



"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 Nº 6341

BUENOS AIRES, 16 OCT 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011037-13-5 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 el país de GILEAD SCIENCES INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y la información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRUVADA / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO - EMTRICITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg (equivalente a Tenofovir Disoproxil 245 mg) - EMTRICITABINA 200 mg, aprobada por Certificado Nº 52.903.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y la Circular ANMAT Nº 004/2013.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de



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

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

DISPOSICIÓN Nº **6341**

Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 244 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 TRUVADA / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO – EMTRICITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg (equivalente a Tenofovir Disoproxil 245 mg) – EMTRICITABINA 200 mg, aprobada por Certificado Nº 52.903 y Disposición Nº 2031/06, propiedad de la firma GADOR S.A., representante en el país de GILEAD SCIENCES INC., cuyos textos constan



"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° 6341

de fojas 121 a 151, 161 a 191 y 201 a 231, para los prospectos y de fojas 152 a 160, 192 a 200 y 232 a 240, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2031/06 los prospectos autorizados por las fojas 121 a 151 y la información para el paciente autorizada por las fojas 152 a 160, 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° 52.903 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° 1-0047-0000-011037-13-5

DISPOSICIÓN N°

js

6341

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"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°..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.903 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., representante en el país de GILEAD SCIENCES INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRUVADA / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO - EMTRICITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg (equivalente a Tenofovir Disoproxil 245 mg) - EMTRICITABINA 200 mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, información para el paciente.-	Anexo de Disposición N° 2123/10.-	Prospectos de fs. 121 a 151, 161 a 191 y 201 a 231, corresponde desglosar de fs. 121 a 151. Información para el paciente de fs. 152 a 160, 192 a 200 y 232 a

Handwritten signature and initials



"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.

		240, corresponde desglosar de fs. 152 a 160.-
--	--	---

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GADOR S.A., representante en el país de GILEAD SCIENCES INC., Titular del Certificado de Autorización N° 52.903 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....**16 OCT 2013**

Expediente N° 1-0047-0000-011037-13-5

DISPOSICIÓN N°

js




Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

6314



TRUVADA

EMTRICITABINA 200 mg
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Venta bajo receta archivada

Cómprimidos recubiertos

Industria canadiense

Industria alemana

Industria irlandesa

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

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

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

GADOR S.A.

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

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

As

6/3/17



Cada comprimido recubierto contiene:

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

1 INDICACIONES

TRUVADA[®], una asociación de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, está indicado en combinación con otros antirretrovirales (tales como inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa o inhibidores de la proteasa) para el tratamiento de la infección causada por el VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más.

Deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con TRUVADA[®] para tratar la infección por el VIH-1:

- No se recomienda el uso de TRUVADA[®] como parte de una pauta de tres nucleósidos.
- TRUVADA[®] no se debe administrar concomitantemente con asociaciones en dosis fijas de emtricitabina, tenofovir y efavirenz, o elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. TRUVADA[®] no debe administrarse concomitantemente con emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato ni con productos que contengan lamivudina [véase *Advertencias y precauciones (5.4)*].
- En los pacientes que hayan recibido anteriormente tratamiento con antirretrovirales, el uso de TRUVADA[®] debe basarse en los análisis de laboratorio y en los tratamientos anteriores [véase *Farmacología clínica (11.3)*].

2 POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de TRUVADA[®] en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más, con un peso corporal superior o igual a 35 kg, es de un comprimido (que contiene 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato) una vez por día, administrado por vía oral con o sin alimentos.

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

6.3/4/11



2.2 Ajuste de la dosis en caso de disfunción renal

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

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve (depuración de creatinina de 50 a 80 ml/min). No hay datos disponibles que permitan hacer recomendaciones sobre la dosis a utilizar en pacientes pediátricos con disfunción renal.

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

	Depuración de creatinina (ml/min) ^a		
	≥ 50	30 – 49	< 30 (incluso los pacientes que requieren hemodiálisis)
Intervalo de administración recomendado	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se debe administrar TRUVADA®.

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

Debe vigilarse sistemáticamente la depuración de creatinina calculada y del fósforo sérico en todos los pacientes con disfunción renal leve [véase Advertencias y precauciones (5.3)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS

TRUVADA® se comercializa en comprimidos. Cada comprimido contiene 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (que equivale a 245 mg de disoproxilo de tenofovir). Los comprimidos son de color azul, tienen forma de cápsula, están recubiertos, y tienen la palabra "GILEAD" grabada en bajorrelieve de un lado y "701" del otro lado.

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

GADOR S.A.
[Handwritten signature]
C/ILGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 9957
3



4 CONTRAINDICACIONES

TRUVADA® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad previamente comprobada a cualquiera de los componentes del producto. TRUVADA® debe utilizarse únicamente en asociación con otros antirretrovirales.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

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

5.2 Infección por el VHB

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

5.3 Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal

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

GADOR S.A.

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

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



63

Se recomienda calcular la depuración de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y según se requiera clínicamente durante el tratamiento con TRUVADA®. Debe realizarse la vigilancia sistemática de la depuración de creatinina calculada y del fósforo sérico en todos los pacientes con riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que han sufrido anteriormente alteraciones renales mientras recibían dipivoxilo de adefovir.

