



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

Disposición

Número: DI-2018-4294-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 2 de Mayo de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000289-17-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000289-17-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial PREVID y nombre/s genérico/s EMTRICITABINA - TENOFOVIR ALAFENAMIDA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 29/09/2017 16:41:53, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 21/03/2018 11:31:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 29/09/2017 16:41:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 29/09/2017 16:41:53.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 21/03/2018 11:31:46 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 21/03/2018 11:31:46 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000289-17-8

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.05.02 10:34:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.02 10:34:16 -03'00'



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**PREVID®
EMTRICITABINA 200 mg
TENOFIVIR ALAFENAMIDA (COMO MONOFUMARATO) 25 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---|-----------|
| Emtricitabina | 200,00 mg |
| Tenofovir alafenamida (como monofumarato) | 25,00 mg |
| Celulosa microcristalina 102 | 98,90 mg |
| Croscarmelosa sódica | 26,00 mg |
| Povidona PVP K30 | 20,00 mg |
| Almidón de maíz | 20,00 mg |
| Estearato de magnesio | 4,00 mg |
| Hipromelosa 2910/5 | 3,300 mg |
| Polietilenglicol 8000 | 0,900mg |
| Talco | 3,300 mg |
| Dióxido de titanio | 0,820 mg |
| Lactosa monohidrato micronizada | 1,600 mg |
| Laca indigotina E132 (33%) | 0,080 mg |

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

1. ¿QUÉ ES EMTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Emtricitabina/tenofovir alafenamida contiene dos principios activos:

- Emtricitabina, un medicamento antirretroviral de un tipo conocido como nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa (ITIAN).
- Tenofovir alafenamida, un medicamento antirretroviral de un tipo conocido como nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa (ITIAN).

Emtricitabina/tenofovir alafenamida bloquea la acción de la enzima transcriptasa inversa, que es esencial para la multiplicación del virus. Por tanto, emtricitabina/tenofovir alafenamida reduce la cantidad de VIH presente en el organismo.

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

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EMTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA?

No tome emtricitabina/tenofovir alafenamida:

- **Si es alérgico a la emtricitabina, tenofovir alafenamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento.**

Advertencias y precauciones

Tiene que permanecer bajo supervisión de su médico mientras esté tomando emtricitabina/tenofovir alafenamida.

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

Consulte a su médico antes de empezar a tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida:

- **Si tiene problemas hepáticos o ha padecido enfermedad hepática, incluyendo hepatitis.** Los pacientes con enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica B ó C, tratados con antirretrovirales, tienen



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

un riesgo mayor de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si padece infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente la mejor pauta de tratamiento para usted.

Si padece hepatitis B, los problemas hepáticos pueden empeorar después de interrumpir la administración de emtricitabina/tenofovir alafenamida. No deje de tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida sin hablar antes con su médico.

- Su médico puede no prescribirle emtricitabina/tenofovir alafenamida si el virus tiene una mutación K65R.

Mientras esté tomando emtricitabina/tenofovir alafenamida

Una vez que empiece a tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida, esté atento a:

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

Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente. Aunque no se han observado problemas renales con emtricitabina/tenofovir alafenamida, existe la posibilidad de que pueda experimentar problemas renales si toma emtricitabina/tenofovir alafenamida durante un período de tiempo prolongado.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños de 11 años de edad o menores o que pesen menos de 35 kg.

No se ha estudiado todavía el uso de emtricitabina/tenofovir alafenamida en niños de 11 años de edad o menores.

