a los pacientes que reciben atazanavir y TRUVADA® a fin de detectar reacciones adversas asociadas a TRUVADA®. Se debe suspender la administración de TRUVADA® en los pacientes que presentan reacciones adversas asociadas a TRUVADA®.

El tenofovir disminuye el AUC y la C<sub>min</sub> del atazanavir [véase Farmacología clínica (11.2)]. Cuando se administra concomitantemente con TRUVADA®, se recomienda administrar atazanavir en dosis de 300 mg con ritonavir en dosis de 100 mg. El atazanavir sin ritonavir no se debe administrar concomitantemente junto con TRUVADA®.

## 7.3 Lopinavir / Ritonavir

Se ha demostrado que la asociación de lopinavir y ritonavir aumenta las concentraciones de tenofovir [véase Farmacología clínica (11.2)]. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Se debe controlar a los pacientes que reciben la asociación de lopinavir y ritonavir con TRUVADA®, a fin de detectar reacciones adversas asociadas a TRUVADA®. Se debe suspender la administración de TRUVADA® en los pacientes que presentan reacciones adversas asociadas a TRUVADA®.

## 7.4 Fármacos que afectan a la función renal

La emtricitabina y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa [véase Farmacología clínica (11.2)]. No se observaron interacciones farmacológicas debido a la competencia por la excreción renal. Sin embargo, la administración de TRUVADA® concomitantemente con medicamentos que se eliminan por secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir o el fármaco coadministrado. Algunos ejemplos son, entre otros, aciclovir, dipivoxilo de adefovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir y valganciclovir. Los fármacos que disminuyen la función renal también pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina o tenofovir.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

Embarazo - Categoría B  
GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NDEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 0987

2123  
Emtricitabina: No aumentó la incidencia de variaciones y malformaciones tetales en estudios de toxicidad embriofetal realizados con emtricitabina en ratones con exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces superiores y en conejos con exposiciones aproximadamente 120 veces superiores a las exposiciones en los seres humanos con la dosis diaria recomendada.



Tenofovir disoproxil fumarato: Los estudios sobre reproducción se realizaron en ratas y conejos con dosis de hasta 14 y 19 veces la dosis en los seres humanos, según comparaciones del área de la superficie corporal, y no revelaron ninguna prueba de trastornos de la fertilidad o de daño al feto causados por el tenofovir.

Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en los seres humanos, TRUVADA® sólo debe administrarse durante el embarazo si es estrictamente necesario.

Registro de Embarazo con Antirretrovirales: Se instiga a los médicos a que registren en el siguiente sitio de Internet a las pacientes que se queden embarazadas: [www.kendle.com/registries/](http://www.kendle.com/registries/).

## 8.2 Madres en período de lactancia

Lactancia: Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (de EE.UU.) recomiendan a las madres infectadas por el VIH-1 que no den leche materna a sus hijos a fin de evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH-1. Los estudios en ratas demostraron que el tenofovir se secreta en la leche.

Se desconoce si el tenofovir se excreta en la leche materna de los seres humanos. Se desconoce si la emtricitabina se excreta por la leche de los seres humanos. Debido a la posibilidad tanto de transmisión del VIH-1 como de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe indicar a las madres que no amamenten a los bebés si están recibiendo TRUVADA®.

## 8.3 Uso pediátrico

No se recomienda la administración de TRUVADA® a los pacientes menores de 18 años, ya que es un comprimido de asociación de dosis fijas que contiene un componente, VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato), cuya inocuidad y eficacia aún no se han establecido en este grupo de edad.

## 8.4 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de EMTRIVA® (emtricitabina) o VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) no incluyeron el número suficiente de pacientes de 65 años o más como para determinar si responden de forma diferente que los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes ancianos debe ser cautelosa y se debe tener en cuenta la mayor frecuencia de disminución de la función cardíaca, renal o hepática, y las enfermedades concomitantes u otros tratamientos con fármacos.

## 8.5 Pacientes con disfunción renal

Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de TRUVADA® en los pacientes con una depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min. No se debe utilizar TRUVADA® en los pacientes con una depuración de creatinina < 30 ml/min ni en los pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan diálisis [véase Posología y administración (2.2)].

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.986

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 9957



21231



## 9 SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina durante un periodo de diálisis de tres horas, que comienza en un plazo de 1,5 horas a partir de la administración de emtricitabina (velocidad de flujo sanguíneo de 400 ml/min y velocidad de flujo del dializado de 600 ml/min). Se desconoce si la emtricitabina se puede eliminar por diálisis peritoneal.

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

El tenofovir se elimina de forma eficaz mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Luego de una dosis única de 300 mg de VIREAD® (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 PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011)4962-6666/2247.**

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

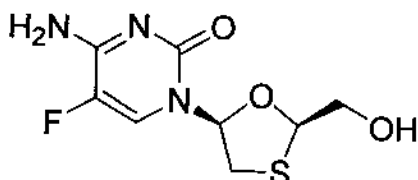
**Optativamente otros centros de intoxicaciones.**

## 10 DESCRIPCIÓN

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

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

Su fórmula molecular es C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, y su peso molecular, 247,24. Tiene la siguiente fórmula estructural:



GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

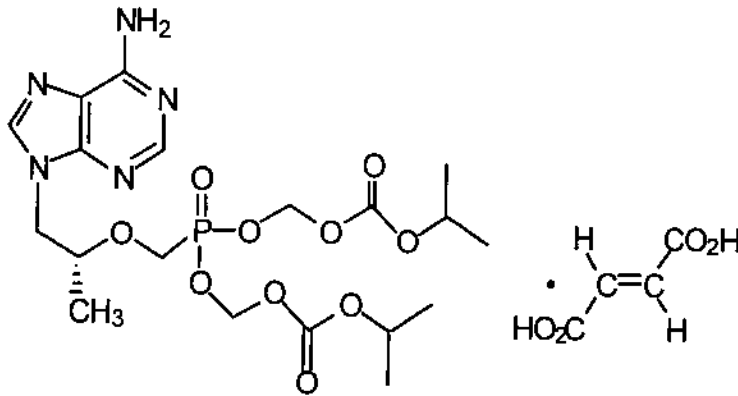
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 5057

2123



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

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



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

## 11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Para más información sobre el mecanismo de acción, la actividad antiviral, la resistencia y la resistencia cruzada consúltense las fichas técnicas de EMTRIVA® (emtricitabina) y VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato).

### 11.1 Mecanismo de acción

TRUVADA® es una asociación de dosis fijas de los antivirales emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. [véase Farmacología clínica (11.3)].