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

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

5.4 Administración concomitante con otros productos

TRUVADA® es una asociación en dosis fijas de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. No administre TRUVADA® concomitantemente con asociaciones en dosis fijas de emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato y efavirenz, o elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. No administre TRUVADA® concomitantemente con emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato. Debido a las semejanzas entre la emtricitabina y la lamivudina, no administre TRUVADA® concomitantemente con otros fármacos que contengan lamivudina, como lamivudina/zidovudina, lamivudina, sulfato de abacavir/lamivudina o sulfato de abacavir/lamivudina/zidovudina.

No administre TRUVADA® con dipivoxilo de adefovir.

5.5 Disminución de la densidad mineral ósea

Debe considerarse la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) en los pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más que estén infectados por el VIH-1 y tengan antecedentes de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, dichos suplementos pueden ser beneficiosos. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas.

Tenofovir disoproxil fumarato: En un estudio de 144 semanas de duración, en pacientes adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales, se observaron disminuciones en la DMO en la columna lumbar y en la cadera, en ambos grupos del estudio. En la semana 144, hubo una disminución porcentual media significativamente superior respecto al valor inicial de la DMO de la columna lumbar en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato + lamivudina + efavirenz, en comparación con los pacientes tratados con estavudina + lamivudina + efavirenz. Los cambios en la DMO en la cadera fueron similares en los dos grupos de tratamiento. En ambos grupos, la mayor parte de

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 985

6347



la disminución de la DMO se produjo en las primeras 24 a 48 semanas del estudio, y mantuvo durante 144 semanas. El 28% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato frente al 21% de los pacientes del grupo de comparación experimentó una disminución de al menos el 5% de la DMO en la columna o del 7% de la DMO en la cadera. Se notificaron fracturas clínicamente relevantes (sin incluir los dedos de los pies y de las manos) en cuatro pacientes del grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato y en seis pacientes del grupo de comparación. El tenofovir disoproxil fumarato se asoció con aumentos significativos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina sérica específica del tejido óseo, osteocalcina sérica, telopéptido C sérico y telopéptido N urinario), lo que sugiere un mayor recambio óseo. Las concentraciones de hormona paratiroidea en el suero y de 1,25-vitamina D también fueron más altas en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato.

En un estudio clínico en el que participaron sujetos pediátricos de 12 años o más que estaban infectados por el VIH-1 (estudio 321), los efectos óseos fueron similares a los de los sujetos adultos. En circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en este grupo etario. En este estudio, la tasa media de ganancia ósea fue menor en el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato que en el grupo que recibió placebo. Seis sujetos tratados con tenofovir disoproxil fumarato y un sujeto tratado con placebo presentaron una pérdida significativa (mayor que el 4%) de la DMO en la columna lumbar al cabo de 48 semanas. Entre los 28 sujetos que recibieron tenofovir disoproxil fumarato durante 96 semanas, las puntuaciones Z disminuyeron -0,341 para la columna lumbar y -0,458 para el cuerpo completo. El crecimiento del esqueleto (estatura) no se vio afectado. Los marcadores de recambio óseo en sujetos pediátricos de 12 años o más que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato indican un aumento del recambio óseo, lo cual concuerda con los efectos observados en adultos.


Se desconocen los efectos de los cambios asociados al tenofovir disoproxil fumarato en la DMO, y de los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y en el riesgo futuro de fracturas. Para obtener información adicional, consulte el prospecto de VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato).

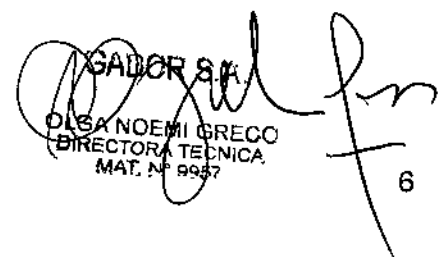
Se han notificado casos de osteomalacia (asociada a tubulopatía renal proximal y que puede contribuir a las fracturas) en relación con el uso de tenofovir disoproxil fumarato [véase Reacciones adversas (6.2)].

5.6 Redistribución de las grasas

Se ha observado la redistribución o acumulación de la grasa corporal, incluso obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, emaciación 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.

GADOR S.A.


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


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957
6

63147



5.7 Síndrome de reconstitución inmunitaria

Se han notificado casos de síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado, incluso con TRUVADA®. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral de asociación, 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 casos de trastornos autoinmunitarios (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 aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento.

5.8 Fracaso virológico temprano

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

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis [véanse Advertencia recuadrada, Advertencias y precauciones (5.1)].
- Exacerbaciones graves agudas de la hepatitis B [véanse Advertencia recuadrada, Advertencias y precauciones (5.2)].
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal [véase Advertencias y precauciones (5.3)].
- Disminución de la densidad mineral ósea [véase Advertencias y precauciones (5.5)].
- Síndrome de reconstitución inmunitaria [véase Advertencias y precauciones (5.7)].

