



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **6939**

BUENOS AIRES, 11 NOV 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010531-13-4 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 en Argentina de GILEAD SCIENCES INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y la información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EMTRIVA / EMTRICITABINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, EMTRICITABINA 200 mg, aprobada por Certificado N° 51.255.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y la Circular ANMAT N° 004/2013.

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 6939

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 181 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada EMTRIVA / EMTRICITABINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, EMTRICITABINA 200 mg, aprobada por Certificado N° 51.255 y Disposición N° 450/04, propiedad de la firma GADOR S.A., representante en Argentina de GILEAD SCIENCES INC., cuyos textos constan de fojas 85 a 109, 116 a 140 y 147 a 171, para los prospectos y de fojas 110 a 115, 141 a 146 y 172 a 177, para la información para el paciente.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **6939**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 450/04 los prospectos autorizados por las fojas 85 a 109 y la información para el paciente autorizada por las fojas 110 a 115, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - 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° 51.255 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, la información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010531-13-4

DISPOSICIÓN N° **6939**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6939** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.255 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., representante en Argentina de GILEAD SCIENCES INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EMTRIVA / EMTRICITABINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, EMTRICITABINA 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 450/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015834-03-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, información para el paciente.-	Anexo de Disposición N° 6509/08.-	Prospectos de fs. 85 a 109, 116 a 140 y 147 a 171, corresponde desglosar de fs. 85 a 109. Información para el paciente de fs. 110 a 115, 141 a 146 y 172 a 177, corresponde desglosar de fs, 110 a 115.-

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GADOR S.A., representante en Argentina de GILEAD SCIENCES INC., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.255 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....11.NOV.2013.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-010531-13-4

DISPOSICIÓN Nº **6939**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

ORIGINAL

6939



Proyecto de Prospecto e Información para el Paciente

EMTRIVA®

EMTRICITABINA 200 mg

Venta bajo receta archivada

Cápsulas

Industria Norteamericana

ADVERTENCIAS: ACIDOSIS LÁCTICA / HEPATOMEGALIA GRAVE CON ESTEATOSIS Y EXACERBACIÓN DE LA HEPATITIS B DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

Se han notificado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos solos o asociados a otros antirretrovirales [Véase Precauciones y advertencias (5.1)].

EMTRIVA® 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 el VIH-1. Se han notificado exacerbaciones agudas de la hepatitis B en los pacientes que interrumpieron la toma de EMTRIVA®. Se debe vigilar estrechamente la función hepática, con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses, en los pacientes que estén infectados concomitantemente por el VIH-1 y el VHB, y que interrumpan la toma de EMTRIVA®. Podría justificarse el inicio del tratamiento contra la hepatitis B si fuese conveniente [Véase Precauciones y advertencias (5.2)].

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de Emtriva® contiene

Emtricitabina 200 mg

Excipientes:

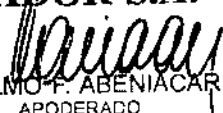
Celulosa microcristalina, Crospovidona, Povidona, Estearato de magnesio c.s.

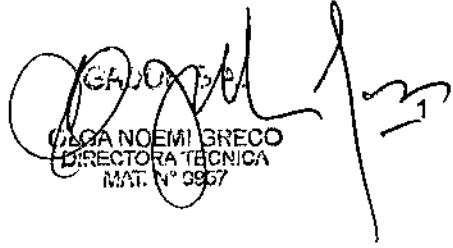
1 USO E INDICACIONES

EMTRIVA® está indicado, en asociación con otros antirretrovirales, para el tratamiento de la infección causada por el VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos que pesen más de 33 kg.

Información adicional importante con respecto al uso de EMTRIVA® para el tratamiento de la infección por el VIH-1:

GADOR S.A.


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


C/CA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

- EMTRIVA® no se debe administrar concomitantemente con asociaciones de dosis fija de emtricitabina, tenofovir y efavirenz, de emtricitabina, rilpivirina y fumarato de disoproxilo de tenofovir (tenofovir DF), y de tenofovir DF y emtricitabina, ni con productos que contengan lamivudina [Véase Precauciones y advertencias (5.3)].
- En los pacientes que hayan recibido tratamiento antirretroviral previo, el uso de EMTRIVA® 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

EMTRIVA® puede tomarse independientemente de los alimentos.

2.2 Pacientes adultos (a partir de 18 años):

- **EMTRIVA® cápsulas:** una cápsula de 200 mg administrada una vez al día, por vía oral.

2.3 Pacientes pediátricos (niños hasta 17 años de edad, inclusive):

- **EMTRIVA® cápsulas:** en los niños con un peso superior a 33 kg, que puedan deglutir una cápsula intacta, una cápsula de 200 mg administrada una vez al día, por vía oral.

2.4 Ajuste de la dosificación en los pacientes adultos con insuficiencia renal

Se ha observado un aumento significativo de las exposiciones al fármaco cuando se administró EMTRIVA® a sujetos con insuficiencia renal [véase Farmacología clínica (12.3)]. Por lo tanto, el intervalo de dosificación o la dosis de EMTRIVA® debe ajustarse en los pacientes con una depuración de creatinina inicial inferior a 50 ml por minuto, aplicando las siguientes pautas (véase el cuadro 1). No se han evaluado clínicamente la inocuidad y la eficacia de estas pautas de ajuste de la dosis. Por lo tanto, en estos pacientes deberán vigilarse rigurosamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal.

Cuadro 1. Ajuste de la dosificación en los pacientes adultos con insuficiencia renal.

Formulación	Depuración de creatinina (ml/min)			
	≥ 50 ml/min	30 – 49 ml/min	15 – 29 ml/min	< 15 ml/min o en hemodiálisis ^a
Cápsula (200 mg)	200 mg cada 24 horas	200 mg cada 48 horas	200 mg cada 72 horas	200 mg cada 96 horas


a. Pacientes en hemodiálisis: si el fármaco se administra en el día de la diálisis, debe administrarse después de la misma.

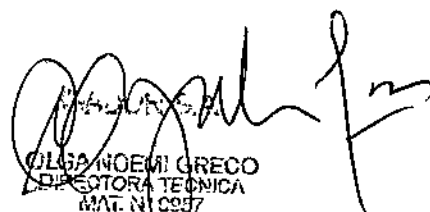
Aunque hay datos insuficientes para recomendar un ajuste específico de la dosis de EMTRIVA® en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal, debe sopesarse la posibilidad de una disminución de la dosis o de un aumento del intervalo de dosificación, similar a los ajustes para los adultos.

3 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN

EMTRIVA® se presenta en forma de cápsulas.

GADOR S.A.


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


OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 2957

EMTRIVA® cápsulas, que contiene 200 mg de emtricitabina, son cápsulas de gelatina dura, de tamaño 1, con una cápsula de cierre azul y un cuerpo blanco, con la impresión "200 mg" en negro en la cápsula de cierre y el logotipo de la compañía "GILEAD" en negro en el cuerpo.

4 CONTRAINDICACIONES

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

5 PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

5.1 Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Se han notificado casos de acidosis láctica y de hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos solos o en asociación, incluida la emtricitabina y otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se registraron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a los nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución cuando se administran análogos de nucleósidos a un paciente con factores de riesgo conocidos para enfermedades hepáticas. Sin embargo, también se han notificado casos en los pacientes que no tenían factores de riesgo conocidos. El tratamiento con EMTRIVA® se debe interrumpir en cualquier paciente que presente resultados clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (lo cual puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).


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

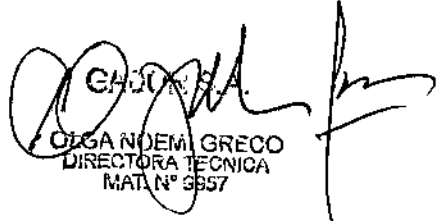
Se recomienda que a todos los pacientes con infección por el VIH-1 se les realice la prueba para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. EMTRIVA® no está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el VHB, y no se han establecido la eficacia ni la inocuidad de EMTRIVA® en los pacientes infectados concomitantemente por el VHB y por el VIH-1. Se han notificado exacerbaciones agudas de la hepatitis B en los pacientes, después de la interrupción de la administración de EMTRIVA®. En algunos pacientes infectados por el VHB y tratados con EMTRIVA®, las exacerbaciones de hepatitis B se asociaron con descompensación hepática e insuficiencia hepática. Se debe vigilar rigurosamente la función hepática con seguimiento clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses, en los pacientes que estén infectados concomitantemente por el VIH-1 y el VHB y que interrumpan la toma de EMTRIVA®. Si fuese conveniente, podría justificarse el inicio del tratamiento de la hepatitis B.