Otros medicamentos y emtricitabina/tenofovir alafenamida

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



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

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

No debe tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida con medicamentos que contengan:

- Tenofovir alafenamida
- Tenofovir disoproxil
- Lamivudina
- Adefovir dipivoxil

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

Otros tipos de medicamentos:

Consulte con su médico si está tomando:

- **Antibióticos**, utilizados para tratar las infecciones bacterianas incluyendo la tuberculosis que contengan:
 - Rifabutina, rifampicina y rifapentina
- **Medicamentos antivirales utilizados para tratar la hepatitis C:**
 - Boceprevir
- **Medicamentos antivirales utilizados para tratar el VIH:**
 - Emtricitabina y tipranavir
- **Anticonvulsivos**, utilizados para tratar la epilepsia, como por ejemplo:
 - Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína
- **Medicamentos a base de plantas** utilizados para tratar la depresión y la ansiedad que contengan:
 - Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

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

Embarazo y lactancia

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

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

Si ha tomado emtricitabina/tenofovir alafenamida durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

madres tomaron ITIANs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida. Esto se debe a que uno de los principios activos de este medicamento pasa a la leche materna. Se recomienda que no dé el pecho para evitar que transmita el virus al niño a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Emtricitabina/tenofovir alafenamida puede causar mareo. Si nota mareo durante el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

3. ¿CÓMO DEBE TOMAR EMTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA?

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

La dosis recomendada es:

Adultos: un comprimido al día, con o sin alimentos

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

No mastique, machaque ni divida el comprimido.

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

Si toma más emtricitabina/tenofovir alafenamida del que debe

Si toma más de la dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida, puede correr mayor riesgo de efectos adversos de este medicamento.

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

***Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777***



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

Si olvidó tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida

Es importante que no olvide una dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Si olvida una dosis:

- **Si se da cuenta en las 18 horas posteriores** a la hora a la que normalmente toma emtricitabina/tenofovir alafenamida, tiene que tomar el comprimido tan pronto como sea posible. Luego tome la dosis siguiente de la forma habitual.
- **Si se da cuenta 18 horas o más** después de la hora a la que normalmente toma emtricitabina/tenofovir alafenamida, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si vomita antes de que transcurra 1 hora tras haber tomado emtricitabina/tenofovir alafenamida, tome otro comprimido.

No interrumpa el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

No interrumpa el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida sin consultarlo antes con su médico. Interrumpir emtricitabina/tenofovir alafenamida puede afectar gravemente el correcto funcionamiento de tratamientos futuros. Si se interrumpe emtricitabina/tenofovir alafenamida por algún motivo, consulte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de emtricitabina/tenofovir alafenamida.

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

Si tiene una infección por VIH como por hepatitis B, es muy importante no dejar de tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida sin antes consultarlo con su médico. Puede necesitar hacerse análisis de sangre durante varios meses tras suspender el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, suspender el tratamiento puede producir un empeoramiento de la hepatitis, situación que puede ser potencialmente mortal.

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

4. ¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS?

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

Posibles efectos adversos graves: informe a su médico inmediatamente

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

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

Efectos adversos muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*)

- Ganas de vomitar (náuseas)

Efectos adversos frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- Sueños anormales
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Diarrea
- Vómitos
- Dolor de estómago
- Gases (flatulencia)
- Erupción
- Cansancio (fatiga)



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

Efectos adversos poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- Baja cantidad de glóbulos rojos (anemia)
- Problemas digestivos que generan molestias después de las comidas (dispepsia)
- Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (angioedema)
- Picazón (prurito)
- Dolor en las articulaciones (artralgia)

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

Otros efectos que se pueden observar durante el tratamiento contra el VIH
La frecuencia de los siguientes efectos adversos no es conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

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

5. PRESENTACIÓN

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se presenta en estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

6. CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente menor a 30°C.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

**“Mantener fuera del alcance de los niños”
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD
CERTIFICADO N°**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico

**Elaborado y acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires**

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico
actual. No lo recomiende a otras personas.”**

“Fecha de revisión última.....”



ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136



Laboratorios Richmond SACIF
CUIT 30501152826
Gerencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

PROYECTO DE PROSPECTO

PREVID®
EMTRICITABINA 200 mg
TENOFIVIR ALAFENAMIDA (COMO MONOFUMARATO) 25 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

| | |
|---|-----------|
| Emtricitabina | 200,00 mg |
| Tenofovir alafenamida (como monofumarato) | 25,00 mg |
| Celulosa microcristalina 102 | 98,90 mg |
| Croscaramelosa sódica | 26,00 mg |
| Povidona PVP K30 | 20,00 mg |
| Almidón de maíz | 20,00 mg |
| Estearato de magnesio | 4,00 mg |
| Hipromelosa 2910/5 | 3,300 mg |
| Polietilenglicol 8000 | 0,900mg |
| Talco | 3,300 mg |
| Dióxido de titanio | 0,820 mg |
| Lactosa monohidrato micronizada | 1,600 mg |
| Laca indigotina E132 (33%) | 0,080 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Emtricitabina/tenofovir alafenamida está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción:

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

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

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

Actividad antiviral in vitro

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

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

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



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

Resistencia

In vitro

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

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

Pacientes que no han recibido tratamiento previo

En un análisis combinado de pacientes que no habían recibido tratamiento previo antirretroviral tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en, se realizó un genotipado en los aislados del VIH-1 del plasma de todos los pacientes con ARN del VIH-1 > 400 copias/ml en el momento del fracaso virológico confirmado, en la semana 144 o en el momento en el que se interrumpió de forma temprana la medicación del estudio. Hasta la semana 144, el desarrollo de una o más mutaciones asociadas a resistencia primarias a emtricitabina, tenofovir alafenamida o elvitegravir fue observado en aislados del VIH-1 12 de 22 pacientes con datos genotípicos evaluables de aislados emparejados de fracaso del tratamiento basales y de E/C/F/TAF en comparación con 12 de 20 aislados de fracaso del tratamiento de los pacientes del grupo de E/C/F/TDF. En el grupo tratado con E/C/F/TAF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I y K65R en la TR y T66T/A/I/V, E92Q, Q148Q/R y N155H en la integrasa. De los aislados del VIH-1 de 12 pacientes con desarrollo de resistencias en el grupo tratado con E/C/F/TDF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I, K65R/N y L210W en la TI y E92Q/V y Q148R, y N155H/S en la integrasa. La mayoría de los aislados del VIH-1 de los pacientes de ambos grupos de tratamiento que desarrollaron mutaciones de resistencia a elvitegravir en la integrasa también desarrollaron mutaciones de resistencia a emtricitabina en la TI.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

En un estudio clínico en pacientes coinfectados por el VIH virológicamente suprimidos y hepatitis B crónica, tratados durante 48 semanas con emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF), 2 pacientes cumplieron las condiciones para un análisis de resistencia. En estos 2 pacientes, no se identificaron sustituciones de aminoácidos en el VIH-1 o en el VHB asociadas a resistencia a alguno de los componentes de E/C/F/TAF.

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

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



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

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

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de la administración oral con unas concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 2 horas después de la dosis. Después de la administración oral de dosis múltiples de emtricitabina a 20 sujetos infectados por el VIH-1, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) en estado estacionario de emtricitabina (media \pm DE) fueron de $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ y el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo durante un intervalo de dosificación de 24 horas (AUC) fue de $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La media de la concentración plasmática valle en estado estacionario a las 24 horas de la dosis fue igual o mayor que la media del valor IC90 *in vitro* para la actividad anti-VIH-1.

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

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

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

Distribución

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas fue $< 4\%$ y resultó independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200 $\mu\text{g/ml}$. A la concentración plasmática máxima, la relación de concentración media del



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

fármaco entre plasma y sangre fue de aproximadamente 1,0 y la relación de concentración media del fármaco entre semen y plasma fue de aproximadamente 4,0.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas es < 0,7% y fue independiente de la concentración en el rango de 0,01 a 25 µg/ml. La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a proteínas plasmáticas en las muestras recogidas durante los ensayos clínicos fue de aproximadamente el 80%.