6.1 Reacciones adversas a partir de la experiencia 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 puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Estudios clínicos en sujetos adultos

GADOR S.A.
Abeniácar
ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4 094.086

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


6347

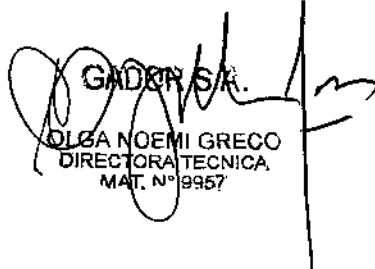


Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior o igual al 10%, cualquier gravedad) que se produjeron en el estudio 934, un estudio clínico con control activo de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, consisten en diarrea, náuseas, fatiga, cefalea, mareos, depresión, insomnio,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

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

Estudio 934. Reacciones adversas aparecidas con el tratamiento: En el estudio 934, a 511 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo se les administró tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina en combinación con efavirenz (N = 257), o bien zidovudina y lamivudina en combinación con efavirenz (N = 254) durante 144 semanas. Los sujetos tenían una media de edad de 40 años (intervalo de 20 a 73 años) y eran predominantemente de sexo masculino (88%). En total, el 65% era de raza blanca, el 17% era de raza negra y el 13% era de origen hispano. Por lo general, las reacciones adversas observadas en este estudio fueron coherentes con las observadas en otros estudios en pacientes con o sin tratamiento previo, tratados con tenofovir disoproxil fumarato o emtricitabina (cuadro 2).

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

9
AS

6341



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

	FTC + TDF + EFV ^b	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Trastornos digestivos		
Diarrea	9%	5%
Náuseas	9%	7%
Vómitos	2%	5%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Fatiga	9%	8%
Infecciones		
Sinusitis	8%	4%
Infecciones en las vías respiratorias superiores	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 del tejido subcutáneo		
Erupciones cutáneas ^c	7%	9%

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

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

GADOR S.A.

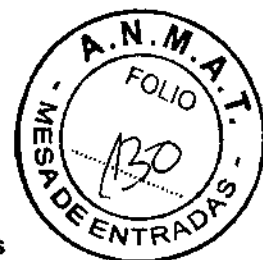
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

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

9
3

53/1



Cuadro 3. Anomalías de laboratorio significativas notificadas en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas).

	FTC + TDF + EFV ^a	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 quinasa (H: >990 U/l) (M: >845 U/l)	9%	7%
Amilasa sérica (> 175 U/l)	8%	4%
Fosfatasa alcalina (> 550 U/l)	1%	0%
AST (H: >180 U/l) (M: >170 U/l)	3%	3%
ALT (H: > 215 U/l) (M: > 170 U/l)	2%	3%
Hemoglobina (< 8,0 mg/dl)	0%	4%
Hiper glucemia (> 250 mg/dl)	2%	1%
Hematuria (> 75 hematíes/CAR)	3%	2%
Glucosuria ($\geq 3+$)	< 1%	1%
Neutrófilos (< 750/mm ³)	3%	5%
Triglicéridos en ayunas (> 750 mg/dl)	4%	2%

a. De la semana 96 a la 144 del ensayo, los pacientes recibieron TRUVADA[®] con efavirenz en lugar de tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina con efavirenz.

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

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

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 3957

Estudios clínicos en sujetos pediátricos de 12 años o más

Emtricitabina: Además de las reacciones adversas notificadas en los adultos, se observaron anemia e hiperpigmentación en el 7% y 32%, respectivamente, de los sujetos pediátricos (edades entre 3 meses y menos de 18 años) que recibieron tratamiento con emtricitabina en el más grande de los dos estudios pediátricos abiertos no controlados (N=116). Para obtener información adicional, consulte el prospecto de EMTRIVA® (emtricitabina).

Tenofovir disoproxil fumarato: En un estudio clínico pediátrico realizado en sujetos de 12 a menos de 18 años de edad, las reacciones adversas observadas en los sujetos pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato concordaron con las reacciones observadas en los estudios clínicos realizados con tenofovir disoproxil fumarato en adultos [véase *Advertencias y precauciones (5.5)*].

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de tenofovir disoproxil fumarato. No se han identificado otras reacciones adversas durante el uso de emtricitabina después de su aprobación. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción alérgica, incluso angioedema

Trastornos de la nutrición y el metabolismo

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

Trastornos digestivos

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conjuntivo

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

Trastornos renales y urinarios

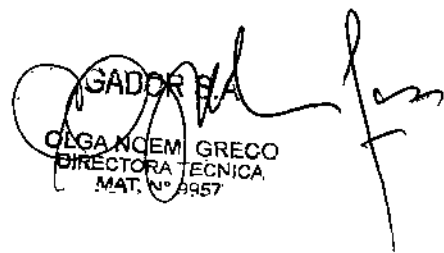
Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrótica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Astenia



GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4 094 086



GADOR S.A.
OLGA NJEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 6957

11

637



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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

7.1 Didanosina

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

Cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato con didanosina, la $C_{máx}$ y el AUC de la didanosina administrada como formulación amortiguada o con recubrimiento entérico aumentaron significativamente [véase *Farmacología clínica* (11.2)]. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las concentraciones más altas de didanosina podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a este fármaco, como pancreatitis y neuropatía. Se ha observado la supresión de los recuentos de linfocitos CD4⁺ en pacientes que recibieron tenofovir DF con didanosina en dosis de 400 mg diarios.