### 11.2 Farmacocinética

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

**Emtricitabina:** Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina se resumen en el cuadro 4. Después de la administración oral de EMTRIVA® (emtricitabina), la emtricitabina se absorbe rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas de una a dos horas después de la dosis. La fijación *in vitro* de la emtricitabina a las proteínas plasmáticas en los seres humanos es < 4% y es independiente de la concentración, dentro de los límites de 0,02 a 200 µg/ml. Después de la administración de emtricitabina radiomarcada, se recupera aproximadamente el 86% en la orina y el 13% como metabolitos. Los metabolitos de la emtricitabina son 3'-sulfóxido diastereómeros y su conjugado con ácido glucurónico. La emtricitabina se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular

GADEOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADEOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 995

13

activa. Después de una dosis oral única de EMTRIVA® (emtricitabina), la semivida de la emtricitabina en el plasma es de aproximadamente 10 horas.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Las propiedades farmacocinéticas del tenofovir disoproxil fumarato se resumen en el cuadro 4. Después de la administración oral de VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato), las concentraciones máximas de tenofovir en el suero se alcanzaron en  $1,0 \pm 0,4$  horas. La fijación *in vitro* del tenofovir a las proteínas plasmáticas en los seres humanos es  $< 0,7\%$  y es independiente de la concentración, dentro de los límites de 0,01 a 25 µg/ml. Aproximadamente entre el 70 y el 80% de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera como fármaco inalterado en la orina. El tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de una dosis única por vía oral de VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato), la semivida de eliminación terminal del tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

**Cuadro 4. Parámetros farmacocinéticos de una dosis única de emtricitabina y tenofovir en adultos<sup>a</sup>.**

	Emtricitabina	Tenofovir
Biodisponibilidad oral en ayunas <sup>b</sup> (%)	92 (83,1 – 106,4)	25 (NC – 45,0)
Semivida de eliminación terminal plasmática <sup>b</sup> (horas)	10 (7,4 – 18,0)	17 (12,0 – 25,7)
C <sub>max</sub> <sup>c</sup> (µg/ml)	$1,8 \pm 0,72^d$	$0,30 \pm 0,09$
AUC <sup>c</sup> (µg-hr/ml)	$10,0 \pm 3,12^d$	$2,29 \pm 0,69$
CL/F <sup>c</sup> (ml/min)	$302 \pm 94$	$1043 \pm 115$
CL <sub>renal</sub> <sup>c</sup> (ml/min)	$213 \pm 89$	$243 \pm 33$

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

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

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

**Poblaciones especiales**

**Raza**

**Emtricitabina:** No se identificaron diferencias farmacocinéticas atribuibles a la raza después de la administración de EMTRIVA® (emtricitabina).

**Tenofovir disoproxil fumarato:** No hubo un número suficiente de sujetos de grupos raciales y étnicos, aparte de la raza blanca, para poder determinar adecuadamente

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.086

GADOR S. A.  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 9957

212  
las diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones después de la administración de VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato).



### Sexo

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

### Pacientes pediátricos y geriátricos

No se han realizado estudios farmacocinéticos del tenofovir en los pacientes pediátricos (< 18 años). No se han evaluado totalmente las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina y el tenofovir en personas de edad avanzada (> 65 años).

### Pacientes con disfunción renal

Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina y del tenofovir están alteradas en los pacientes con disfunción renal [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*]. En los pacientes con una depuración de creatinina < 50 ml/min, aumentaron la  $C_{máx}$  y el  $AUC_{0-∞}$  de la emtricitabina y del tenofovir. Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de TRUVADA® en los pacientes con una depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min. TRUVADA® no se debe emplear en los pacientes con una depuración de creatinina < 30 ml/min ni en los pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan diálisis [véase *Posología y administración (2.2)*].

### Pacientes con disfunción hepática

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


### *Evaluación de las interacciones farmacológicas*

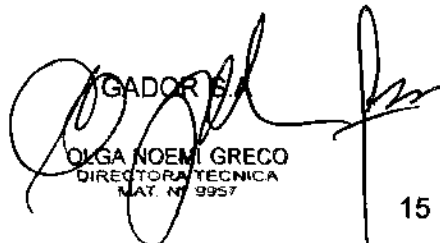
Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina y del tenofovir en estado de equilibrio no se vieron afectadas cuando se administraron emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato juntos, en comparación con la administración de cada fármaco por separado.

Los estudios de interacciones farmacológicas *in vitro* y en las propiedades farmacocinéticas han demostrado que la posibilidad de interacciones mediadas por el CYP que afectan a la emtricitabina y al tenofovir con otros medicamentos es baja.

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre emtricitabina y famciclovir, indinavir, estavudina, tenofovir disoproxil fumarato y zidovudina (véanse los cuadros 5 y 6). De manera similar, no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre tenofovir disoproxil fumarato y abacavir, efavirenz, emtricitabina, entecavir, indinavir, lamivudina, lopinavir/ritonavir, metadona, nelfinavir, anticonceptivos orales, ribavirina, saquinavir/ritonavir y tacrolimus, en estudios realizados en voluntarios sanos (véanse los cuadros 7 y 8).

GADOR S. A.

  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

  
GADOR S. A.  
OLGA NOEMÍ GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 9957

**Cuadro 5. Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de la emtricitabina en presencia del fármaco administrado concomitantemente<sup>a</sup>**

212



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

a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.

b. ↑ = Aumento; ↓ = Disminución; ↔ = Sin efecto; N.P. = No procede.

**Cuadro 6. Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en presencia de emtricitabina.<sup>a</sup>**

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

a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.

b. ↑ = Aumento; ↓ = Disminución; ↔ = Sin efecto; N.P. = No procede.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACA  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMÍ GREGGIO  
DIRECTORA DE FARMACIA  
MAT. N° 8527

2123



**Cuadro 7. Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del tenofovir<sup>a</sup> en presencia del fármaco administrado concomitantemente.**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	N	% de cambio de los parámetros farmacocinéticos del tenofovir <sup>b</sup> (IC 90%)		
			C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Abacavir	300 una vez	8	⇔	⇔	N.P.
Atazanavir <sup>c</sup>	400 una vez al día x 14 días	33	↑ 14 (↑ 8 a ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 a ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 a ↑ 30)
Didanosina (recubrimiento entérico)	400 una vez	25	⇔	⇔	⇔
Didanosina (amortiguada)	250 ó 400 una vez al día x 7 días	14	⇔	⇔	⇔
Efavirenz	600 una vez al día x 14 días	29	⇔	⇔	⇔
Emtricitabina	200 una vez al día x 7 días	17	⇔	⇔	⇔
Entecavir	1 mg una vez al día x 10 días	28	⇔	⇔	⇔
Indinavir	800 tres veces al día x 7 días	13	↑ 14 (↓ 3 a ↑ 33)	⇔	⇔
Lamivudina	150 dos veces al día x 7 días	15	⇔	⇔	⇔
Lopinavir / Ritonavir	400/100 dos veces al día x 14 días	24	⇔	↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66)
Nelfinavir	1250 dos veces al día x 14 días	29	⇔	⇔	⇔
Saquinavir / Ritonavir	1000/100 dos veces al día x 14 días	35	⇔	⇔	↑ 23 (↑ 16 a ↑ 30)
Tacrolimus	0,05 mg/kg dos veces al día x 7 días	21	↑ 13 (↑ 1 a ↑ 27)	⇔	⇔