5.3 Administración concomitante de productos relacionados

EMTRIVA® es un componente de las asociaciones de dosis fija de efavirenz, emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir, de emtricitabina, rilpivirina y fumarato de disoproxilo de tenofovir y de emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir. EMTRIVA® no se debe administrar concomitantemente con las asociaciones de dosis fija mencionadas. Debido a las semejanzas entre la emtricitabina y la lamivudina, no se debe administrar EMTRIVA® concomitantemente con otros fármacos que contengan lamivudina, incluyendo las asociaciones de lamivudina y zidovudina, sulfato de abacavir y lamivudina o sulfato de abacavir, lamivudina y zidovudina.

GADOR S.A.


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


GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 3857

5.4 Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal

La emtricitabina se elimina principalmente por los riñones. Se recomienda la disminución de la dosificación de EMTRIVA® en los pacientes con insuficiencia renal [véase *Posología y administración (2.4)* y *Farmacología clínica (11.2)*].

5.5 Redistribución de las grasas

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

5.6 Síndrome de reconstitución inmunológica

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

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

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis [véase *Advertencia recuadrada, Precauciones y advertencias (5.1)*].
- Exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis B [véase *Advertencia recuadrada, Precauciones y advertencias (5.2)*].
- Síndrome de reconstitución inmunológica [véase *Precauciones y advertencias (5.6)*].

6.1 Reacciones adversas a partir de la experiencia en estudios clínicos

Estudios clínicos en sujetos adultos

Más de 2.000 sujetos adultos con infección por el VIH-1 han recibido tratamiento con EMTRIVA® solo o en asociación a otros antirretrovirales, durante periodos de 10 días hasta 200 semanas, en estudios clínicos.

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

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniácar
ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

6939



Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior o igual al 10%, cualquier gravedad), identificadas en cualquiera de los tres grandes estudios clínicos controlados, son cefalea, diarrea, náuseas, fatiga, mareos, depresión, insomnio, anomalías del sueño, erupción cutánea, dolor abdominal, astenia, aumento de la tos y rinitis.

Estudios 301A y 303. Reacciones adversas que aparecen con el tratamiento: Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en los sujetos que recibieron EMTRIVA® con otros antirretrovirales en los estudios 301A y 303 fueron cefalea, diarrea, náuseas y erupción cutánea, generalmente de intensidad leve a moderada. Aproximadamente el 1% de los sujetos interrumpió su participación en los estudios clínicos debido a estas reacciones. Todas las reacciones adversas se notificaron con frecuencia similar en los grupos tratados con EMTRIVA® y en los grupos control, salvo la decoloración de la piel, que se notificó con frecuencia más alta en el grupo tratado con EMTRIVA®.

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.

En el cuadro 2 se presenta un resumen de las reacciones clínicas adversas que aparecieron con el tratamiento con EMTRIVA®, en los Estudios 301A y 303.

GADOR S.A.
[Signature]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
[Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857

[Handwritten mark]

Cuadro 2. Algunas reacciones adversas que aparecieron con el tratamiento (todos los grados, con independencia de la causalidad) notificadas en $\geq 3\%$ de los sujetos tratados con EMTRIVA[®], en el estudio 301A o 303 (0 a 48 semanas).

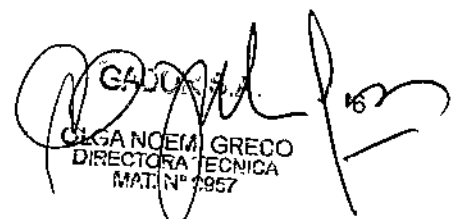
	303		301A	
	EMTRIVA [®] + ZDV/d4T + INNTR/IP (N = 294)	Lamivudina + ZDV/d4T + INNTR/IP (N = 146)	EMTRIVA [®] + didanosina + efavirenz (N = 286)	Estavudina + didanosina + efavirenz (N = 285)
Cuerpo en general				
Dolor abdominal	8%	11%	14%	17%
Astenia	16%	10%	12%	17%
Cefalea	13%	6%	22%	25%
Aparato digestivo				
Diarrea	23%	18%	23%	32%
Dispepsia	4%	5%	8%	12%
Náuseas	18%	12%	13%	23%
Vómitos	9%	7%	9%	12%
Sistema osteomuscular				
Artralgia	3%	4%	5%	6%
Mialgia	4%	4%	6%	3%
Sistema nervioso				
Anomalías del sueño	2%	< 1%	11%	19%
Trastornos depresivos	6%	10%	9%	13%
Mareos	4%	5%	25%	26%
Insomnio	7%	3%	16%	21%
Neuropatía, neuritis periférica	4%	3%	4%	13%
Parestesia	5%	7%	6%	12%
Aparato respiratorio				
Aumento de la tos	14%	11%	14%	8%
Rinitis	18%	12%	12%	10%
Piel				
Eventos eruptivos ^a	17%	14%	30%	33%

a. Los eventos eruptivos consisten en erupción cutánea, prurito, erupción maculopapular, urticaria, erupción vesículo-ampollosa, erupción pustular y reacción alérgica.

INNTR: Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa. IP: Inhibidor de la proteasa.

GADOR S.A.


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


GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 1957



Estudios 301A y 303. Anomalías de laboratorio: Las anomalías de laboratorio observadas en estos estudios se presentaron con frecuencias similares en los grupos tratados con EMTRIVA® y en los grupos control. En el cuadro 3 se presenta un resumen de las anomalías de laboratorio de grados 3 y 4.

Cuadro 3. Anomalías de laboratorio de grados 3 y 4, que aparecieron con el tratamiento, notificadas en $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con EMTRIVA®, en el estudio 301A o 303.

	303		301A	
	EMTRIVA® + ZDV/d4T + INNTR/IP (N = 294)	Lamivudina + ZDV/d4T + INNTR/IP (N = 146)	EMTRIVA® + didanosina + efavirenz (N = 286)	Estavudina + didanosina + efavirenz (N = 285)
Porcentaje con anomalía de laboratorio de grado 3 ó 4	31%	28%	34%	38%
GPT ($> 5,0 \times \text{LSN}^a$)	2%	1%	5%	6%
GOT ($> 5,0 \times \text{LSN}$)	3%	$< 1\%$	6%	9%
Bilirrubina ($> 2,5 \times \text{LSN}$)	1%	2%	$< 1\%$	$< 1\%$
Creatina-cinasa ($> 4,0 \times \text{LSN}$)	11%	14%	12%	11%
Neutrófilos ($< 750/\text{mm}^3$)	5%	3%	5%	7%
Amilasa pancreática ($> 2,0 \times \text{LSN}$)	2%	2%	$< 1\%$	1%
Amilasa sérica ($> 2,0 \times \text{LSN}$)	2%	2%	5%	10%
Glucosa sérica < 40 o > 250 mg/dl)	3%	3%	2%	3%
Lipasa sérica ($> 2,0 \times \text{LSN}$)	$< 1\%$	$< 1\%$	1%	2%
Triglicéridos (> 750 mg/dl)	10%	8%	9%	6%

a. LSN = límite superior de la normalidad

INNTR: Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa. IP: Inhibidor de la proteasa.

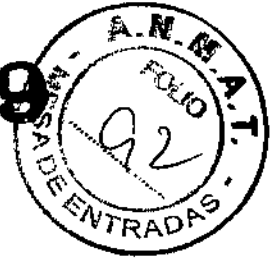
Estudio 934. Reacciones adversas aparecidas con el tratamiento: En el estudio 934, se administró a 511 sujetos sin tratamiento antirretroviral previo VIREAD® + EMTRIVA® asociado a efavirenz (N = 257), o bien zidovudina y lamivudina asociadas a efavirenz (N = 254). Las reacciones adversas observadas en este estudio fueron en general coherentes con las observadas en estudios anteriores en sujetos con o sin tratamiento previo con antirretrovirales (cuadro 4).

GADOR, S.A.

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

GADOR, S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 6857

6939



Cuadro 4. Algunas reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento^a (grados 2 a 4), notificadas en $\geq 5\%$ en cualquier grupo de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas).

	TDF ^b + EMTRIVA [®] + EFV	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Trastornos digestivos		
Diarrea	9%	5%
Náuseas	9%	7%
Vómitos	2%	5%
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		
Fatiga	9%	8%
Infecciones e infestaciones		
Sinusitis	8%	4%
Infecciones del tracto respiratorio superior	8%	5%
Nasofaringitis	5%	3%
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	6%	5%
Mareos	8%	7%
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	9%	7%
Insomnio	5%	7%
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Eventos eruptivos ^c	7%	9%

- 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.
- De la 96^a a la 144^a semanas del estudio, los sujetos recibieron TRUVADA[®] con efavirenz en lugar de VIREAD[®] + EMTRIVA[®] con efavirenz.
- Los eventos eruptivos consisten en erupciones cutáneas, erupciones exfoliativas, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica y erupción vesicular.