Metabolismo

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

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

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



Eliminación

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

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

Edad, sexo y raza

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

Población pediátrica

Las exposiciones a emtricitabina y tenofovir alafenamida (administrados con elvitegravir y cobicistat) alcanzadas en 24 pacientes pediátricos de 12 a < 18 años de edad que recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat en un ensayo fueron similares a las exposiciones alcanzadas en adultos que nunca habían recibido tratamiento.

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

| | Adolescentes | | | Adultos | | |
|--|--------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------------------|-----------------|
| | Emtricitabina | Tenofovir alafenamida fumarato | Tenofovir | Emtricitabina | Tenofovir alafenamida fumarato | Tenofovir |
| AUC_{tau} (ng·h/ml) | 14.424,4 (23,9) | 242,8 (57,8) | 275,8 (18,4) | 11.714,1 (16,6) | 206,4 (71,8) | 292,6 (27,4) |
| C_{máx} (ng/ml) | 2.265,0 (22,5) | 121,7 (46,2) | 14,6 (20,0) | 2.056,3 (20,2) | 162,2 (51,1) | 15,2 (26,1) |
| C_{tau} (ng/ml) | 102,4 (38,9) | N/A | 10,0 (19,6) | 95,2 (46,7) | N/A | 10,6 (28,5) |

N/A = no aplicable

Los datos se presentan como medias (%CV).

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre los individuos sanos y los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado > 15 pero < 30 ml/min) en los ensayos



de tenofovir alafenamida. No existen datos farmacocinéticos sobre tenofovir alafenamida en pacientes con un ClCr estimado < 15 ml/min. La exposición sistémica media a emtricitabina fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) que en sujetos con función renal normal (11,8 µg•h/ml).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, emtricitabina no sufre un metabolismo significativo a través de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser escasa.

No se observaron cambios de interés clínico en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o su metabolito tenofovir en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, las concentraciones plasmáticas totales de tenofovir alafenamida y tenofovir son más bajas que las observadas en sujetos con función hepática normal. Cuando se corrigen por la unión a proteínas, las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida no unido a proteínas (libre) son similares en pacientes con insuficiencia hepática grave y en sujetos con función hepática normal.

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

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

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Adultos

Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con un peso de al menos 35 kg: emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe administrar tal como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2 - Dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en función del tercer fármaco del régimen de tratamiento contra el VIH

| Dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida | Tercer fármaco del régimen de tratamiento contra el VIH |
|--|--|
| Emtricitabina/tenofovir alafenamida 200/25 mg una vez al día | Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina, raltegravir |

Si el paciente omite una dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

emtricitabina/tenofovir alafenamida lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración.

Si un paciente omite una dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida, debe tomar otro comprimido.

Forma de administración

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe tomar por vía oral, una vez al día con o sin alimentos. El comprimido recubierto no se debe masticar, machacar ni partir.

CONTRAINDICACIONES

Emtricitabina/tenofovir alafenamida está contraindicado en casos de hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

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

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

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

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

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

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

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

Disfunción mitocondrial después de la exposición in útero

Los análogos de nucleósidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos in utero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina.

Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleósidos, que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

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



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe evitar en pacientes con VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales que albergan la mutación K65R

Terapia triple con nucleósidos

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

Infecciones oportunistas

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

Osteonecrosis

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

Nefrotoxicidad

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

Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con ciertos anticonvulsivos (p. ej., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina), boceprevir, hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH distintos de atazanavir, lopinavir y darunavir.



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

Emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Emtricitabina

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

Tenofovir alafenamida

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

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



Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana *in vitro*. No se sabe si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico *in vitro*.