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

7.2 Atazanavir

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

El tenofovir disminuye el AUC y la $C_{mín}$ del atazanavir [véase *Farmacología clínica* (11.2)]. Cuando se administra concomitantemente con TRUVADA®, se recomienda administrar atazanavir en dosis de 300 mg con ritonavir en dosis de 100 mg. El atazanavir sin ritonavir no se debe administrar concomitantemente con TRUVADA®.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4 094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 985

63417



7.3 Lopinavir/Ritonavir

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

7.4 Fármacos que afectan a la función renal

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría B para el embarazo

Registro de embarazos con antirretrovirales: A fin de monitorear los resultados en los fetos de mujeres embarazadas expuestas a TRUVADA[®], se ha establecido un registro de embarazos concebidos y gestados durante tratamientos con antirretrovirales (*Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*). Se recomienda a los médicos que registren a las pacientes que queden embarazadas en el sitio de Internet <http://www.apregistry.com> o que se comuniquen al +54 9 11 3337-3658 o farmacovigilancia@gador.com.ar.

Resumen de los riesgos

TRUVADA[®] se ha evaluado en una cantidad limitada de mujeres durante el embarazo y el período posparto. Los datos obtenidos de seres humanos y animales sugieren que TRUVADA[®] no incrementa en general el riesgo de defectos congénitos importantes en comparación con las tasas prevalentes. Sin embargo, no existen ensayos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios en seres humanos no permiten descartar la posibilidad de que se produzcan efectos perjudiciales, TRUVADA[®] debe administrarse durante el embarazo solo si es estrictamente necesario.

Consideraciones clínicas

Hasta julio de 2011, el APR ha recibido informes prospectivos de 764 y 1219 exposiciones a tratamientos con emtricitabina y tenofovir, respectivamente, en el primer trimestre; 321 y 455 exposiciones, respectivamente, en el segundo trimestre; y 140 y

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4 094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9987

63411



257 exposiciones, respectivamente, en el tercer trimestre. Se produjeron defectos congénitos en 18 de 764 (2,4%) nacimientos vivos correspondientes a tratamientos con emtricitabina y en 27 de 1219 (2,2%) nacimientos vivos correspondientes a tratamientos con tenofovir (exposición en el primer trimestre); y en 10 de 461 (2,2%) nacimientos vivos correspondientes a tratamientos con emtricitabina y en 15 de 714 (2,1%) nacimientos vivos correspondientes a tratamientos con tenofovir (exposición en el segundo/tercer trimestre). Entre las mujeres embarazadas en la población de referencia de los EE. UU., la tasa de prevalencia de defectos congénitos es del 2,7%. No se observó ninguna asociación entre la emtricitabina o el tenofovir y los defectos congénitos generales observados en el APR.

Datos en animales

Emtricitabina: No aumentó la incidencia de variaciones y malformaciones fetales en estudios de toxicidad embrifetal 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.

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

8.2 Madres en período de lactancia

Lactancia: Se recomienda que las madres infectadas por el VIH-1 no amamenten a sus hijos, a fin de evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH-1.

Los estudios en seres humanos han demostrado que tanto el tenofovir como la emtricitabina se excretan en la leche materna de los seres humanos. Dado que se desconocen los riesgos de una exposición de nivel bajo a la emtricitabina y al tenofovir en los lactantes, se debe indicar a las madres que no amamenten si están recibiendo TRUVADA®.

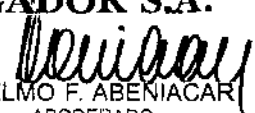
Emtricitabina

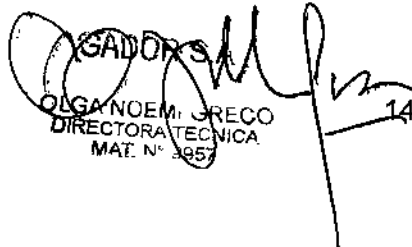
Las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas por el VIH-1 muestran que la emtricitabina se excreta en la leche materna. Los lactantes cuyas madres estén recibiendo tratamiento con emtricitabina pueden correr el riesgo de desarrollar resistencia viral a la emtricitabina. Se desconocen otros riesgos asociados con la emtricitabina en los lactantes amamantados por madres que reciben tratamiento con emtricitabina.

Tenofovir disoproxil fumarato

Las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas por el VIH-1 muestran que el tenofovir se excreta en la leche materna. Se desconocen los riesgos asociados con el tenofovir, incluso el riesgo de desarrollar resistencia viral al tenofovir, en los lactantes amamantados por madres que reciben tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato.

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4 094.086


GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 3957

14

0.000000



8.3 Uso pediátrico

TRUVADA® debe administrarse a pacientes pediátricos solo a partir de los 12 años con un peso corporal superior o igual a 35 kg, ya que es un comprimido de asociación en dosis fijas que contiene un componente, el tenofovir disoproxil fumarato, cuya inocuidad y eficacia aún no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 12 años o con un peso inferior a 35 kg [véanse *Advertencias y precauciones (5.5)*, *Reacciones adversas (6.1)* y *Farmacología clínica (11.2)*].

8.4 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato no incluyeron el número suficiente de pacientes de 65 años o más como para determinar si responden de forma diferente que los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes de edad avanzada debe ser cautelosa y se debe 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 disfunción renal

Se debe modificar el intervalo de administración de TRUVADA® en los pacientes adultos con depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min. No se debe utilizar TRUVADA® en los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 ml/min ni en los pacientes con enfermedad renal terminal que requieren diálisis [véase *Posología/Dosificación – Modo de administración (2.2)*].

9 SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

Opcionalmente, otros centros de Toxicología”.