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

Noemi Greco
SILVA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 0957

AS

Estudio 934. Anomalías de laboratorio: En el cuadro 5 se muestran las anomalías de laboratorio significativas que se observaron en este estudio.

Cuadro 5. Anomalías de laboratorio significativas notificadas en $\geq 1\%$ de los sujetos de cualquiera de los grupos de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas).


	TDF ^a + EMTRIVA [®] + EFV	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Cualquier anomalía de laboratorio \geq grado 3	30%	26%
Colesterol en ayunas (> 240 mg/dl)	22%	24%
Creatina-cinasa (V: > 990 U/l) (M: > 845 U/l)	9%	7%
Amilasa sérica (> 175 U/l)	8%	4%
Fosfatasa alcalina (> 550 U/l)	1%	0%
GOT (V: > 180 U/l) (M: > 170 U/l)	3%	3%
GPT (V: > 215 U/l) (M: > 170 U/l)	2%	3%
Hemoglobina (< 8,0 mg/dl)	0%	4%
Hiperglucemia (> 250 mg/dl)	2%	1%
Hematuria (> 75 hematíes/CGA)	3%	2%
Glucosuria (3+)	< 1%	1%
Neutrófilos (< 750/mm ³)	3%	5%
Triglicéridos en ayunas (> 750 mg/dl)	4%	2%

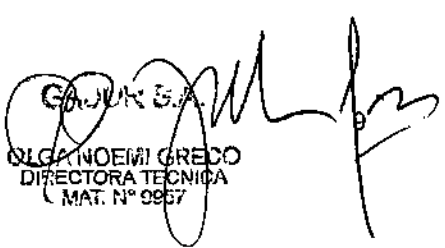
a. De la 96^a a la 144^a semanas del estudio, los sujetos recibieron TRUVADA[®] con efavirenz en lugar de VIREAD[®] + EMTRIVA[®] con efavirenz.

Estudios clínicos en sujetos pediátricos

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos del estudio 203, un estudio abierto y no controlado, de 116 sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 que recibieron emtricitabina durante 48 semanas. En general, el perfil de reacciones adversas en los sujetos pediátricos fue comparable al observado en los estudios clínicos de EMTRIVA[®] en los sujetos adultos [véase Reacciones adversas (6.1)]. La hiperpigmen-

GADOR S.A.


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


OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

6939



tación fue más frecuente en los niños. Entre las reacciones adversas adicionales que se identificaron en este estudio se cuenta la anemia.

Algunos acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento, con independencia de la causalidad, notificados en los sujetos durante 48 semanas de tratamiento, fueron los siguientes: infección (44%), hiperpigmentación (32%), aumento de la tos (28%), vómitos (23%), otitis media (23%), erupción cutánea (21%), rinitis (20%), diarrea (20%), fiebre (18%), neumonía (15%), gastroenteritis (11%), dolor abdominal (10%) y anemia (7%). Las anomalías de laboratorio de grado 3 y 4, que aparecieron con el tratamiento, las sufrió el 9% de los sujetos pediátricos, y consistieron en aumento de la amilasa ($> 2,0 \times \text{LSN}$) ($n = 4$), disminución de neutrófilos ($< 750/\text{mm}^3$) ($n = 3$), aumento de la GPT ($> 5 \times \text{LSN}$) ($n = 2$), aumento de la CPK ($> 4 \times \text{LSN}$) ($n = 2$) y un sujeto cada uno con aumento de la bilirrubina ($> 3,0 \times \text{LSN}$), aumento de la GGT ($> 10 \times \text{LSN}$), aumento de la lipasa ($> 2,5 \times \text{LSN}$), disminución de la hemoglobina ($< 7 \text{ g/dl}$), y disminución de la glucosa ($< 40 \text{ mg/dl}$).

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se ha estudiado la posibilidad de interacciones medicamentosas con EMTRIVA® asociado a zidovudina, indinavir, estavudina, famciclovir y fumarato de disoproxilo de tenofovir. No se observaron interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ninguno de estos fármacos. Los estudios de interacciones medicamentosas se describen en otro lugar del prospecto [véase *Farmacología clínica (11.2)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo de categoría B

No aumentó la incidencia de variaciones y malformaciones fetales 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 seres humanos con la dosis diaria recomendada. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en los animales no siempre predicen la respuesta en los seres humanos, EMTRIVA® sólo debe administrarse durante el embarazo si es estrictamente necesario.

Registro de embarazos expuestos a antirretrovirales: A fin de monitorear los resultados en los fetos de mujeres embarazadas expuestas a EMTRIVA®, se creó un registro de embarazos concebidos y gestados bajo tratamientos con antirretrovirales. Se recomienda que los médicos registren a las pacientes en <http://www.apregistry.com/> o se comuniquen al +54 9 11 3337 3658 o a farmacovigilancia@gador.com.ar.

GADOR S.A.

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

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

ACS

6939



8.2 Lactancia

Madres en período de lactancia: Se recomienda que las madres infectadas por el VIH-1 no den leche materna a sus hijos a fin de evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH-1. Las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas por el VIH-1 muestran que la emtricitabina se excreta en la leche materna de los seres humanos. Los lactantes cuyas madres estén recibiendo tratamiento con emtricitabina pueden correr el riesgo de desarrollar resistencia viral a la emtricitabina. Se desconocen otros riesgos asociados con la emtricitabina en los lactantes amamantados por madres que reciben tratamiento con emtricitabina. 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 den leche materna a los niños si están recibiendo EMTRIVA®.

8.3 Uso pediátrico

La inocuidad y la eficacia de la emtricitabina en los pacientes de tres meses a 21 años de edad son apoyadas por los datos obtenidos de tres estudios clínicos abiertos y no aleatorizados, en los que se administró emtricitabina a 169 pacientes infectados por el VIH-1, que no habían recibido tratamiento con antirretrovirales y que sí lo habían recibido (definidos como virológicamente suprimidos en un régimen que contenía lamivudina, en el que este medicamento fue reemplazado por la emtricitabina) [véase Estudios clínicos (13.3)].

Se estudiaron las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en 20 neonatos, nacidos de madres positivas para el VIH-1 [véase Estudios clínicos (13.3)]. Todos los recién nacidos fueron negativos para el VIH-1 al final del estudio; no se pudo determinar la eficacia de la emtricitabina en la prevención o el tratamiento del VIH-1.

8.4 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de EMTRIVA® no incluyeron el número suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores como para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes de edad avanzada debe ser cautelosa y se deben tener en cuenta la mayor frecuencia de disminución de las funciones cardíaca, renal o hepática, y las enfermedades concomitantes u otros tratamientos con fármacos.

8.5 Pacientes con insuficiencia renal

Se recomienda modificar la dosis o el intervalo de dosificación de EMTRIVA® en los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 50 ml/min o en los pacientes que precisan diálisis [véase Posología y administración (2.4)].

9 SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto conocido de EMTRIVA®. La experiencia clínica disponible con dosis superiores a la dosis terapéutica de EMTRIVA® es limitada. En un estudio de farmacología clínica se administraron dosis únicas de emtricitabina de 1200 mg a 11 sujetos. No se informaron reacciones adversas graves.



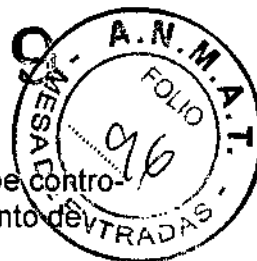
GADOR S.A.

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



OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

6939



Se desconocen los efectos de dosis más altas. Si hay una sobredosis, se debe controlar al paciente para detectar signos de toxicidad, y se debe aplicar el tratamiento de sostén habitual, según sea necesario.

El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina durante un período de diálisis de tres horas, comenzando dentro de las 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.

"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.

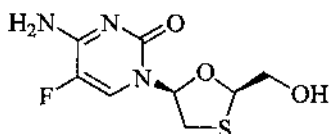
Optativamente otros Centros de Toxicología".

10 DESCRIPCIÓN

EMTRIVA® es el nombre comercial de la emtricitabina, un análogo de nucleósido sintético con actividad contra la retrotranscriptasa del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1).

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

Su fórmula molecular es C₈H₁₀FN₃O₃S, y su peso molecular, 247,24. Tiene la siguiente fórmula estructural:



La emtricitabina es un polvo 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.

EMTRIVA® se comercializa en cápsulas.

Las cápsulas de EMTRIVA® son para administración oral. Cada cápsula contiene 200 mg de emtricitabina y los componentes inactivos: crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona.

GADOR S.A.