- a. Los pacientes recibieron 300 mg de VIREAD<sup>®</sup> (tenofovir disoproxil fumarato) una vez al día.
- b. Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ⇔; N.P. = No procede
- c. Ficha técnica de Reyataz (sulfato de atazanavir)

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAG. Nº 0697

**Cuadro 8. Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en presencia del tenofovir.**

2123



Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	N	% de cambio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado <sup>b</sup> (IC 90%)		
			C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Abacavir	300 una vez	8	↑ 12 (↓ 1 a ↑ 26)	↔	N.P.
Atazanavir <sup>b</sup>	400 una vez al día x 14 días	34	↓ 21 (↓ 27 a ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 a ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 a ↓ 32)
Atazanavir <sup>b</sup>	Atazanavir / Ritonavir 300/100 una vez al día x 42 días	10	↓ 28 (↓ 50 a ↑ 5)	↓ 25 <sup>c</sup> (↓ 42 a ↓ 3)	↓ 23 <sup>c</sup> (↓ 46 a ↑ 10)
Efavirenz	600 una vez al día x 14 días	30	↔	↔	↔
Emtricitabina	200 una vez al día x 7 días	17	↔	↔	↑ 20 (↑ 12 a ↑ 29)
Entecavir	1 mg una vez al día x 10 días	28	↔	↑ 13 (↑ 11 a ↑ 15)	↔
Indinavir	800 tres veces al día x 7 días	12	↓ 11 (↓ 30 a ↑ 12)	↔	↔
Lamivudina	150 dos veces al día x 7 días	15	↓ 24 (↓ 34 a ↓ 12)	↔	↔
Lopinavir Ritonavir	Lopinavir / Ritonavir 400/100 dos veces al día x 14 días	24	↔	↔	↔
Metadona <sup>d</sup>	40 - 110 una vez al día x 14 días <sup>e</sup>	13	↔	↔	↔
Nelfinavir Metabolito M8	1250 dos veces al día x 14 días	29	↔	↔	↔
Anticonceptivos orales <sup>f</sup>	Etinilestradiol / Norgestimato (Ortho-Tricyclen) una vez al día x 7 días	20	↔	↔	↔
Ribavirina	600 una vez	22	↔	↔	N.P.
Saquinavir Ritonavir	Saquinavir / Ritonavir 1000/100 dos veces al día x 14 días	32	↑ 22 (↑ 6 a ↑ 41)	↑ 29 <sup>g</sup> (↑ 12 a ↑ 48)	↑ 47 <sup>g</sup> (↑ 23 a ↑ 76)
Tacrolimus	0,05 mg/kg dos veces al día x 7 días	21	↔	↔	↑ 23 (↑ 3 a ↑ 46)

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENÍACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GREGO  
DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 4.094.086

2123



- a. Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ⇔; N.P.= No procede.
- b. Ficha técnica de Reyataz (sulfato de atazanavir).
- c. En los pacientes infectados por el VIH, al añadir Tenofovir DF al atazanavir en dosis de 300 mg más ritonavir en dosis de 100 mg, se obtuvieron valores de AUC y  $C_{\min}$  de atazanavir que fueron 2,3 y 4 veces superiores a los valores correspondientes observados con atazanavir en dosis de 400 mg cuando se administró solo.
- d. Las exposiciones a la metadona R (activa), S y total fueron equivalentes cuando se administró sola o con VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato).
- e. Se mantuvo a cada paciente en su dosis estable de metadona. No se notificaron alteraciones farmacodinámicas (toxicidad por opiáceos ni síntomas o signos de abstinencia).
- f. Las exposiciones al etinilestradiol y al 17-desacetil norgestimato (metabolito farmacológicamente activo) fueron equivalentes cuando se administraron solos o con VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato).
- g. Se espera que los aumentos en el AUC y la  $C_{\min}$  no serán clínicamente significativos; por lo tanto, no se requieren ajustes en las dosis cuando el Tenofovir DF y el saquinavir reforzado con ritonavir se administran, juntos.

Después de administrar varias dosis a pacientes negativos para el VIH que recibieron tratamiento de mantenimiento crónico con metadona o anticonceptivos orales, o dosis únicas de ribavirina, las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en estado de equilibrio fueron similares a las observada en estudios anteriores, lo que indica la falta de interacciones farmacológicas clínicamente importantes entre estos fármacos y VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato).

La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina produce cambios en las propiedades farmacocinéticas de la didanosina que pueden tener importancia clínica. El cuadro 9 resume los efectos del tenofovir disoproxil fumarato en las propiedades farmacocinéticas de la didanosina. La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con comprimidos amortiguados o con cápsulas con recubrimiento entérico de didanosina aumenta significativamente la  $C_{\max}$  y el AUC de la didanosina. Cuando se administraron cápsulas de didanosina con recubrimiento entérico de 250 mg con tenofovir disoproxil fumarato, las exposiciones sistémicas a la didanosina fueron similares a las observadas con las cápsulas con recubrimiento entérico de 400 mg solas, administradas en ayunas. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)* con respecto al uso de la didanosina con VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato).

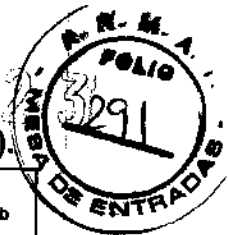
GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957



**Cuadro 9. Interacciones farmacológicas: Parámetros farmacocinéticos de la didanosina en presencia de VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato).**



Dosis de didanosina <sup>a</sup> (mg) / forma de administración <sup>a</sup>	Forma de administración de VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) <sup>a</sup>	N	% Diferencia (IC 90%) frente a Didanosina, 400 mg, sola, en ayunas <sup>b</sup>	
			C <sub>máx</sub>	AUC
<b>Comprimidos amortiguados</b>				
400 una vez al día <sup>c</sup> x 7 días	En ayunas 1 hora después de la didanosina	14	↑ 28 (↑ 11 a ↑ 48)	↑ 44 (↑ 31 a ↑ 59)
<b>Cápsulas con recubrimiento entérico</b>				
400 una vez, en ayunas	Con alimentos, 2 h después de la didanosina	26	↑ 48 (↑ 25 a ↑ 76)	↑ 48 (↑ 31 a ↑ 67)
400 una vez, con alimentos	Simultáneamente con la didanosina	26	↑ 64 (↑ 41 a ↑ 89)	↑ 60 (↑ 44 a ↑ 79)
250 una vez, en ayunas	Con alimentos, 2 h después de la didanosina	28	↓ 10 (↓ 22 a ↑ 3)	↔
250 una vez, en ayunas	Simultáneamente con la didanosina	28	↔	↑ 14 (0 a ↑ 31)
250 una vez, con alimentos	Simultáneamente con la didanosina	28	↓ 29 (↓ 39 a ↓ 18)	↓ 11 (↓ 23 a ↑ 2)

- a. La administración fue con una comida ligera (~373 kcal, 20% de grasas).  
 b. Aumento = ↑; disminución = ↓; sin efecto = ↔  
 c. Incluye a 4 pacientes con peso < 60 kg que recibieron 250 mg de ddl.