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

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

Tenofovir disoproxil fumarato: La experiencia clínica disponible con dosis superiores a la dosis terapéutica de tenofovir disoproxil fumarato de 300 mg es limitada. En un estudio, se administraron 600 mg de tenofovir disoproxil fumarato a 8 pacientes, por vía

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

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

3 317 17



oral, durante 28 días, y no se notificaron reacciones adversas graves. Se desconocen los efectos de dosis más altas.

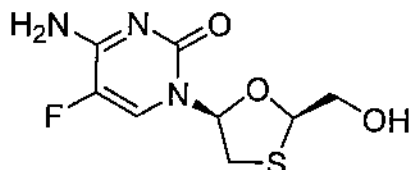
El tenofovir se elimina de forma eficaz mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Luego de una dosis única de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, una sesión de hemodiálisis de cuatro horas eliminó aproximadamente el 10% de la dosis de tenofovir administrada.

10 DESCRIPCIÓN

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

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

Su fórmula molecular es $C_8H_{10}FN_3O_3S$, y su peso molecular, 247,24. Tiene la siguiente fórmula estructural:



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

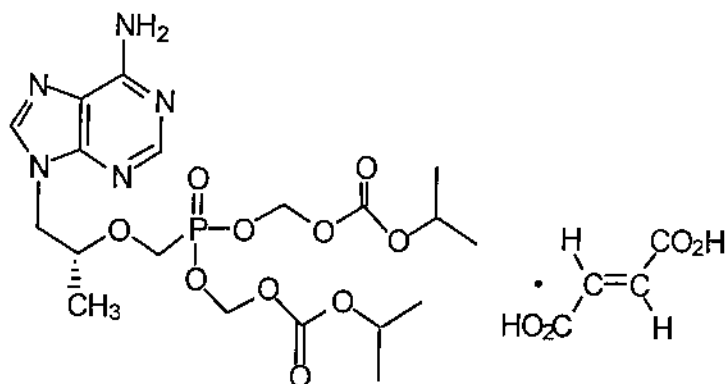
Tenofovir disoproxil fumarato: El tenofovir disoproxil fumarato es una sal de ácido fumárico del éster bis-isopropoxicarboniloximetil derivado del tenofovir. El nombre químico del tenofovir disoproxil fumarato es fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[[(isopropoxicarbonil)oxi]-metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina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

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 4957

6 JUN 17



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

Los comprimidos de TRUVADA® se administran por vía oral. Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (que equivalen a 245 mg de disoproxilo de tenofovir) como principios activos. Los comprimidos también incluyen los siguientes excipientes: croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado (sin gluten). Los comprimidos están recubiertos con Opadry II azul Y-30-10701, que contiene laca de aluminio FD&C azul n.º 2, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, lactosa monohidrato, dióxido de titanio y triacetina.

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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

11.1 Mecanismo de acción

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

11.2 Farmacocinética

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

Emtricitabina: Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina se resumen en el cuadro 4. Después de la administración oral de emtricitabina, la emtricitabina se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de una a dos horas después de la administración de la dosis. Menos del 4% de la emtricitabina se une *in vitro* a las proteínas plasmáticas de seres humanos, y la unión es

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 995

6 3/4 11



independiente de la concentración, dentro del rango de 0,02 a 200 $\mu\text{g/ml}$. Después de la administración de emtricitabina radiomarcada, se recupera aproximadamente el 86% en la orina y el 13% como metabolitos. Los metabolitos de la emtricitabina son 3'-sulfóxido diastereómeros y su conjugado con ácido glucurónico. La emtricitabina se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de una dosis oral única de emtricitabina, la semivida de la emtricitabina en el plasma es de aproximadamente 10 horas.

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

Cuadro 4. Parámetros farmacocinéticos de una dosis única de emtricitabina y tenofovir en adultos.^a

	Emtricitabina	Tenofovir
Biodisponibilidad oral en ayunas ^b (%)	92 (83,1 – 106,4)	25 (NC – 45,0)
Semivida de eliminación terminal plasmática ^b (horas)	10 (7,4 – 18,0)	17 (12,0 – 25,7)
$C_{\text{máx}}$ ^c ($\mu\text{g/ml}$)	$1,8 \pm 0,72^d$	$0,30 \pm 0,09$
AUC ^c ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$10,0 \pm 3,12^d$	$2,29 \pm 0,69$
CL/F ^c (ml/min)	302 ± 94	1043 ± 115
CL _{renal} ^c (ml/min)	213 ± 89	243 ± 33

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

Efectos de los alimentos en la absorción oral

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

GADOR S.A.
 ADELMO F. ABENIÁCAR
 APODERADO
 4 094.086

GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 3657 18

6/3/17



cuando se administró TRUVADA® con comidas con un alto contenido de grasas o con comidas ligeras.

Poblaciones especiales

Raza

Emtricitabina: No se identificaron diferencias farmacocinéticas atribuibles a la raza después de la administración de emtricitabina.

Tenofovir disoproxil fumarato: No hubo un número suficiente de sujetos de grupos raciales y étnicos, aparte de la raza blanca, para poder determinar adecuadamente las posibles diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones después de la administración de tenofovir disoproxil fumarato.

Sexo

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

Pacientes pediátricos

TRUVADA® no debe administrarse a pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 que sean menores de 12 años o que tengan un peso inferior a 35 kg.