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

Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

6939



11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de acción

La emtricitabina es un antiviral [véase Farmacología clínica (11.3)].

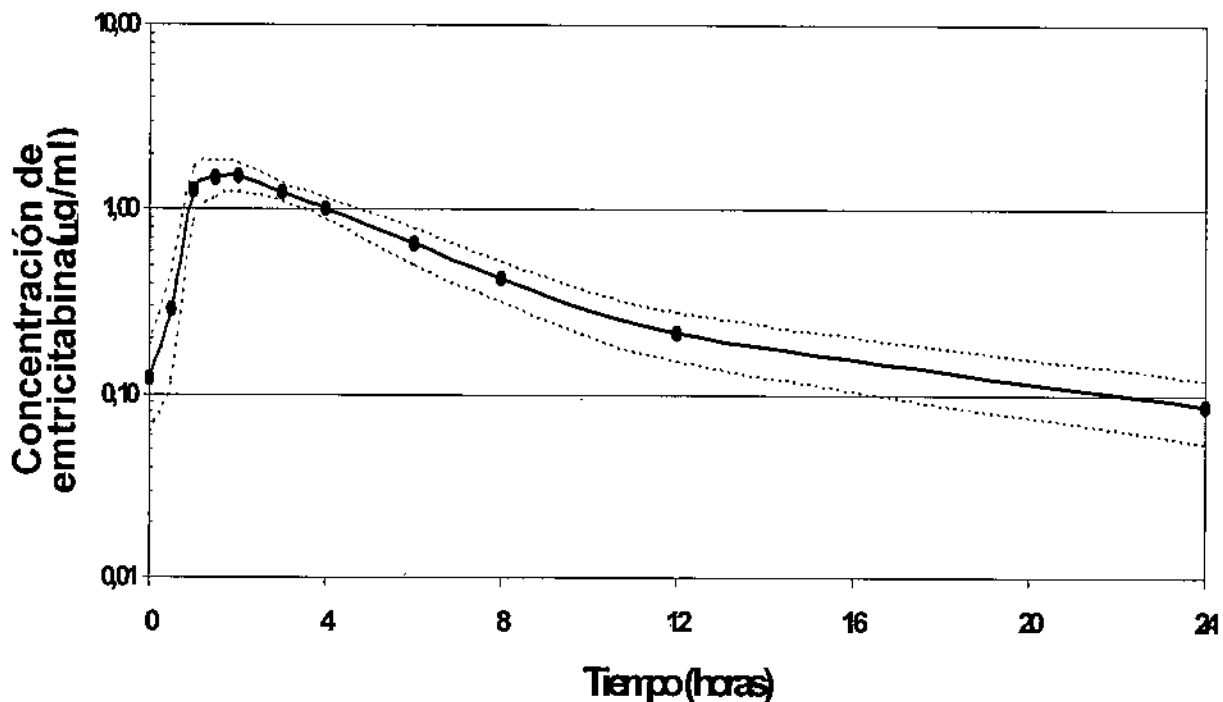
11.2 Propiedades farmacocinéticas

Adultos

Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en sujetos sanos y en sujetos infectados por el VIH-1. Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina son similares en estas poblaciones.

La figura 1 muestra el perfil de concentración media en función del tiempo de la emtricitabina en el plasma, en estado de equilibrio, en 20 sujetos infectados por el VIH-1 que recibieron EMTRIVA® en cápsulas.

Figura 1. Concentraciones medias (\pm IC del 95%) de emtricitabina en el plasma, en estado de equilibrio, en adultos infectados por el VIH-1 (N = 20)



Absorción

La emtricitabina se absorbe de manera rápida y extensa después de la administración por vía oral, y se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas después de una a dos horas de la administración de la dosis. Luego de la administración por vía oral de varias dosis de EMTRIVA® en cápsulas a 20 sujetos infectados por el VIH-1, la concentración máxima ($C_{máx}$) (media \pm DE) de emtricitabina en el plasma, en estado de equilibrio, fue de $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$, y el área bajo la curva de la concentración plasmática-

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar

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

Adelmo F. Abeniacar
GADOR S.A.
DAGA NORMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 0857

13

6939



tiempo durante un intervalo de 24 horas (AUC) fue de $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. La concentración mínima media en el plasma, en estado de equilibrio, a las 24 horas después de administrada la dosis, fue de $0,09 \mu\text{g}/\text{ml}$. La biodisponibilidad absoluta media de EMTRIVA® en cápsulas fue del 93%.

Las propiedades farmacocinéticas de varias dosis de emtricitabina son proporcionales a la dosis en un espectro de dosis de 25 a 200 mg.

Distribución

La unión *in vitro* de emtricitabina a las proteínas plasmáticas humanas es inferior al 4% y es independiente de la concentración en el intervalo de 0,02 a 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$. A la concentración plasmática máxima, la razón media de la concentración del fármaco entre el plasma y la sangre fue de $\sim 1,0$, y la razón media de la concentración del fármaco entre el semen y el plasma fue de $\sim 4,0$.

Metabolismo

Los estudios *in vitro* indican que la emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas del CYP450 humano. Después de la administración de ^{14}C -emtricitabina, se logró una recuperación completa de la dosis en la orina ($\sim 86\%$) y en las heces ($\sim 14\%$). El 13% de la dosis se recuperó en la orina como tres metabolitos depurativos. La biotransformación de la emtricitabina consiste en la oxidación de la porción de tiol para formar los 3'-sulfóxidos diastereoisómeros ($\sim 9\%$ de la dosis) y la conjugación con ácido glucurónico para formar 2'-O-glucurónido ($\sim 4\%$ de la dosis). No se identificaron otros metabolitos.

Eliminación

La semivida de la emtricitabina en el plasma es de aproximadamente 10 horas. La depuración renal de la emtricitabina es superior a la depuración calculada de creatinina, lo que sugiere filtración glomerular y secreción tubular activa. Puede haber competencia por la eliminación con otros compuestos que también se eliminan por la vía renal.

Efectos de los alimentos en la absorción oral

EMTRIVA® en cápsulas puede tomarse con o sin alimentos. La exposición sistémica de la emtricitabina (AUC) no resultó afectada, mientras que la $C_{\text{máx}}$ disminuyó un 29%, cuando se administraron cápsulas de EMTRIVA® con alimentos (una comida con alto contenido graso, de aproximadamente 1000 kcal).

Poblaciones especiales

Raza y sexo

Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina fueron similares en los sujetos adultos de ambos sexos y no se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.

Pacientes pediátricos

Se determinaron las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en estado estable en 77 sujetos pediátricos infectados por el VIH-1, y en cuatro grupos de edad se es-

GADOR, S.A.

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

GADOR, S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 0947

6939



tablecieron las características del perfil farmacocinético (cuadro 6). La exposición a la emtricitabina lograda en los sujetos pediátricos que recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg, hasta un máximo de 240 mg de solución oral, o una cápsula de 200 mg, es similar a las exposiciones logradas por los sujetos adultos que recibieron una dosis única diaria de 200 mg.

Se estudiaron las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en 20 recién nacidos, de madres positivas para el VIH-1. Cada madre recibió tratamiento antirretroviral combinado antes del parto y durante el mismo. Los recién nacidos recibieron un tratamiento profiláctico con zidovudina de hasta seis semanas después del nacimiento. Se administraron a los neonatos dos ciclos breves de emtricitabina en solución oral (cada uno, 3 mg/kg, una vez al día, durante cuatro días), durante los tres primeros meses de vida. El AUC observada en los recién nacidos que recibieron una dosis diaria de 3 mg/kg de emtricitabina fue similar al AUC observada en sujetos pediátricos de 3 meses a 17 años que recibieron una dosis diaria de emtricitabina de 6 mg/kg en solución oral, hasta 240 mg, o en una cápsula de 200 mg (cuadro 6).

Cuadro 6. Media \pm DE de los parámetros farmacocinéticos, por grupos de edad, de sujetos pediátricos y recién nacidos que recibieron EMTRIVA® en cápsulas o solución oral.