### 11.3 Microbiología

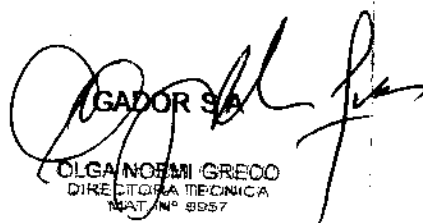
#### Mecanismo de acción

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

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

GADOR S.A.

 **ADELMO F. ABENIACAR**  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.086

 **GADOR S.A.**  
**OLGA NOEMI GRECO**  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 8957

## Actividad antivirica

2123  
FOLIO 292  
SE ENTRA

**Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato:** Se observaron efectos antiviricos sinérgicos en estudios de asociación que evaluaron la actividad antivirica de la emtricitabina y el tenofovir juntos en cultivo celular.

**Emtricitabina:** Se evaluó la actividad antivirica de la emtricitabina, contra cepas aisladas clínicas y en el laboratorio del VIH-1, en líneas celulares linfoblastoides, línea celular MAGI-CCR5 y células mononucleares en la sangre periférica. Los valores de concentración eficaz al 50% (CE<sub>50</sub>) de la emtricitabina fueron de entre 0,0013 y 0,64 µM (0,0003 a 0,158 µg/ml). Se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos, en estudios de asociación de emtricitabina con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (abacavir, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores de la retrotranscriptasa no nucleosídicos (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). La emtricitabina presentó actividad antivirica en cultivo de células contra los clades A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (los valores de la CE<sub>50</sub> variaron entre 0,007 y 0,075 µM) y mostró una actividad específica de cepas contra el VIH-2 (los valores de CE<sub>50</sub> fueron de 0,007 a 1,5 µM).

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Se evaluó la actividad antivirica del tenofovir en, contra cepas aisladas clínicas y en el laboratorio del VIH-1, en líneas celulares linfoblastoides, células primarias de monocitos / macrófagos y linfocitos en la sangre periférica. Los valores de CE<sub>50</sub> correspondientes al tenofovir estuvieron dentro de los límites de 0,04 y 8,5 µM. Se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos, en estudios de asociación de fármacos de tenofovir con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores de la retrotranscriptasa no nucleosídicos (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). El tenofovir presentó actividad antivirica en cultivo celular contra los clades A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de CE<sub>50</sub> variaron entre 0,5 y 2,2 µM), y actividad específica de la cepa contra el VIH-2 (los valores de CE<sub>50</sub> variaron entre 1,6 µM y 5,5 µM).

## Resistencia

**Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato:** Se han seleccionado en un cultivo celular cepas aisladas del VIH-1 con una disminución de la sensibilidad a la asociación de emtricitabina y tenofovir. El análisis genotípico de estas cepas aisladas identificó las sustituciones de aminoácidos M184I/V o K65R en la RT vírica.

En un estudio clínico con pacientes sin tratamiento antirretrovirico previo [Estudio 934, véase Estudios clínicos (13.1)] se realizó un análisis de resistencia en cepas aisladas del VIH-1 de todos los pacientes con fracaso virológico confirmado con > 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en la 144ª semana o que habían abandonado el estudio de forma prematura. La aparición de sustituciones asociadas a la resistencia al efavirenz se produjo con mayor frecuencia y fue similar en todos los grupos de tratamiento. Se observó la sustitución de aminoácidos M184V, asociada con resistencia a EMTRIVA® (emtricitabina) y lamivudina, en 2/19 de las cepas aisladas de pacientes analizados en el grupo tratado con EMTRIVA® (emtricitabina) + VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato), y en 10/29 de las cepas aisladas de pacientes analizados en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina. En las 144 semanas del estudio 934, ningún paciente había presentado una sustitución K65R detectable en su VIH-1, según los análisis genotípicos habituales.

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAP  
APODERADO  
D.N.I.: 4 094.066

GADOR S. A.  
OLGA NDEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 6557

2123



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

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

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

**Resistencia cruzada**

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

**Emtricitabina:** Las cepas aisladas resistentes a la emtricitabina (M184V/I) presentaron resistencia cruzada a la lamivudina y la zalcitabina, pero mantuvieron la sensibilidad en cultivo celular a la didanosina, la estavudina, el tenofovir, la zidovudina y los NNRTI (delavirdina, efavirenz y nevirapina). Las cepas aisladas del VIH-1 que contienen la sustitución K65R, seleccionados *in vivo* por abacavir, didanosina, tenofovir y zalcitabina, presentaron una disminución de la sensibilidad a la inhibición por la emtricitabina. Los virus que hospedan sustituciones que confieren una disminución de la sensibilidad a la estavudina y la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), o a la didanosina (L74V) se mantuvieron sensibles a la emtricitabina. El VIH-1 que contiene la sustitución K103N asociada a la resistencia a los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa fue sensible a la emtricitabina.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Las cepas aisladas del VIH-1 de pacientes (N = 20) cuyo VIH-1 expresó una media de tres sustituciones de aminoácidos de la RT asociadas a la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) presentaron una disminución de 3,1 veces de la sensibilidad al tenofovir. Los pacientes cuyo virus expresaba una sustitución L74V sin sustituciones asociadas a la resistencia a la zidovudina (N = 8) presentaron una disminución de la respuesta a VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato). Se dispone de datos limitados en el caso de los pacientes cuyo virus expresaba una sustitución Y115F (N = 3), una

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

  
GADOR S.A.  
CASA NOEMI GREGO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 8557

sustitución Q151M (N = 2) o una inserción T69 (N = 4), todos los cuales presentaban una disminución de la respuesta.



2123

## 12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 12.1 Carcinogénesis, mutagénesis, trastorno de la fertilidad

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

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

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

*Tenofovir disoproxil fumarato:* Los estudios a largo plazo de la carcinogénesis oral del tenofovir disoproxil fumarato en ratas y ratones se llevaron a cabo con exposiciones de hasta aproximadamente 16 veces (ratones) y 5 veces (ratas) más que las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica para la infección por VIH-1. Con la dosis alta en ratones hembras, aumentaron los adenomas hepáticos, con exposiciones 16 veces superiores a las de los seres humanos. En las ratas, el estudio arrojó resultados carcinógenos negativos con exposiciones de hasta 5 veces lo observado en los seres humanos con la dosis terapéutica.