Emtricitabina: Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en estado de equilibrio se determinaron en 27 sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 de entre 13 y 17 años de edad que recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg hasta una dosis máxima de 240 mg en solución oral o 200 mg en cápsula; 26 de los 27 pacientes de este grupo etario recibieron la cápsula de 200 mg de emtricitabina. Los valores medios (\pm DE) de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC fueron de $2,7 \pm 0,9 \mu\text{g/ml}$ y $12,6 \pm 5,4 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. Las exposiciones alcanzadas en los sujetos pediátricos de 12 a menos de 18 años de edad fueron similares a las alcanzadas en adultos que recibieron dosis de 200 mg una vez al día.

Tenofovir disoproxil fumarato: Las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en estado de equilibrio se evaluaron en 8 sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 (edad entre 12 y menos de 18 años). Los valores medios (\pm DE) de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{tau} son $0,38 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ y $3,39 \pm 1,22 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. La exposición al tenofovir alcanzada en estos sujetos pediátricos que recibieron dosis diarias de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato por vía oral fue similar a las exposiciones alcanzadas en los adultos que recibieron 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato una vez al día.

Pacientes geriátricos

No se han evaluado totalmente las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina y del tenofovir en personas de edad avanzada (65 años o más).

Pacientes con disfunción renal

Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina y del tenofovir están alteradas en los pacientes con disfunción renal [véase Advertencias y precauciones (5.3)]. En los pacientes adultos con depuración de creatinina inferior a 50 ml/min, aumentaron la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-∞} de la emtricitabina y del tenofovir. Se recomienda modificar el intervalo de

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4 094 086

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

6341



administración de TRUVADA® en los pacientes adultos con depuración de creatinina de 30 a 49 ml/min. No hay datos disponibles que permitan hacer recomendaciones sobre la dosis a utilizar en pacientes pediátricos con disfunción renal. TRUVADA® no se debe emplear en pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 ml/min ni en pacientes con enfermedad renal terminal que requieren diálisis [véase Posología/Dosificación – Modo de administración (2.2)].

Pacientes con disfunción hepática

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

Evaluación de las interacciones farmacológicas

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

Los estudios *in vitro* y los estudios clínicos farmacocinéticos sobre interacciones farmacológicas han demostrado que la posibilidad de interacciones mediadas por el CYP que afectan a la emtricitabina y al tenofovir con otros medicamentos es baja.

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

GADOR S.A.

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

Olga Noem Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

6317



Cuadro 5. Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de la emtricitabina en presencia del fármaco administrado concomitantemente.^a

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de emtricitabina (mg)	N	% de cambio en los parámetros farmacocinéticos de la emtricitabina ^b (IC del 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.P.
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	↔	↔	N.P.
Estavudina	40 x 1	200 x 1	6	↔	↔	N.P.

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

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

Cuadro 6. Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en presencia de emtricitabina.^a

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de emtricitabina (mg)	N	% de cambio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado ^b (IC del 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	↔	↔	↔
Zidovudina	300 dos veces al día x 7 días	200 una vez al día x 7 días	27	↑ 17 (↑ 0 a ↑ 38)	↑ 13 (↑ 5 a ↑ 20)	↔
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	↔	↔	N.P.
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	↔	↔	N.P.
Estavudina	40 x 1	200 x 1	6	↔	↔	N.P.

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

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

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8967

63410



Cuadro 7. Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del tenofovir^a en presencia del fármaco administrado concomitantemente.

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

- a. Los sujetos recibieron 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato una vez al día.
 b. Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ↔; NC = No calculado.
 c. Prospecto del sulfato de atazanavir.

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

63411



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

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

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

23

6341

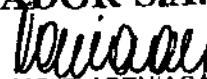



Tacrolimus	0,05 mg/kg dos veces al día x 7 días	21	↔	↔	↔
------------	--------------------------------------	----	---	---	---

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

Después de administrar varias dosis a pacientes no infectados por el VIH que recibieron tratamiento de mantenimiento crónico con metadona o anticonceptivos orales, o dosis únicas de ribavirina, las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en estado de equilibrio fueron similares a las observadas en estudios anteriores, lo que indica la falta de interacciones farmacológicas clínicamente importantes entre estos fármacos y el tenofovir disoproxil fumarato.

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

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9947

8'31/4 11



Cuadro 9. Interacciones farmacológicas: Parámetros farmacocinéticos de la didanosina en presencia de tenofovir disoproxil fumarato.

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

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

11.3 Microbiología

Mecanismo de acción

Emtricitabina: La emtricitabina, un análogo nucleosídico sintético de la citidina, es fosforilado por enzimas celulares para formar 5'-trifosfato de emtricitabina. El 5'-trifosfato de emtricitabina inhibe la actividad de la retrotranscriptasa (RT) del VIH-1, al competir con el sustrato natural 5'-trifosfato de desoxicitidina e incorporarse al ADN viral incipiente, lo que produce la terminación de la cadena. El 5'-trifosfato de emtricitabina es un inhibidor débil de las polimerasas α, β y ε del ADN de mamíferos, y de la polimerasa y del ADN mitocondrial.

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

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4 094.086

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



inhibidor débil de las polimerasas α y β del ADN de mamíferos, y de la polimerasa γ del ADN mitocondrial.

Actividad antiviral

Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: Se observaron efectos antivirales sinérgicos en estudios de asociación que evaluaron la actividad antiviral de la emtricitabina y del tenofovir juntos en cultivo celular.