Edad	Recién nacidos expuestos al VIH-1	Sujetos pediátricos infectados por el VIH-1			
	0 a 3 meses (N = 20) ^a	3 a 24 meses (N = 14)	25 meses a 6 años (N = 19)	7 a 12 años (N = 17)	13 a 17 años (N = 27)
Formulación					
Cápsula (n)	0	0	0	10	26
Solución oral (n)	20	14	19	7	1
Dosis (mg/kg) ^b	3,1 (2,9 – 3,4)	6,1 (5,5 – 6,8)	6,1 (5,6 – 6,7)	5,6 (3,1 – 6,6)	4,4 (1,8 – 7,0)
C _{máx} (µg/ml)	1,6 \pm 0,6	1,9 \pm 0,6	1,9 \pm 0,7	2,7 \pm 0,8	2,7 \pm 0,9
AUC (µg·h/ml)	11,0 \pm 4,2	8,7 \pm 3,2	9,0 \pm 3,0	12,6 \pm 3,5	12,6 \pm 5,4
T _{1/2} (h)	12,1 \pm 3,1	8,9 \pm 3,2	11,3 \pm 6,4	8,2 \pm 3,2	8,9 \pm 3,3

a. Se realizaron dos evaluaciones farmacocinéticas en 20 recién nacidos, en los tres primeros meses de vida. La mediana (intervalo) de edad del lactante en el día de la evaluación farmacocinética fue de 26 (5 - 81) días.

b. Media (intervalo).

Pacientes geriátricos

No se han evaluado completamente las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina se alteran en los sujetos con insuficiencia renal [Véase Precauciones y advertencias (5.4)]. En los sujetos adultos con una depuración de creatinina inferior a 50 ml/min o con enfermedad renal terminal

GADOR S.A.

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

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

(ERT) con requerimiento de diálisis, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la emtricitabina aumentaron debido a una disminución de la depuración renal (cuadro 7). Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de EMTRIVA® en los pacientes adultos con una depuración de creatinina inferior a 50 ml/min o en los pacientes adultos con enfermedad renal terminal que precisan diálisis [véase *Posología y administración* (2.4)]. No se conocen los efectos de la insuficiencia renal sobre las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en los pacientes pediátricos.

Cuadro 7. Media \pm DE de los parámetros farmacocinéticos en sujetos adultos con distintos grados de función renal.

Depuración de creatinina (ml/min)	> 80 (N = 6)	50 – 80 (N = 6)	30 – 49 (N = 6)	< 30 (N = 5)	ERT ^a < 30 (N = 5)
Valor inicial de depuración de creatinina (ml/min)	107 \pm 21	59,8 \pm 6,5	40,9 \pm 5,1	22,9 \pm 5,3	8,8 \pm 1,4
$C_{m\acute{a}x}$ (μ g/ml)	2,2 \pm 0,6	3,8 \pm 0,9	3,2 \pm 0,6	2,8 \pm 0,7	2,8 \pm 0,5
AUC (μ g·h/ml)	11,8 \pm 2,9	19,9 \pm 1,2	25,1 \pm 5,7	33,7 \pm 2,1	53,2 \pm 9,9
CL/F (ml/min)	302 \pm 94	168 \pm 10	138 \pm 28	99 \pm 6	64 \pm 12
CLr (ml/min)	213 \pm 89	121 \pm 39	69 \pm 32	30 \pm 11	N.C. ^b

a. Sujetos con enfermedad renal terminal (ERT) que precisan diálisis.

b. N.C. = no corresponde

Hemodiálisis: El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina durante un período 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.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en los sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, las enzimas hepáticas no metabolizan la emtricitabina, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser limitada.

Evaluación de las interacciones medicamentosas

En concentraciones de hasta 14 veces las observadas *in vivo*, la emtricitabina no inhibió, *in vitro*, el metabolismo de fármacos mediado por cualquiera de las siguientes isoformas del CYP en seres humanos: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. La emtricitabina no inhibió la enzima responsable de la glucuronidación (uridina-5'-difosfoglucuronil transferasa). A partir de los resultados de los experimentos *in vitro* y de las vías de eliminación conocidas de la emtricitabina, la posibili-

GADOR S.A.

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

GILGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



dad de interacciones mediadas por el CYP que involucren a la emtricitabina con otros medicamentos es baja.

Se ha evaluado EMTRIVA® en voluntarios sanos, asociado a fumarato de disoproxilo de tenofovir, zidovudina, indinavir, famciclovir y estavudina. Los cuadros 8 y 9 resumen los efectos farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina, y los efectos de la emtricitabina en las propiedades farmacocinéticas del fármaco coadministrado.

Cuadro 8. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de la emtricitabina en presencia del fármaco administrado concomitantemente.^a

Fármaco co-administrado	Dosis del fármaco co-administrado (mg)	Dosis de emtricitabina (mg)	N	% de cambio de los parámetros farmacocinéticos de la emtricitabina ^b (IC 90%)		
				C _{máx}	AUC	C _{mín}
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.C.
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	↔	↔	N.C.
Estavudina	40 x 1	200 x 1	6	↔	↔	N.C.

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

b. ↑ = Aumento; ↓ = Disminución; ↔ = Sin efecto; N.C. = no corresponde.

Cuadro 9. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en presencia de emtricitabina.^a

Fármaco co-administrado	Dosis del fármaco co-administrado (mg)	Dosis de emtricitabina (mg)	N	% de cambio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado ^b (IC 90%)		
				C _{máx}	AUC	C _{mín}

GADOR S.A.

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

Alga Noemí Greco
ALGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 0257

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.C.
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	↔	↔	N.C.
Estavudina	40 x 1	200 x 1	6	↔	↔	N.C.

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

11.3 Microbiología

Mecanismo de acción


La emtricitabina, un nucleósido sintético análogo 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 del VIH-1, al competir con el sustrato natural, 5'-trifosfato de desoxicitidina, y al incorporarse al ADN viral incipiente, lo que produce la terminación de la cadena. El 5'-trifosfato de emtricitabina es un inhibidor débil de la polimerasa del ADN α , β , ϵ de los mamíferos, y de la polimerasa del ADN γ mitocondrial.

Actividad antiviral

Se evaluó la actividad antiviral de la emtricitabina en cultivo de células, contra cepas aisladas en la clínica y en el laboratorio del VIH-1, en líneas celulares linfoblastoides, la línea celular MAGI-CCR5 y células mononucleares de sangre periférica. El valor de la concentración efectiva 50 (CE₅₀) de la emtricitabina estuvo en el intervalo de 0,0013 a 0,64 μ M (0,0003 a 0,158 μ g/ml). Se observaron efectos aditivos a los efectos sinérgicos en estudios de asociación medicamentosa de emtricitabina con inhibidores nucleósidos de la retrotranscriptasa (abacavir, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, zidovudina), inhibidores no nucleósidos de la retrotranscriptasa (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). La emtricitabina presentó actividad antiviral en cultivo de células contra los clados A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (los valores de la CE₅₀ variaron entre 0,007 y 0,075 μ M) y mostró una actividad específica de cepas contra el VIH-2 (los valores de CE₅₀ fueron de 0,007 a 1,5 μ M).

Se evaluó la actividad *in vivo* de la emtricitabina en dos estudios clínicos en los que se administró a 101 sujetos 25 a 400 mg al día de EMTRIVA[®], como monoterapia, durante 10 a 14 días. Se observó un efecto antiviral relacionado con la dosis, con una mediana de disminución respecto al valor inicial en plasma del ARN del VIH-1 de 1,3 log₁₀ a una dosis de 25 mg una vez al día, y de 1,7 log₁₀ a 1,9 log₁₀ a una dosis de 200 mg una o dos veces al día.

GADOR S.A.


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


 OLGA NOEMÍ GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9857

6939



Resistencia

Se han seleccionado cepas del VIH-1 resistentes a la 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).

Se han recuperado cepas del VIH-1 resistentes a la emtricitabina de algunos sujetos tratados con emtricitabina sola o asociada a otros antirretrovirales. En un estudio clínico de sujetos sin tratamiento previo con antirretrovirales, tratados con EMTRIVA[®], didanosina y efavirenz [véase *Estudios clínicos (13.1)*], las cepas aisladas del 37,5% de los sujetos con fracaso virológico mostraron una disminución de la sensibilidad a la emtricitabina. El análisis genotípico de estas cepas aisladas mostró que la resistencia se debió a sustituciones de M184V/I en el gen de la retrotranscriptasa del VIH-1.

En un estudio clínico de sujetos sin tratamiento previo con antirretrovirales, tratados con EMTRIVA[®], VIREAD[®] y efavirenz, o con zidovudina, lamivudina y efavirenz [véase *Estudios clínicos (13.1)*], se realizaron análisis de resistencia en los aislamientos del VIH-1 de todos los sujetos con fracaso virológico confirmado y más de 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en la 144^a semana o que interrumpieron precozmente el tratamiento. 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 a la resistencia a EMTRIVA[®] y a lamivudina, en 2/19 cepas aisladas de sujetos analizados en el grupo tratado con EMTRIVA[®] + VIREAD[®], y en 10/29 cepas aisladas de sujetos analizados en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina. En las 144 semanas del estudio 934, ningún sujeto había presentado una sustitución K65R detectable en su VIH-1, según los análisis genotípicos habituales.