El tenofovir disoproxil fumarato fue mutágeno en el ensayo de linfoma en ratones *in vitro* y negativo en la prueba de mutagénesis bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). En un ensayo de micronúcleos en ratones *in vivo*, el tenofovir disoproxil fumarato resultó negativo cuando se administró a ratones machos.

No hubo efectos en la fertilidad, la capacidad de apareamiento ni el desarrollo embrionario temprano cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato a ratas machos, a una dosis equivalente a 10 veces la dosis en los seres humanos, según comparaciones de la superficie corporal durante 28 días antes del apareamiento, y a ratas hembras, durante 15 días antes del apareamiento, hasta el séptimo día de gestación. Sin embargo, hubo una alteración del ciclo estral en las ratas hembras.

### 12.2 Toxicología o farmacología en animales

El tenofovir y el tenofovir disoproxil fumarato, administrados a ratas, perros y monos, en estudios toxicológicos con exposiciones (según el AUC) superiores o iguales a seis veces las observadas en los seres humanos, ocasionaron toxicidad ósea. En los monos, la toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia. La osteomalacia observada en monos parecía ser reversible al reducir la dosis o suspender el tenofovir. En las ratas y los perros, la toxicidad ósea se manifestó en forma de

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
23

reducción de la densidad mineral ósea. Se desconoce el mecanismo o mecanismos subyacentes de la toxicidad ósea.

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



### 13 ESTUDIOS CLÍNICOS

El estudio clínico 934 avala el empleo de TRUVADA® en comprimidos para el tratamiento de la infección por el VIH-1. Los datos adicionales que avalan el uso de TRUVADA® se obtuvieron del estudio 903, en el que se administraron lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato juntos a pacientes adultos sin tratamiento previo con antirretrovíricos, y del estudio clínico 303, en el que la emtricitabina y la lamivudina demostraron pautas de eficacia, inocuidad y resistencia comparables como parte de pautas de varios fármacos. Para obtener información adicional sobre estos estudios, consulte las fichas técnicas de Tenofovir DF y emtricitabina.

#### 13.1 Estudio 934

Se informan los datos obtenidos en 144 semanas en el estudio 934, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo, en que se comparó emtricitabina + Tenofovir DF, administrados en asociación con efavirenz, frente a la asociación en dosis fijas de zidovudina y lamivudina, asociadas a efavirenz, en 511 pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales. De la 96ª a la 144ª semanas del estudio, los pacientes recibieron TRUVADA® con efavirenz en lugar de emtricitabina + Tenofovir DF con efavirenz. Los pacientes tenían una media de edad de 38 años (límites, 18 y 80 años), el 86% eran varones, el 59% eran de raza blanca, y el 23%, de raza negra. El recuento promedio inicial de linfocitos CD4<sup>+</sup> fue de 245 linfocitos/mm<sup>3</sup> (límites, 2 y 1191), y la mediana del ARN del VIH-1 inicial en el plasma fue de 5,01 log<sub>10</sub> copias/ml (límites, 3,56 y 6,54). Los pacientes se estratificaron según el recuento inicial de linfocitos CD4<sup>+</sup> (< o ≥ 200 linfocitos/mm<sup>3</sup>); el 41% tenía recuentos de linfocitos CD4<sup>+</sup> < 200 linfocitos/mm<sup>3</sup>, y el 51% de los pacientes tenía cargas víricas iniciales > 100.000 copias/ml. En el cuadro 10 se presentan los resultados del tratamiento después de 48 y de 144 semanas de tratamiento, en los pacientes que no presentaban resistencia al efavirenz al inicio.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 4057

**Cuadro 10. Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente en la 48ª y la 144ª semanas (estudio 934).**

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

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

Hasta la 48ª semana, el 84% de los pacientes del grupo tratado con emtricitabina + Tenofovir DF y el 73% de los pacientes tratados con zidovudina y lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 400 copias/ml (hasta la 144ª semana: 71% y 58%, respectivamente). En este estudio abierto, la diferencia en la proporción de pacientes que lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 400 copias/ml después de 48 semanas de tratamiento es principalmente el resultado del mayor número de suspensiones debidas a reacciones adversas y a otros motivos en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina.

Además, el 80% de los pacientes del grupo tratado con emtricitabina + Tenofovir DF y el 70% de los pacientes tratados con zidovudina y lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 50 copias/ml hasta la 48ª semana (hasta la 144ª semana: 64% y 56%, respectivamente). En la 48ª semana, el aumento medio con respecto a los valores iniciales del recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup> fue de 190 linfocitos/mm<sup>3</sup> en el grupo tratado con emtricitabina + Tenofovir DF, y de 158 linfocitos/mm<sup>3</sup> en el grupo que recibió zidovudina y lamivudina (en la 144ª semana: 312 y 271 linfocitos/mm<sup>3</sup>, respectivamente).

A las 48 semanas, siete pacientes del grupo tratado con emtricitabina + Tenofovir DF y cinco pacientes del grupo tratado con zidovudina y lamivudina experimentaron una nueva reacción de clase C, según el código de los CDC (10 y 6 pacientes, respectivamente, hasta las 144 semanas).

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S. A.

OLGA NOEMI GREGO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N.º 1234



## 14 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos azules, en forma de cápsula y recubiertos con película contienen 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (que es equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir), están grabados con la palabra "GILEAD" en bajorrelieve en un lado, y con "701" en el otro lado, y se comercializan en frascos unitarios (que contienen un desecante [recipiente o sobre con gel de sílice] y están cerrados con un cierre de protección para los niños) de:

- 30 comprimidos.

21231

Debe conservarse a una temperatura inferior a 30°C.

- Mantenga el envase bien cerrado.
- Distribuya los comprimidos sólo en su envase original.
- No use el medicamento si falta el precinto que cubre la tapa del frasco o si está dañado.