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

Tabla 3 -Interacciones entre los componentes individuales de emtricitabina/tenofovir alafenamida y otros medicamentos

| Medicamento por áreas terapéuticas | Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹ | Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida |
|--|--|---|
| ANTIINFECCIOSOS | | |
| Antifúngicos | | |
| Ketoconazol Itraconazol | Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol o itraconazol, que son inhibidores potentes de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día. |
| Fluconazol Isavuconazol | Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de fluconazol o isavuconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. | La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral concomitante. |
| Antimicobacterianos | | |
| Rifabutina Rifampicina Rifapentina | Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifampicina, rifabutina y rifapentina, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. | No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y rifabutina, rifampicina o rifapentina. |



| Medicamentos contra el virus de la hepatitis C | | |
|---|--|---|
| Boceprevir | Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. | La administración concomitante con boceprevir tiene el potencial de afectar de forma adversa a la activación intracelular y la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y boceprevir. |
| Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ² | Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C _{máx} : ↑ 65% C _{mín} : ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C _{máx} : ↑ 29% Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↑ 66% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↔ Tenofovir alafenamida: UC: ↔ C _{máx} : ↔ | No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral concomitante. |
| Medicamento por áreas terapéuticas | Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín} ¹ | Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida. |
| Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) ³ | Ledipasvir: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↔ Emtricitabina: | No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral concomitante. |



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

| | | |
|---|--|---|
| | AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C _{máx} : ↔ | |
| Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³ | Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 58% Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↑ 30% C _{min} : ↑ 60% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 20% | No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir o velpatasvir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante). |
| ANTIRRETROVIRALES | | |
| Inhibidores de la proteasa del VIH | | |
| Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg una vez al día) | Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 75% C _{máx} : ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{min} : ↔ | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día. |
| Atazanavir/ritonavir (300/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg) | Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 91% C _{máx} : ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{min} : ↔ | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día. |
| Darunavir/cobicistat (800/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) ⁴ | Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% C _{máx} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{min} : ↔ | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día. |



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

| | | |
|--|--|--|
| Darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) | Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{máx.} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C _{máx.} : ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C _{máx.} : ↔ C _{min.} : ↔ | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día. |
| Lopinavir/ritonavir (800/200 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) | Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 47% C _{máx.} : ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C _{máx.} : ↔ C _{min.} : ↔ | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día. |
| Tipranavir/ritonavir | Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Tipranavir/ritonavir provoca inducción de la P-gp. Se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida disminuya cuando tipranavir/ritonavir se administra en combinación con emtricitabina/tenofovir alafenamida. | No se recomienda la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida. |
| Otros inhibidores de la proteasa | Se desconocen sus efectos. | No hay datos disponibles para realizar recomendaciones de dosificación para la administración concomitante con otros inhibidores de la proteasa. |
| Otros antirretrovirales contra el VIH | | |
| Dolutegravir (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ² | Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{máx.} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{máx.} : ↔ C _{min.} : ↔ | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día. |
| Rilpivirina (25 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) | Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{máx.} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{máx.} : ↔ C _{min.} : ↔ | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día. |



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

| | | |
|---|--|---|
| Efavirenz (600 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (40 mg una vez al día) ⁴ | Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 14% C _{máx} : ↓ 22% | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día. |
| Medicamento por áreas terapéuticas | Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{min} ¹ | Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida. |
| Maraviroc Nevirapina Raltegravir | Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. No se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida se vea afectada por maraviroc, nevirapina o raltegravir, ni que afecte a las rutas metabólicas y de excreción de maraviroc, nevirapina o raltegravir. | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día. |
| ANTICONVULSIVOS | | |
| Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína | Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. | No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína. |
| Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg una vez al día) ^{4,5} | Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 55% C _{máx} : ↓ 57% La administración concomitante de carbamazepina, un inductor de la P-gp, reduce las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. | No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y carbamazepina. |
| ANTIDEPRESIVOS | | |
| Sertralina (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ² | Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ Sertralina: AUC: ↑ 9% C _{máx} : ↑ 14% | No es necesario ajustar la dosis de sertralina. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral concomitante. |
| MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS | | |
| Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) | Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de hierba de San Juan, un inductor de la P-gp, puede reducir las | No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con hierba |