Resistencia cruzada

Se ha reconocido la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores nucleósidos de la retrotranscriptasa. Las cepas aisladas resistentes a la emtricitabina (M184V/I) presentaron resistencia cruzada a la lamivudina y la zalcitabina, pero mantuvieron la sensibilidad en el cultivo celular a la didanosina, la estavudina, el tenofovir, la zidovudina y los inhibidores no nucleósidos de la retrotranscriptasa (delavirdina, efavirenz y nevirapina). Las cepas aisladas de VIH-1 que contienen la sustitución K65R, seleccionadas *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 nucleósidos de la retrotranscriptasa fue sensible a la emtricitabina.

GADOR S.A.

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

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857

0938



12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogénesis, mutagénesis, trastorno de la fertilidad

En los estudios de carcinogenicidad 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 o los análisis de micronúcleos en ratones.

La emtricitabina no afectó a la fertilidad en ratas machos ni en ratones machos y hembras, con exposiciones (AUC) aproximadamente 140 veces superiores y 60 veces superiores, respectivamente, a las exposiciones 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.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1 Pacientes adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales:

Estudio 934

Se informan los datos obtenidos en 144 semanas en el estudio 934, un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo, de comparación entre EMTRIVA® + fumarato de disoproxilo de tenofovir (tenofovir DF) administrados en asociación con efavirenz, y zidovudina y lamivudina en combinación de dosis fija asociadas a efavirenz, en 511 sujetos sin tratamiento previo con antirretrovirales. Desde la 96ª a la 144ª semanas del estudio, los sujetos recibieron la asociación de dosis fija de EMTRIVA®/tenofovir DF con efavirenz, en lugar de EMTRIVA® + tenofovir DF con efavirenz. Los sujetos tenían una edad promedio de 38 años (intervalo, 18 a 80 años), el 86% era varón, el 59% era de raza blanca, y el 23%, de raza negra. El recuento promedio inicial de linfocitos CD4⁺ fue de 245 linfocitos/mm³ (intervalo de 2 a 1191) y la mediana del ARN del VIH-1 plasmático inicial fue de 5,01 log₁₀ copias/ml (intervalo, 3,56 a 6,54). Los sujetos se estadificaron según el recuento inicial de linfocitos CD4⁺ (< o ≥ 200 linfocitos/mm³); el 41% tenía recuentos de linfocitos CD4⁺ < 200 linfocitos/mm³ y el 51% de los sujetos tenía cargas virales 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 sujetos 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° 0937

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

Resultados	48ª semana		144ª semana	
	EMTRIVA® + TDF + EFV (N = 244)	AZT/3TC + EFV (N = 243)	EMTRIVA® + TDF + EFV (N = 227) ^a	AZT/3TC + EFV (N = 229) ^a
Sensibles al tratamiento ^b	84%	73%	71%	58%
Fracaso virológico ^c	2%	4%	3%	6%
Rebote	1%	3%	2%	5%
Nunca se suprimió	0%	0%	0%	0%
Cambio en la pauta antirretroviral	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 ^d	10%	14%	20%	22%

- a. Se excluyó del análisis a los sujetos 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 en el estudio después de la 48ª semana o de la 96ª semana.
- b. Los sujetos lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 confirmado < 400 copias/ml hasta la 48ª y la 144ª semanas.
- c. Incluye: rebrote viral confirmado y fracaso confirmado en lograr < 400 copias/ml hasta la 48ª y la 144ª semanas.
- d. Incluye los sujetos perdidos en el seguimiento, retiro o abandono del sujeto, incumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

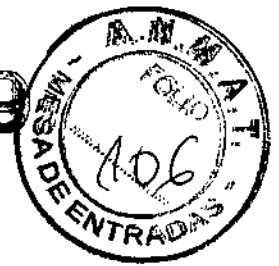
Hasta la 48ª semana, el 84% de los sujetos del grupo tratado con EMTRIVA® + tenofovir DF y el 73% de los sujetos del grupo tratado con zidovudina/lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 400 copias/ml (hasta la 144ª semana: 71% y 58%, respectivamente). La diferencia en la proporción de sujetos 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 interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas y a otros motivos en el grupo tratado con zidovudina/lamivudina, en este estudio abierto. Además, el 80% de los sujetos tratados con EMTRIVA® + tenofovir DF y el 70% de los sujetos tratados con zidovudina/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⁺ fue de 190 linfocitos/mm³ en el grupo tratado con EMTRIVA® + tenofovir DF, y de 158 linfocitos/mm³ en el grupo que recibió zidovudina/lamivudina (en la 144ª semana: 312 y 271 linfocitos/mm³, respectivamente).

A las 48 semanas, 7 sujetos del grupo tratado con EMTRIVA® + tenofovir DF y 5 sujetos del grupo tratado con zidovudina y lamivudina experimentaron una nueva reacción de clase C según la clasificación del CDC (10 y 6 sujetos, respectivamente, hasta las 144 semanas).

GADOR S.A.

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

[Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 2967



Estudio 301A

El estudio 301A fue un estudio clínico multicéntrico de 48 semanas de duración, con doble enmascaramiento ("doble ciego"), con control activo, de comparación entre EMTRIVA® (200 mg una vez al día) administrado en asociación con didanosina y efavirenz, frente a estavudina, didanosina y efavirenz, en 571 sujetos adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales. Los sujetos tenían una edad promedio de 36 años (intervalo, 18 a 69 años); el 85% era varón, el 52% era de raza blanca, el 16%, de raza negra y el 26% era de origen hispanoamericano. Los sujetos tuvieron un recuento promedio inicial de linfocitos CD4⁺ de 318 linfocitos/mm³ (intervalo, 5 a 1317) y una mediana del ARN del VIH-1 plasmático inicial de 4,9 log₁₀ copias/ml (intervalo, 2,6 a 7,0). El 38% de los sujetos tenía cargas virales iniciales > 100.000 copias/ml, y el 31%, recuentos de linfocitos CD4⁺ < 200 linfocitos/ml. En el cuadro 11 se presentan los resultados de los tratamientos.

Cuadro 11. Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente en la 48ª semana (Estudio 301A).

Resultados	EMTRIVA® + didanosina + efavirenz (N = 286)	Estavudina + didanosina + efavirenz (N = 285)
Sensibles al tratamiento ^a	81% (78%)	68% (59%)
Fracaso virológico ^b	3%	11%
Muerte	0%	< 1%
Interrupción debido a reacciones adversas	7%	13%
Interrupción por otros motivos ^c	9%	8%

- a. Los sujetos lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 confirmado < 400 copias/ml (< 50 copias/ml) hasta la 48ª semana.
- b. Incluye a los sujetos que no lograron la supresión virológica o que presentaron un rebrote después de lograr la supresión virológica.
- c. Incluye: sujetos perdidos en el seguimiento, retiro o abandono del sujeto, incumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

El aumento promedio del recuento de linfocitos CD4⁺ con respecto al valor inicial fue de 168 linfocitos/mm³ en el grupo tratado con EMTRIVA® y de 134 linfocitos/mm³ en el grupo tratado con estavudina.

A las 48 semanas, en el grupo que recibió EMTRIVA®, 5 sujetos (1,7%) sufrieron una nueva reacción de Clase C, según la clasificación del CDC, en comparación con 7 sujetos (2,5%) del grupo que recibió estavudina.

13.2 Pacientes adultos con tratamiento previo con antirretrovirales

Estudio 303

El estudio 303 fue un estudio clínico multicéntrico, de 48 semanas, abierto y con control activo, de comparación entre EMTRIVA® (200 mg una vez al día) y lamivudina, en asociación con estavudina, o zidovudina y un inhibidor de la proteasa o un inhibidor no nu-

GADOR S.A.

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

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



cleósido de la retrotranscriptasa, en 440 sujetos adultos, que recibieron un régimen de tres antirretrovirales conteniendo lamivudina durante un tiempo mínimo de 12 semanas antes de entrar en el estudio, y que tenían ARN del VIH-1 ≤ 400 copias/ml.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:2 para continuar el tratamiento con lamivudina (150 mg dos veces al día) o para cambiar a EMTRIVA® (200 mg una vez al día). Todos los sujetos se mantuvieron en su pauta de fondo estable. Los sujetos tenían una edad promedio de 42 años (rango, 22 a 80 años); el 86% era varón, el 64% era de raza blanca, el 21%, de raza negra, y el 13%, latinos. Los sujetos tenían un recuento promedio inicial de linfocitos CD4⁺ de 527 linfocitos/mm³ (intervalo, 37 a 1909), y una mediana del ARN del VIH-1 plasmático inicial de 1,7 log₁₀ copias/ml (rango, 1,7 a 4,0).