## 15 CONSEJOS PARA EL PACIENTE

### Información para el paciente

Se debe informar a los pacientes de lo siguiente:

- TRUVADA® no cura la infección por el VIH-1 y los pacientes pueden seguir presentando enfermedades asociadas con esta infección, incluso las infecciones oportunistas. Los pacientes deben permanecer bajo el cuidado de un médico cuando utilizan TRUVADA®.
- No se ha comprobado que el uso de TRUVADA® reduzca el riesgo de transmisión del VIH-1 a otras personas por medio del contacto sexual o la contaminación con sangre. Se debe aconsejar a los pacientes que sigan practicando sexo más seguro, y que usen preservativos de látex o poliuretano, a fin de reducir la probabilidad del contacto sexual con cualquier líquido corporal, como el semen, las secreciones vaginales o la sangre. Se debe aconsejar a los pacientes que nunca reutilicen ni compartan las agujas.
- Se desconocen los efectos a largo plazo de TRUVADA®.
- Los comprimidos de TRUVADA® son sólo para administración por vía oral.
- Es importante tomar TRUVADA® en un tratamiento de asociación, a un intervalo de dosificación regular, para evitar que el paciente olvide tomar las dosis.
- Se ha notificado la aparición de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales. El tratamiento con TRUVADA® debe interrumpirse en cualquier paciente que presente síntomas clínicos que indiquen la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (incluso náuseas, vómitos, molestias gástricas poco habituales o inesperadas y debilidad) [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Se debe realizar a todos los pacientes con infección por el VIH-1 la prueba para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento antirretroviral.

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D. N. I.: 4.084.086

GADOR S. A.  
OLGA INDEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9857



2123/

- Se han notificado casos de exacerbación aguda grave de la hepatitis B en los pacientes con infección concomitante por el VHB y el VIH-1 que han interrumpido la administración de TRUVADA®.
- Se han notificado casos de disfunción renal, entre ellos, casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi, en relación con el uso de VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato). Se debe evitar el uso de TRUVADA® con el uso reciente o concomitante de un medicamento nefrotóxico [véase Advertencias y precauciones (5.3)]. Puede ser necesario ajustar el intervalo de dosificación de TRUVADA® en los pacientes con disfunción renal [véase Posología y administración (2.1)].
- TRUVADA® no debe administrarse concomitantemente con ATRIPLA™, EMTRIVA® (emtricitabina) o VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato); ni con fármacos que contengan lamivudina, como Combivir (lamivudina y zidovudina), Epivir o Epivir-HBV (lamivudina), Epzicom (sulfato de abacavir y lamivudina) o Trizivir (sulfato de abacavir, lamivudina y zidovudina) [véase Advertencias y precauciones (5.4)].
- TRUVADA® no debe administrarse con HEPSERA® [véase Advertencias y precauciones (5.4)].
- Se ha observado disminución de la densidad del mineral óseo con el uso de VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato). Se debe plantear la vigilancia de la densidad del mineral óseo en los pacientes que tengan antecedentes de fracturas óseas patológicas o con riesgo de osteopenia [véase Advertencias y precauciones (5.5)].

**“MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_/\_\_

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**TRUVADA® Comprimidos recubiertos**

Nombre genérico: emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato

Lea la información para el paciente que se incluye con TRUVADA® antes de comenzar a tomarlo y cada vez que se lo vuelvan a recetar. Puede haber información nueva. Esta información no reemplaza el diálogo con el médico sobre su estado de salud o su tratamiento. Debe permanecer bajo el cuidado de un médico mientras toma TRUVADA®. **No cambie ni interrumpa la administración del medicamento sin antes hablar con su médico.** Hable con su médico o farmacéutico si tiene alguna pregunta sobre TRUVADA®.

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

- **Algunas personas que han tomado medicamentos como TRUVADA® (nucleosídicos) han presentado una enfermedad grave llamada acidosis láctica (acumulación de un ácido en la sangre).** La acidosis láctica puede ser una urgencia médica y puede ser necesario su tratamiento en el hospital. Llame

GA DOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GA DOR S.A.  
OLGA NOEMÍ GRI  
DIRECTORA GENERAL  
MADRID



inmediatamente a su médico si tiene los siguientes signos o síntomas de acidosis láctica.



- Se siente muy débil o cansado.
  - Tiene dolor muscular inusual.
  - Tiene problemas para respirar.
  - Tiene dolor de estómago con náuseas y vómitos.
  - Siente frío, especialmente en los brazos y las piernas.
  - Se siente mareado o aturdido.
  - Tiene latidos rápidos o irregulares.
- **Algunas personas que toman medicamentos como TRUVADA® han presentado problemas hepáticos graves conocidos como hepatotoxicidad, con aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia) y acumulación de grasa en el hígado (esteatosis). Llame inmediatamente a su médico si tiene los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos.**
- La piel o la parte blanca de los ojos se pone amarilla (ictericia).
  - La orina se torna oscura.
  - La materia fecal se torna clara.
  - No tiene ganas de comer durante varios días o más.
  - Siente náuseas.
  - Tiene dolor en la parte baja del estómago (dolor abdominal).
- **Es posible que sea más propenso a desarrollar acidosis láctica o problemas hepáticos si es mujer, si tiene mucho sobrepeso (es obeso) o si toma medicamentos nucleosídicos, como TRUVADA®, desde hace mucho tiempo.**
- **Si también está infectado con el virus de la hepatitis B (VHB), necesita un seguimiento médico riguroso durante varios meses después de interrumpir el tratamiento con TRUVADA®. El seguimiento consiste en exámenes médicos y análisis de sangre para controlar la infección por el VHB, la cual podría empeorar. Los pacientes con infección por el virus de la hepatitis B que toman TRUVADA® y luego lo interrumpen pueden tener un "rebrote" de la hepatitis. Un "rebrote" es cuando la enfermedad regresa repentinamente, de forma más agresiva que antes.**

### ¿Qué es TRUVADA®?

TRUVADA® es un tipo de medicamento llamado inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa del VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana). TRUVADA® contiene dos medicamentos: EMTRIVA® (emtricitabina) y VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato o Tenofovir DF), asociados en un comprimido. TRUVADA® se usa siempre con otros medicamentos contra el VIH-1 para el tratamiento de las personas con infección por este virus. TRUVADA® es para los adultos a partir de los 18 años. No se ha estudiado su uso en los niños menores de 18 años ni en los adultos mayores de 65 años.

La infección por el VIH destruye los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, que son importantes para el sistema inmunitario. El sistema inmunitario ayuda a combatir las infecciones.

GADORS A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

OLGA NOEMI GRECC  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 6057

4123



Después de que se destruye un gran número de linfocitos T, se desarrolla el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

TRUVADA® ayuda a bloquear la retrotranscriptasa del VIH-1, una sustancia química del organismo (enzima) necesaria para que el VIH-1 se multiplique. TRUVADA® reduce la cantidad de VIH-1 en la sangre (carga vírica). TRUVADA® también puede ayudar a aumentar el número de linfocitos T llamados linfocitos CD4+. La disminución de la cantidad del VIH-1 en la sangre reduce la probabilidad de muerte o infecciones que se presentan cuando el sistema inmunitario se debilita (infecciones oportunistas).