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


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

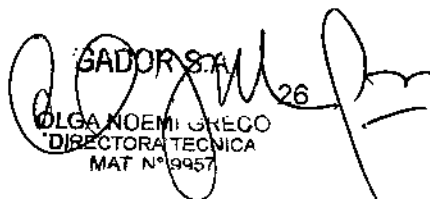
Resistencia

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

En un estudio clínico con pacientes sin tratamiento antirretroviral previo [estudio 934, véase Estudios clínicos (13.1)] se realizó un análisis de resistencia en cepas aisladas del VIH-1 de todos los pacientes con fracaso virológico confirmado, con más de 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en la semana 144 o que habían abandonado el estudio en forma temprana. La aparición de sustituciones asociadas a la resistencia al efavirenz se produjo con mayor frecuencia y fue similar en todos los grupos de tratamiento. Se observó la sustitución de aminoácidos M184V, asociada con resistencia

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4 094 086


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 19957

6341.



a la emtricitabina y la lamivudina, en 2/19 de las cepas aisladas de pacientes analizados en el grupo tratado con emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato, y en 10/29 de las cepas aisladas de pacientes analizados en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina. En las 144 semanas del estudio 934, ningún paciente había presentado una sustitución K65R detectable en su VIH-1, según los análisis genotípicos habituales.

Emtricitabina: Se han seleccionado cepas aisladas 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).

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


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

Resistencia cruzada

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

Emtricitabina: Las cepas aisladas resistentes a la emtricitabina (M184V/I) presentaron resistencia cruzada a la lamivudina y la zalcitabina, pero mantuvieron la sensibilidad en cultivo celular a la didanosina, la estavudina, el tenofovir, la zidovudina y los INNRT (delavirdina, efavirenz y nevirapina). Las cepas aisladas del 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 nucleosídicos de la retrotranscriptasa fue sensible a la emtricitabina.

GADOR S.A.


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


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

6371



Tenofovir disoproxil fumarato: Las cepas aisladas del VIH-1 de sujetos (N = 20) cuyo VIH-1 expresó una media de tres sustituciones de aminoácidos de la RT asociadas a la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) presentaron una disminución de 3,1 veces en la sensibilidad al tenofovir. Los pacientes cuyo virus expresaba una sustitución L74V sin sustituciones asociadas a la resistencia a la zidovudina (N = 8) presentaron una disminución de la respuesta al tenofovir disoproxil fumarato. Se dispone de datos limitados en el caso de pacientes cuyo virus expresaba una sustitución Y115F (N = 3), una sustitución Q151M (N = 2) o una inserción T69 (N = 4), todos los cuales presentaban una disminución de la respuesta.

12 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

12.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

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

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

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

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

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

No hubo efectos en la fertilidad, la capacidad de apareamiento ni el desarrollo embrionario temprano cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato a ratas machos, en una dosis equivalente a 10 veces la dosis en seres humanos, según comparaciones de la superficie corporal durante 28 días antes del apareamiento, y a

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.
OSGA NOEMI GRELO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 9957

28

6341



ratas hembras durante 15 días antes del apareamiento, hasta el séptimo día de gestación. Sin embargo, hubo una alteración del ciclo estral en las ratas hembras.

12.2 Toxicología y/o farmacología en animales

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

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


13 ESTUDIOS CLÍNICOS

El estudio clínico 934 avala el empleo de TRUVADA® en comprimidos para el tratamiento de la infección por el VIH-1. Los datos adicionales que avalan el uso de TRUVADA® se obtuvieron del estudio clínico 903, en el que se administraron lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato juntos a pacientes adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales, y del estudio clínico 303, en el que la emtricitabina y la lamivudina demostraron eficacia, inocuidad y resistencia similares como parte de politerapias. Para obtener información adicional sobre estos estudios, consulte los prospectos de VIREAD® (tenofovir DF) y de EMTRIVA® (emtricitabina).

13.1 Estudio 934

Se informan los datos obtenidos hasta la semana 144 en el estudio 934, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo, en que se comparó emtricitabina + tenofovir DF administrados en combinación con efavirenz, frente a la asociación en dosis fijas de zidovudina y lamivudina, combinadas con efavirenz, en 511 pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales. De la semana 96 a la 144 del estudio, los pacientes recibieron TRUVADA® con efavirenz en lugar de emtricitabina + tenofovir DF con efavirenz. Los pacientes tenían una media de edad de 38 años (límites de 18 a 80 años), el 86% era varón, el 59% era de raza blanca, y el 23%, de raza negra. El recuento medio inicial de linfocitos CD4⁺ fue de 245 linfocitos/mm³ (límites de 2 a 1191), y la mediana del ARN del VIH-1 inicial en el plasma fue de 5,01 log₁₀ copias/ml (límites de 3,56 a 6,54). Los pacientes se estratificaron 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 pacientes tenía cargas virales iniciales > 100.000 copias/ml. En el cuadro 10 se presentan los resultados de la terapia

GADOR S.A.


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

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

29



después de 48 y de 144 semanas de tratamiento en los pacientes que no presentaban resistencia al efavirenz al inicio.