La mediana de la duración del tratamiento previo con antirretrovirales fue de 27,6 meses. En el cuadro 12 se presentan los resultados de los tratamientos.

Cuadro 12. Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente en la 48ª semana (Estudio 303).

Resultados	EMTRIVA® + ZDV/d4T + INNTRI/IP (N = 294)	Lamivudina + ZDV/d4T + INNTR/IP (N = 146)
Sensibles al tratamiento ^a	77% (67%)	82% (72%)
Fracaso virológico ^b	7%	8%
Muerte	0%	< 1%
Interrupción debido a una reacción adversa	4%	0%
Interrupción por otros motivos ^c	12%	10%

- Los sujetos lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 confirmado < 400 copias/ml (< 50 copias/ml) hasta la 48ª semana.
- Incluye a los sujetos que no lograron la supresión virológica o que presentaron un rebrote después de lograr la supresión virológica.
- Incluye: sujetos perdidos en el seguimiento, retiro o abandono del sujeto, incumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

El aumento promedio del recuento de linfocitos CD4⁺ con respecto al valor inicial fue de 29 linfocitos/mm³ en el grupo tratado con EMTRIVA® y de 61 linfocitos/mm³ en el grupo tratado con lamivudina.

A las 48 semanas, en el grupo que recibió EMTRIVA®, 2 sujetos (0,7%) sufrieron una nueva reacción de Clase C, según la clasificación del CDC, en comparación con 2 sujetos (1,4%) del grupo que recibió lamivudina.

13.3 Pacientes pediátricos

En tres estudios clínicos abiertos y sin asignación aleatoria, se administró emtricitabina a 169 sujetos infectados por el VIH-1, que no habían recibido tratamiento con antirretrovirales y que sí lo habían recibido (definidos como virológicamente suprimidos en un

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniácar
ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957 23

6939



régimen que contenía lamivudina, en el que la lamivudina fue sustituida por emtricitabina), con edades comprendidas entre los tres meses y los 21 años. Los sujetos recibieron EMTRIVA® en solución oral, una vez al día (6 mg/kg, hasta un máximo de 240 mg/día) o EMTRIVA® en cápsulas (una sola cápsula de 200 mg una vez al día), asociado por lo menos a otros dos antirretrovirales.

Los sujetos tenían una edad promedio de 7,9 años (intervalo, 0,3 a 21 años); el 49% era varón, el 15% era de raza blanca, el 61%, de raza negra, y el 24%, latinos. Los sujetos tenían una mediana del ARN del VIH-1 inicial de 4,6 log₁₀ copias/ml (intervalo, 1,7 a 6,4), y un recuento promedio inicial de linfocitos CD4⁺ de 745 linfocitos/mm³ (intervalo, 2 a 2650). A las 48 semanas de tratamiento, la proporción total de sujetos que lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 400 copias/ml fue del 86%, y de < 50 copias/ml, del 73%. El aumento promedio del recuento de linfocitos CD4⁺ con respecto al valor inicial fue de 232 linfocitos/mm³ (-945, +1512). El perfil de reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos fue similar al de los sujetos adultos, salvo la aparición de anemia y la frecuencia más alta de hiperpigmentación en los niños [véase Reacciones adversas (6)].

Se estudiaron las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en 20 recién nacidos de madres positivas para el VIH-1. Cada madre recibió tratamiento antirretroviral combinado antes del parto y durante el mismo. Los neonatos recibieron un tratamiento profiláctico con zidovudina de hasta seis semanas después del nacimiento. Se administraron a los recién nacidos dos ciclos breves de emtricitabina en solución oral (cada uno, 3 m/kg, una vez al día, durante cuatro días), durante los tres primeros meses de vida. Las exposiciones a la emtricitabina en los recién nacidos fueron similares a las exposiciones alcanzadas en los sujetos de 3 meses a 17 años [véase Farmacología clínica (11.2)]. Durante los dos períodos cortos de administración de emtricitabina, en los recién nacidos tratados no se identificó ningún problema de seguridad del fármaco. Todos los recién nacidos fueron negativos para el VIH-1 al final del estudio; no se pudo determinar la eficacia de la emtricitabina en la prevención o el tratamiento del VIH-1.

14 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

EMTRIVA® se presenta en envases conteniendo 10, 20, 30, 60, 90, 100, 500 y 1000 cápsulas, siendo los dos Últimas de Uso Hospitalario Exclusivamente.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente no mayor a 30° C.

15 CONSEJOS PARA EL PACIENTE

Véase Información para el paciente.

Se debe informar a los pacientes de lo siguiente:

- EMTRIVA® no cura la infección por VIH-1 y los pacientes pueden seguir presentando enfermedades asociadas con esta infección, incluidas las infecciones oportunistas.

GADOR S.A.

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

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

6939



tas. Los pacientes deben permanecer bajo el cuidado de un médico cuando usan EMTRIVA®.

- Los pacientes deben evitar las actividades que puedan transmitir el VIH a otras personas.
 - **No deben compartir agujas ni otros materiales de inyección.**
 - **No deben compartir elementos personales que puedan tener sangre o líquidos corporales, como cepillos de dientes y hojas de afeitar.**
 - **No deben tener ningún tipo de relación sexual sin usar protección.** Siempre deben tomarse los mayores recaudos de seguridad al tener relaciones sexuales, utilizando preservativos de látex o poliuretano para reducir las probabilidades de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.
 - **No deben amamantar.** EMTRIVA® se excreta en la leche materna. Las madres con VIH-1 no deben amamantar, ya que el VIH-1 puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.
- Se desconocen los efectos a largo plazo de EMTRIVA®.
- EMTRIVA® en cápsulas sólo debe ingerirse por vía oral.
- Es importante tomar EMTRIVA® 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, incluidos casos mortales. El tratamiento con EMTRIVA® 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 *Precauciones y advertencias* (5.1)].
- Se les debe realizar a 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 anti-retroviral.
- 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 interrumpido la administración de EMTRIVA®.
- EMTRIVA® no debe administrarse concomitantemente con las asociaciones de dosis fija de efavirenz, emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir, de emtricitabina, rilpivirina y fumarato de disoproxilo de tenofovir, y de emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir, ni con otros fármacos que contengan lamivudina, incluyendo las asociaciones de lamivudina y zidovudina, sulfato de abacavir y lamivudina o sulfato de abacavir, lamivudina y zidovudina [véase *Precauciones y advertencias* (5.3)].
- Puede ser necesario ajustar la dosis o el intervalo de dosificación de EMTRIVA® en los pacientes con insuficiencia renal [véase *Posología y administración* (2.4)].

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI BRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957 25

6939



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

EMTRIVA®

EMTRICITABINA 200 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Norteamericana

Cápsulas

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de Emtriva® contiene

Emtricitabina

200 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina, Crospovidona, Povidona, Estearato de magnesio

c.s.


Lea la información para el paciente que se incluye con EMTRIVA® 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 EMTRIVA®. **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 EMTRIVA®.

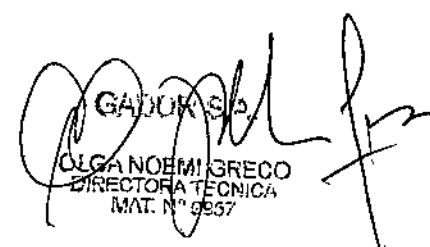
¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre EMTRIVA®?

- Algunas personas que tomaron medicamentos como EMTRIVA® (un análogo de nucleósidos) sufrieron una enfermedad grave llamada acidosis láctica (acumulación de un ácido en la sangre). La acidosis láctica puede ser una emergencia médica y puede ser necesario tratarla en el hospital. Llame inmediatamente a su médico si tiene los siguientes signos de acidosis láctica.
 - Se siente muy débil o cansado.
 - Tiene dolor muscular inusual (fuera de lo normal).
 - 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.

GADOR, S.A.


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

GADOR, S.A.


OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

26

6939



- Tiene latidos rápidos o irregulares.
- **Algunas personas que toman medicamentos como EMTRIVA® 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 de problemas hepáticos.**
 - La piel o la parte blanca de los ojos se pone amarilla (ictericia).
 - La orina se torna oscura.
 - La materia fecal (heces) se torna clara.
 - No tiene ganas de comer durante varios días o más.
 - Tiene malestar estomacal (náuseas).
 - Tiene dolor en la parte baja del estómago (dolor abdominal).
- **Es posible que sea más propenso a presentar acidosis láctica o problemas hepáticos si es mujer, si tiene mucho sobrepeso (es obeso) o si toma medicamentos análogos de nucleósidos, como EMTRIVA®, desde hace mucho tiempo.**
- **Si también está infectado por el virus de la hepatitis B (VHB), necesita un seguimiento médico riguroso durante varios meses después de interrumpir el tratamiento con EMTRIVA®. El seguimiento consiste en exámenes médicos y análisis de sangre para controlar el VHB, el cual podría empeorar. Los pacientes con infección por el virus de la hepatitis B que toman EMTRIVA® 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 EMTRIVA®?