**TRUVADA® no cura la infección por VIH-1 ni el SIDA.** Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo de TRUVADA®. Las personas que toman TRUVADA® pueden presentar, no obstante, infecciones oportunistas u otras enfermedades que se presentan con la infección por el VIH-1. Las infecciones oportunistas son infecciones que se desarrollan porque el sistema inmunitario se debilita. Algunas de estas enfermedades son la neumonía, las infecciones por el virus del herpes y las infecciones por complejo *Mycobacterium avium* (MAC). **Es muy importante que consulte periódicamente a su médico mientras toma TRUVADA®.**

**TRUVADA® no disminuye la posibilidad de transmitir la infección por el VIH-1 a otras personas por contacto sexual, por compartir agujas o por estar expuesto a sangre infectada.** Por su salud y por la salud de otras personas, es importante que practique siempre sexo seguro, usando un preservativo de látex o poliuretano, u otra barrera, a fin de disminuir la probabilidad del contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre. Nunca use ni comparta agujas contaminadas.

**¿Quiénes no deben tomar TRUVADA®?**

- No tome TRUVADA® si es alérgico a TRUVADA® o a cualquiera de sus ingredientes. Los principios activos de TRUVADA® son la emtricitabina y el tenofovir disoproxil fumarato. Consulte al final de este prospecto una lista completa de los componentes.
- No tome TRUVADA® si ya está tomando ATRIPLA™ (una asociación de dosis fija de emtricitabina, tenofovir y efavirenz), Combivir™ (lamivudina y zidovudina), EMTRIVA® (emtricitabina), Epivir™ o Epivir-VHB™ (lamivudina), Epzicom™ (sulfato de abacavir y lamivudina), Trizivir™ (sulfato de abacavir, lamivudina y zidovudina) o VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato), ya que estos medicamentos contienen los mismos componentes o componentes similares.
- No tome TRUVADA® para tratar la infección que padece por el VIH si también está tomando HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir) para tratar la infección que sufre por el VHB.

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

**Informe a su médico:**

- **Si está embarazada o si planea quedar embarazada.** No sabemos si TRUVADA® puede dañar al feto. Usted y su médico deberán decidir si TRUVADA® es adecuado para usted. Si toma TRUVADA® mientras está embarazada, hable con su médico sobre cómo puede inscribirse en el registro de embarazos de mujeres tratadas con antiviricos de TRUVADA®.
- **Si está amamantando a un bebé.** No debe amamantar a su bebé si es positiva para el VIH, ya que podría transmitirle el virus. Además, se desconoce si

GADÓR S. A.

ADELMO F. ABENJACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086.

OLGA NDEMIGRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 9097

21231



TRUVADA® puede pasar a la leche materna y si puede dañar a su bebé. Si usted es una mujer que tiene o va a tener un bebé, hable con su médico sobre la mejor manera de alimentarlo.

- Si tiene problemas renales o recibe tratamiento de diálisis renal.
- Si tiene problemas óseos.
- Si tiene problemas hepáticos, entre ellos, la infección por el virus de la hepatitis B.

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

- Medicamentos que contienen didanosina (Videx™, Videx EC™). El Tenofovir DF (un componente de TRUVADA®) puede aumentar la cantidad de Videx (didanosina) en la sangre. **Es posible que requiera un seguimiento más riguroso si toma TRUVADA® y Videx (didanosina) juntos.** Además, puede ser necesario reducir la dosis de didanosina.
- Medicamentos que contiene atazanavir (Reyataz™) o la asociación de lopinavir y ritonavir (Kaletra™). Estos medicamentos pueden aumentar la cantidad de Tenofovir DF (un componente de TRUVADA®) en la sangre, lo que puede ocasionar más efectos secundarios. Es posible que requiera un seguimiento más riguroso si toma TRUVADA® y Reyataz o Kaletra (lopinavir-ritonavir) juntos. TRUVADA® puede reducir la cantidad de Reyataz en la sangre. Si está tomando TRUVADA® y Reyataz (sulfato de atazanavir) juntos, también debería estar tomando Norvir™ (ritonavir).

Lleve una lista completa de todos los medicamentos que toma. Haga una lista nueva cuando se agreguen o se interrumpan medicamentos. Entregue una copia de esta lista a todos sus médicos y a su farmacéutico cada vez que los consulte o que le preparen una receta.

### ¿Cómo debo tomar TRUVADA®?

- Tome TRUVADA® exactamente de la manera en que su médico le ha indicado. Siga las instrucciones de su médico, exactamente del modo como están escritas en el prospecto.
- La dosis habitual de TRUVADA® es 1 comprimido una vez al día. TRUVADA® siempre se toma con otros medicamentos contra el VIH-1. Si tiene problemas renales, es posible que deba tomar TRUVADA® con menor frecuencia.
- TRUVADA® se puede tomar con o sin alimentos. Éstos no afectan a la acción de TRUVADA®. Tómelo a la misma hora todos los días.
- Si se olvida de tomar TRUVADA®, tómelo apenas lo recuerde ese mismo día. **No tome más de una dosis de TRUVADA® en un día. No tome dos dosis al mismo tiempo.** Llame a su médico o a su farmacéutico si no está seguro de lo que debe hacer. **Es importante que no olvide tomar ninguna dosis de TRUVADA® ni de otros medicamentos contra el VIH-1.**
- Cuando sus comprimidos de TRUVADA® estén por terminar, pida más a su médico o farmacéutico. Esto es muy importante porque la cantidad de virus en la sangre puede aumentar si se interrumpe el medicamento, incluso por poco tiempo. El virus puede desarrollar resistencia a TRUVADA® y volverse más difícil de tratar.

GADÓR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADÓR S. A.  
OLGA INDEMI GREGO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 5017

2123



- No cambie su dosis ni deje de tomar TRUVADA® sin antes hablar con su médico. Debe permanecer bajo su cuidado mientras esté tomando TRUVADA®.
- Si toma una dosis excesiva de TRUVADA®, llame inmediatamente al centro de toxicología o de urgencias más cercano.

### ¿Qué debo evitar mientras tomo TRUVADA®?

- **No amamante a su bebé.** Consulte el apartado "¿Qué le debo informar a mi médico antes de tomar TRUVADA®?".
- **Evite hacer cosas que puedan propagar la infección por el VIH-1**, ya que TRUVADA® no impide la transmisión de esta infección a otras personas.
  - **No comparta agujas ni otros elementos para aplicar inyecciones.**
  - **No comparta elementos personales que puedan tener sangre o líquidos corporales, como cepillos de dientes u hojas de afeitarse.**
  - **No tenga ningún tipo de relación sexual sin usar protección.** Practique siempre sexo seguro, usando un preservativo de látex o poliuretano, u otra barrera, para reducir las probabilidades de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.
- TRUVADA® no debe usarse con ATRIPLA™ (emtricitabina, tenofovir, efavirenz), EMTRIVA® (emtricitabina) o VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato). Debido a las similitudes entre la emtricitabina y la lamivudina, TRUVADA® no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que contengan lamivudina, como Combivir (lamivudina/zidovudina), Epivir o Epivir-VHB (lamivudina), Epzicom (sulfato de abacavir/lamivudina) o Trizivir (sulfato de abacavir/lamivudina/zidovudina). TRUVADA® no debe usarse con HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir).