| | | |
|--|--|--|
| | concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. | de San Juan. |
| INMUNOSUPRESORES | | |
| Ciclosporina | Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina, un potente inhibidor de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día. |
| Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día), etinilestradiol (0,025 mg una vez al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día) ⁵ | Norgestromina: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ | No es necesario ajustar la dosis de norgestimato/etinilestradiol. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante. |
| SEDANTES/HIPNÓTICOS | | |
| Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) | Midazolam: AUC: ↔ C _{máx.} : ↔ | No es necesario ajustar la dosis de midazolam. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral concomitante |
| Midazolam administrado por vía intravenosa (una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) | Midazolam: AUC: ↔ C _{máx.} : ↔ | |

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

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

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

⁴ Estudio realizado con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

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

⁶ En este estudio emtricitabina/tenofovir alafenamida se administró con alimentos.

Carcinogénesis, mutagénesis, y trastornos de la fertilidad

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



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

Emtricitabina ha demostrado un potencial carcinogénico bajo en ratones y ratas.

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

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

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

Embarazo

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

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

Emtricitabina/tenofovir alafenamida solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

Lactancia

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

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

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

Fertilidad

No hay datos de fertilidad relativos al uso de emtricitabina/tenofovir alafenamida en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos de emtricitabina y tenofovir alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben saber que se ha notificado mareo durante el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 30 ml/min. Emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe iniciar en pacientes con un ClCr estimado < 30 ml/min, ya que no hay datos disponibles sobre el uso de emtricitabina/tenofovir alafenamida en esta población.

El tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado en insuficiencia hepática severa.

Empleo en pediatría

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en niños menores de 12 años de edad o que pesen < 35 kg. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes de edad avanzada.



REACCIONES ADVERSAS

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

Las reacciones adversas de la Tabla 4 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Tabla 4 -Tabla de reacciones adversas:

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

¹ Exceptuando el angioedema y la anemia todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de ensayos clínicos de productos que contenían emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Las frecuencias se obtuvieron a partir de ensayos clínicos de fase 3 con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento a lo largo de 48 semanas de tratamiento.

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

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



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

– **Síndrome de reconstitución inmunitaria**

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

– **Osteonecrosis**

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

– **Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos**

Se observaron aumentos con respecto al valor basal tanto en el grupo de tratamiento que contenía tenofovir alafenamida fumarato como en el que contenía tenofovir disoproxil fumarato para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarato en la semana 144 ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamida y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ($p < 0,006$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a emtricitabina/tenofovir alafenamida manteniendo el tercer fármaco antirretroviral, se observaron aumentos respecto al valor basal en los parámetros lipídicos en ayunas de colesterol total, colesterol LDL directo y triglicéridos en el grupo emtricitabina/tenofovir alafenamida comparado con la escasa variación en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ($p \leq 0,009$ para la diferencia entre los grupos en los cambios respecto al valor basal). En la semana 96 en ambos grupos de tratamiento se observó escasa variación respecto a los valores basales en la mediana de colesterol HDL y glucosa en



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

ayunas, así como en el cociente de colesterol total en ayunas y colesterol HDL. Ninguno de estos cambios se consideró de interés clínico.

– **Parámetros metabólicos**

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral

– **Población pediátrica**

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

– **Pacientes con insuficiencia renal**

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un ensayo clínico abierto en el que pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento, o bien eran pacientes suprimidos virológicamente, con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGCG]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal

– **Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB**

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida) fue evaluada en pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un ensayo clínico abierto hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxil fumarato) a elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales así como la observación del estado clínico del paciente. Emtricitabina se puede eliminar mediante hemodiálisis, que elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina en un periodo de diálisis de 3 horas iniciado en un plazo de 1,5 horas después de la administración de emtricitabina. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente menor a 30°C.