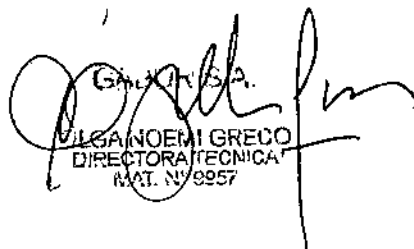
EMTRIVA® es un tipo de medicamento llamado inhibidor nucleósido de la retrotranscriptasa del VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana). EMTRIVA® se usa siempre con otros medicamentos contra el VIH-1 para el tratamiento de las personas con infección por el VIH-1. **EMTRIVA® es para adultos y niños, pero no se ha estudiado completamente en adultos mayores de 65 años.**

La infección por el VIH destruye los linfocitos T CD4⁺, que son importantes para el sistema inmunitario. El sistema inmunitario ayuda a combatir las infecciones. Después de que se destruye un gran número de linfocitos T, se desarrolla el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

EMTRIVA® ayuda a bloquear la retrotranscriptasa del VIH-1, una sustancia química del organismo (enzima) necesaria para que el VIH-1 se multiplique. EMTRIVA® puede reducir la cantidad de VIH-1 en la sangre (carga viral). EMTRIVA® 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).

GADOR S.A.


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


GADOR S.A.
VILGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9257

6939



EMTRIVA® no cura la infección por el VIH-1 ni el SIDA. Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo de EMTRIVA®. Las personas que toman EMTRIVA® 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 infecciones son la neumonía, las infecciones por el virus del herpes y las infecciones por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC). **Es muy importante que consulte periódicamente a su médico mientras toma EMTRIVA®.**

¿Quiénes no deben tomar EMTRIVA®?

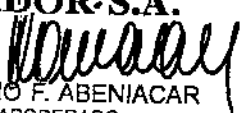
- No tome EMTRIVA® si es alérgico a EMTRIVA® o a cualquiera de sus componentes. El principio activo es emtricitabina. Consulte al final de este folleto una lista completa de los componentes.
- No tome EMTRIVA® si ya está tomando las asociaciones de dosis fija de efavirenz, emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir, de emtricitabina, rilpivirina y fumarato de disoproxilo de tenofovir, o de emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; o medicamentos que contienen lamivudina, incluyendo las asociaciones de lamivudina y zidovudina, sulfato de abacavir y lamivudina o sulfato de abacavir, lamivudina y zidovudina, ya que estos medicamentos contienen los mismos componentes o componentes similares.

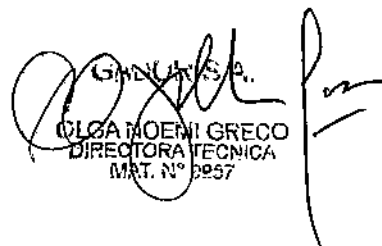
¿Qué le debo informar a mi médico antes de tomar EMTRIVA®?

Informe a su médico:

- **Si está embarazada o planea quedar embarazada.** No sabemos si EMTRIVA® puede dañar al feto. Usted y su médico deberán decidir si EMTRIVA® es adecuado para usted. Si toma EMTRIVA® mientras está embarazada, hable con su médico sobre cómo puede inscribirse en el registro de embarazos de mujeres tratadas con antivirales de EMTRIVA®.
- **Si está amamantando.** No debe amamantar a su bebé si es positiva para el VIH, ya que podría transmitirle el virus. Además, EMTRIVA® puede pasar a la leche materna, desconociéndose 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.** Tal vez tenga que tomar EMTRIVA® con menor frecuencia.
- **Si tiene problemas hepáticos, entre ellos la infección por el virus de la hepatitis B.**
- **Informe a su médico sobre todas sus enfermedades.**
- **Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma,** como los medicamentos de venta con receta y de venta libre, y los suplementos dietéticos. 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 es-

GADOR S.A.


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


GADOR S.A.
OLGA MOENI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 2257

6939



ta lista a todos sus médicos y a su farmacéutico cada vez que los consulte o que le preparen una receta.

¿Cómo debo tomar EMTRIVA®?

- Tome EMTRIVA® por vía oral, 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.
- Posología en adultos: La dosis habitual de EMTRIVA® es de una cápsula una vez al día.
- Posología en los niños: El médico del niño calculará la dosis correcta de EMTRIVA®, según el peso del niño.
- EMTRIVA® se usa siempre con otros medicamentos contra el VIH-1.
- EMTRIVA® se puede tomar con o sin alimentos. Éstos no afectan la acción de EMTRIVA®.
- Si se olvida de tomar EMTRIVA®, tómelo apenas lo recuerde ese mismo día. No tome más de una dosis de EMTRIVA® 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 EMTRIVA® ni de otros medicamentos contra el VIH-1.**
- Cuando sus cápsulas de EMTRIVA® 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 EMTRIVA® y volverse más difícil de tratar.
- Debe permanecer bajo cuidado del médico mientras esté tomando EMTRIVA®. No cambie ni interrumpa el tratamiento sin antes hablar con su médico.
- Si toma una dosis excesiva de EMTRIVA®, llame inmediatamente al centro de toxicología o de urgencias más cercano.

¿Qué debo evitar mientras tomo EMTRIVA®?

Evite hacer cosas que puedan propagar la infección por el VIH-1.

- **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 afeitar.**
- **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 disminuir las probabilidades de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.
- **No amamante.** EMTRIVA® puede pasar al bebé a través de la leche materna. Además, las madres con VIH-1 no deben amamantar, ya que el VIH-1 puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

GADOR S.A.

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

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



¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EMTRIVA®?

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

- **Acidosis láctica** (acumulación de un ácido en la sangre). La acidosis láctica puede ser una emergencia médica y puede ser necesario tratarla 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 EMTRIVA®?").
- **Problemas hepáticos graves (hepatotoxicidad)**, con agrandamiento 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 EMTRIVA®?").
- **"Rebrotos" de la infección por el virus de la hepatitis B**, en los que la enfermedad regresa repentinamente de forma más agresiva que antes, pueden ocurrir si deja de tomar EMTRIVA®. EMTRIVA® no está aprobado para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB).

Otros efectos secundarios con EMTRIVA® 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 EMTRIVA® 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.

Los efectos secundarios más frecuentes de EMTRIVA® cuando se usan con otros medicamentos contra el VIH-1 son dolor de cabeza, diarrea y náuseas. Otros efectos secundarios son reacción alérgica, mareos, problemas del sueño, sueños anormales, vómitos, indigestión, dolor en el estómago, dolor, debilidad y erupción cutánea. También puede presentarse decoloración de la piel con la administración de EMTRIVA®.

Se han presentado otros efectos secundarios en los pacientes que toman EMTRIVA®. Sin embargo, es posible que estos efectos secundarios hayan sido provocados por otros medicamentos que los pacientes toman o por la propia infección por el VIH-1. Algunos de estos efectos secundarios pueden ser graves.

Esta lista de efectos secundarios no es completa. Si tiene preguntas sobre los efectos secundarios, consulte a su médico o farmacéutico. Debe informar de inmediato a su médico si presenta síntomas nuevos o continuos. Su médico podrá ayudarle a controlar estos efectos secundarios.

GADOR S.A.

AS
DELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

[Signature]
GADORA
SOLGA NOEMI GREGO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857 30

6939



Conservación de EMTRIVA®

- Conserve EMTRIVA® y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.
- Conserve las cápsulas de EMTRIVA® a temperatura ambiente menor a 30°C.
- No conserve su medicamento en lugares demasiados fríos o calientes.
- No conserve medicamentos vencidos o que ya no usa. Si desecha los medicamentos, asegúrese de que los niños no los encuentren.

Información general acerca de EMTRIVA®:

Los medicamentos a veces se recetan para enfermedades que no se mencionan en los prospectos. No use EMTRIVA® para otra enfermedad para la cual no fue recetado. No dé EMTRIVA® a otras personas, aún cuando tengan los mismos síntomas que usted, ya que podría perjudicarlas.

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

¿Cuáles son los componentes de EMTRIVA®?

Principio activo: emtricitabina

Componentes no activos de EMTRIVA® cápsulas: crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y povidona.

EMTRIVA® es una marca comercial registrada de Gilead Sciences, Inc.

"MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Elaborado en Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064-3500 EE. UU. para Gilead Sciences Inc, EE. UU.

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


Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.255.

Fecha de última revisión: ___/___/___

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIAGAR,
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


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