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

TRUVADA® puede ocasionar los siguientes efectos secundarios graves (consulte el apartado "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre TRUVADA®?"):

- **Acidosis láctica** (acumulación de un ácido en la sangre). La acidosis láctica puede ser una urgencia médica y puede ser necesario su tratamiento en el hospital. **Llame inmediatamente a su médico si tiene signos de acidosis láctica.** (Consulte el apartado "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre TRUVADA®?").
- **Problemas hepáticos graves (hepatotoxicidad), con aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia) y acumulación de grasa en el hígado (esteatosis).** Llame inmediatamente a su médico si tiene algún signo de problemas hepáticos. (Consulte el apartado "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre TRUVADA®?").
- **Pueden presentarse "rebotes" de la infección por el virus de la hepatitis B**, por los cuales la enfermedad regresa repentinamente de forma más agresiva que antes, si deja de tomar TRUVADA®. Su médico realizará un seguimiento de su enfermedad durante varios meses después de que deje de tomar TRUVADA® si tiene infección por el VIH-1 y por el VHB. TRUVADA® no está aprobado para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. Si usted padece una enfermedad hepática avanzada e interrumpe el tratamiento

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GADOR S. A.  
OLGA NOEM GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 9997

21231



con TRUVADA®, el "rebrote" de hepatitis B puede hacer que la función hepática disminuya.

- **Problemas renales.** Si tuvo problemas renales alguna vez o si toma otros medicamentos que pueden ocasionar problemas renales, su médico debe realizarle análisis de sangre periódicos para controlar el estado de sus riñones.
- **Cambios en la densidad del mineral óseo.** Los análisis de laboratorio demuestran cambios en los huesos de los pacientes tratados con VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato), un componente de TRUVADA®. Algunos pacientes con infección por el VIH y tratados con VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) han presentado un adelgazamiento de los huesos (osteopenia), lo que pudiera causar fracturas. Si ha sufrido alguna vez problemas óseos, es posible que su médico deba realizarle pruebas para controlar su densidad de mineral óseo o que le recete medicamentos para aumentarla. Además, a consecuencia de los problemas renales, pueden producirse dolor óseo y ablandamiento de los huesos (que puede contribuir a las fracturas).

Otros efectos secundarios con TRUVADA® cuando se utiliza con otros medicamentos contra el VIH-1 son los siguientes:

- Se han observado cambios en la grasa corporal en algunos pacientes que toman TRUVADA® y otros medicamentos contra el VIH-1. Estos cambios pueden consistir en una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("joroba de búfalo"), los pechos y alrededor de la parte principal del cuerpo (el tronco). También puede presentar pérdida de grasa en las piernas, los brazos y la cara. Actualmente se desconocen la causa y los efectos a largo plazo sobre la salud de estos trastornos.
- En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA), pueden producirse signos y síntomas de inflamación de infecciones anteriores, poco después del inicio del tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite luchar contra las infecciones que pueden haber estado presentes sin síntomas evidentes. Si nota algún síntoma de infección, informe inmediatamente a su médico.

Los efectos secundarios más frecuentes de EMTRIVA® (emtricitabina) o VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato) cuando se utilizan con otros medicamentos contra el VIH-1 son los siguientes: diarrea, mareos, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, sueños anormales, problemas de sueño, erupción cutánea, depresión y vómitos. Otros efectos secundarios son acidosis láctica, problemas renales (incluso disminución de la función renal o insuficiencia renal), inflamación del páncreas, inflamación del hígado, reacción alérgica (incluso hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta), dificultad para respirar, dolor, hígado graso, dolor gástrico, debilidad, indigestión, gases intestinales, y aumento del volumen de la orina y sed causados por problemas renales. Se han descrito dolor y debilidad muscular, dolor óseo y ablandamiento de los huesos (que puede contribuir a las fracturas) a consecuencia de los problemas renales. También puede presentarse decoloración de la piel (pequeñas manchas o pecas) con TRUVADA®.

Éstos no son todos los efectos secundarios de TRUVADA®. Si tiene preguntas sobre los efectos secundarios, consulte a su médico. Informe inmediatamente a su médico sobre cualquier síntoma nuevo o continuo. Su médico podrá ayudarlo a controlar estos efectos secundarios.

GADOR S.A.

ADELMÓ F. ABENIACAR  
APODERADO  
D. N. I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 0027  
32

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmaceutica.  
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 52.903

\*  
Fecha de última revisión:

GADOR S.A.

ADELMÓ F. ABENIACAR  
APODERADO  
D. N. I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 0027  
33

## Conservación de TRUVADA®

2123



- Conserve TRUVADA® y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.
- Conserve TRUVADA® a una temperatura inferior a 30 °C.
- Conserve TRUVADA® en su envase original y manténgalo bien cerrado.
- No conserve medicamentos vencidos o que ya no usa. Si desecha los medicamentos, asegúrese de que los niños no los encuentren.

### Información general sobre TRUVADA®:

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

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

Si desea más información, consulte la página web de TRUVADA®: [www.truvada.com](http://www.truvada.com).

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

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

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

**Componentes no activos:** croscarmelosa sódica, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado (sin gluten). Los comprimidos están recubiertos con Opadry II azul Y-30-10701 que contiene laca de aluminio azul FD&C N° 2, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, monohidrato de lactosa, dióxido de titanio y triacetina.

TRUVADA®, EMTRIVA®, HEPSERA® y VIREAD® son marcas registradas de Gilead Sciences, Inc. ATRIPLA™ es una marca de Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. Todas las demás marcas a las que se hace referencia en este documento son propiedad de sus respectivos propietarios.

© 2010 Gilead Sciences, Inc. Reservados todos los derechos

USNOV09AR/UYMAR10

**"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

Elaborado por Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canadá\* para Gilead Sciences Inc, Foster City, USA.

Representante Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

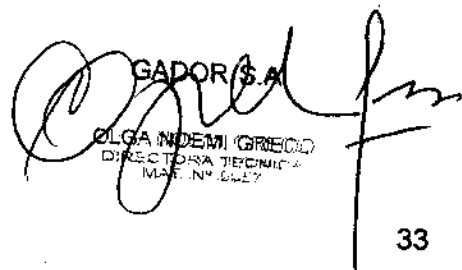
Certificado N° 52.903

\*

Fecha de última revisión:

GADOR S.A.

  
ADELMÓ F. ABENIÁCAR  
APODERADO  
D.N.I. 4 094.086

  
GADOR S.A.  
OLGA N. GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAE. N° 6617