PRESENTACIÓN

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se presenta en estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas."*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado y acondicionado en:
**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires**



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

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

“Fecha de revisión última.....”



anmat

ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136



anmat

Laboratorios Richmond SACIF
CUIT 30501152826
Gerencia
24



anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Laboratorios
RICHMOND

PREVID®

PROYECTO DE ROTULO

PREVID®
EMTRICITABINA 200 mg
TENOFVIR ALAFENAMIDA 25 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Todos los blísters son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.


anmat

ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136


anmat

Laboratorios Richmond SACIF
CUIT 30501152826
Gerencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE
SECUNDARIO**

**PREVID®
EMTRICITABINA 200 mg
TENOFIVIR ALAFENAMIDA (COMO MONOFUMARATO) 25 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

| | |
|---|-----------|
| Emtricitabina | 200,00 mg |
| Tenofovir alafenamida (como monofumarato) | 25,00 mg |
| Celulosa microcristalina 102 | 98,90 mg |
| Croscaramelosa sódica | 26,00 mg |
| Povidona PVP K30 | 20,00 mg |
| Almidón de maíz | 20,00 mg |
| Estearato de magnesio | 4,00 mg |
| Hipromelosa 2910/5 | 3,300 mg |
| Polietilenglicol 8000 | 0,900mg |
| Talco | 3,300 mg |
| Dióxido de titanio | 0,820 mg |
| Lactosa monohidrato micronizada | 1,600 mg |
| Laca indigotina E132 (33%) | 0,080 mg |

PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 30 comprimido recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente menor a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires



anmat

ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136



anmat

Laboratorios Richmond SACIF
CUIT 30501152826
Gerencia



anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



7 de mayo de 2018

DISPOSICIÓN N° 4294

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

CERTIFICADO N° 58721

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000289-17-8**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

652197

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

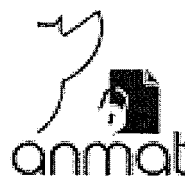
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
Página 1 de 2
(C1087AA1), CABA

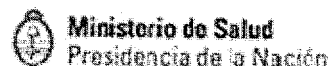
Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956





Buenos Aires, 02 DE MAYO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 4294

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58721

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS RICHMOND SACIF

N° de Legajo de la empresa: 6294

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: PREVID

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

Concentración: 200 mg - 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
|--|

| |
|--|
| EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg |
|--|

| Excipiente (s) |
|-----------------------|
|-----------------------|

| |
|--|
| CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 98,9 mg NÚCLEO 1 |
| CROSCARMELOSA SODICA 26 mg NÚCLEO 1 |
| POVIDONA (PVP K-30) 20 mg NÚCLEO 1 |
| ALMIDON DE MAIZ 20 mg NÚCLEO 1 |
| ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO 1 |
| HIPROMELOSA 2910/5 3,3 mg CUBIERTA 1 |
| POLIETILENGLICOL 8000 0,9 mg CUBIERTA 1 |
| TALCO 3,3 mg CUBIERTA 1 |
| DIOXIDO DE TITANIO 0,82 mg CUBIERTA 1 |
| LACTOSA MONOHIDRATO MICRONIZADA 1,6 mg CUBIERTA 1 |
| INDIGOTINA (LACA) 0,08 mg CUBIERTA 1 |

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 10

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 3 BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AR17

Acción terapéutica: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH y combinaciones.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Emtricitabina/tenofovir alafenamida está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------------------------|---|------------------------|----------------------|---------------------|
| LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. | 1164/17 3649/17 | CALLE 3 °N 519 | PILAR - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------------------------|---|------------------------|----------------------|---------------------|
| LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. | 1164/17 3649/17 | CALLE 3 °N 519 | PILAR - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

c) Acondicionamiento secundario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------------------------|---|------------------------|----------------------|---------------------|
| LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. | 1164/17 3649/17 | CALLE 3 °N 519 | PILAR - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000289-17-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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