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

Resultados	En la semana 48		En la semana 144	
	FTC + TDF + EFV (N = 244)	AZT/3TC + EFV (N = 243)	FTC + TDF + EFV (N = 227)*	AZT/3TC + EFV (N = 229)*
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 el régimen antirretroviral	1%	1%	1%	1%
Muerte	< 1%	1%	1%	1%
Se suspendió debido a un evento adverso	4%	9%	5%	12%
Se suspendió por otros motivos ^d	10%	14%	20%	22%

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

Hasta la semana 48, el 84% de los pacientes del grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF y el 73% de los pacientes del grupo tratado con zidovudina y lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 400 copias/ml (71% y 58%, respectivamente, hasta la semana 144). En este estudio abierto, la diferencia en la proporción de pacientes que lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 400 copias/ml después de 48 semanas de tratamiento es principalmente el resultado del mayor número de suspensiones del tratamiento debidas a eventos adversos y a otros motivos en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina. Además, el 80% de los pacientes del grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF y el 70% de los pacientes del grupo tratado con zidovudina y lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 50 copias/ml hasta la semana 48 (64% y 56%, respectivamente, hasta la semana 144). En la semana 48, el aumento medio con respecto a los valores iniciales del recuento de linfocitos CD4⁺ fue de 190 linfocitos/mm³ en el grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF, y de 158 linfocitos/mm³ en el grupo que recibió zidovudina y lamivudina (312 y 271 linfocitos/mm³, respectivamente, en la semana 144).

A las 48 semanas, siete pacientes del grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF y cinco pacientes del grupo tratado con zidovudina y lamivudina experimentaron un

GADOR S.A.
Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

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

03/10/10



nuevo evento de clase C, según el código del CDC (10 y 6 pacientes, respectivamente, hasta la semana 144).

14 CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener el envase bien cerrado a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

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

15 PRESENTACIÓN

TRUVADA® se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Fecha de última revisión: / /

GADOR S.A.

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

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

2
As

63149



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TRUVADA®

EMTRICITABINA 200 mg
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

Industria canadiense

Industria alemana

Industria irlandesa

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Nombre genérico: emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato

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

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre TRUVADA®?
TRUVADA® puede provocar efectos secundarios graves, que incluyen:

- **Acumulación de ácido en la sangre (acidosis láctica).** La acidosis láctica constituye una emergencia médica grave que puede provocar la muerte. La identificación temprana de la acidosis láctica puede resultar difícil, dado que los síntomas podrían parecer síntomas de otros problemas de salud. **Llame inmediatamente a su médico si tiene los siguientes síntomas que podrían ser signos de acidosis láctica.**
 - Sensación de mucha debilidad o cansancio.
 - Dolor muscular inusual (que no es normal).

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9967

32



- Problemas para respirar.
- Dolor de estómago con náuseas y vómitos.
- Sensación de frío, especialmente en los brazos y las piernas.
- Mareos o aturdimiento.
- Latidos cardíacos rápidos o irregulares.
- **Problemas hepáticos graves.** Pueden presentarse problemas hepáticos graves en las personas que toman TRUVADA®. En algunos casos, estos problemas hepáticos pueden provocar la muerte. El hígado puede aumentar de tamaño (hepatomegalia), y es posible que se forme grasa en el hígado (esteatosis) por tomar TRUVADA®. **Llame inmediatamente a su médico si tiene los siguientes síntomas de problemas hepáticos.**
 - La piel o la parte blanca de los ojos se pone amarilla (ictericia).
 - Orina oscura "del color del té".
 - Materia fecal (heces) de color claro.
 - Pérdida del apetito durante varios días o más.
 - Náuseas.
 - Dolor de estómago.

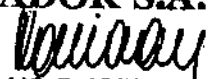
Es posible que sea más propenso a presentar acidosis láctica o problemas hepáticos graves si es mujer, si tiene mucho sobrepeso (es obeso) o si toma análogos nucleosídicos, como TRUVADA®, desde hace mucho tiempo.

Empeoramiento de la infección por hepatitis B. Si tiene una infección por el virus de la hepatitis B (VHB), puede empeorar ("tener un brote") si toma TRUVADA® y luego interrumpe el tratamiento. Un "brote" es cuando la infección por el VHB regresa repentinamente, de forma más agresiva que antes.

- No se quede sin TRUVADA®. Renueve su receta o hable con su médico antes de que se le agoten por completo las dosis de TRUVADA®.
- No interrumpa el uso de TRUVADA® sin antes hablar con su médico.
- Si deja de tomar TRUVADA®, será necesario que su médico examine su estado de salud con frecuencia y le realice análisis de sangre con regularidad durante varios meses para vigilar la infección por el VHB. Informe a su médico sobre cualquier síntoma nuevo o inusual que pueda presentar después de interrumpir el uso de TRUVADA®.

Para obtener más información sobre los efectos secundarios, consulte el apartado "¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TRUVADA®?".

¿Qué es TRUVADA®?

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMÍ GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



TRUVADA® es un tipo de medicamento llamado inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa del VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana). TRUVADA® contiene los medicamentos de venta bajo receta emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (o tenofovir DF) asociados en un comprimido. TRUVADA® se usa siempre con otros medicamentos antivirales para el tratamiento de las personas con infección por el VIH-1. TRUVADA® está indicado para adultos a partir de los 18 años y niños a partir de los 12 años. No se ha estudiado su uso en los niños menores de 12 años ni en los adultos mayores de 65 años. El VIH es el virus que causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

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

Se desconoce si TRUVADA® es seguro y eficaz en niños menores de 12 años o que pesan menos de 35 kilogramos y que están infectados por el VIH-1.

TRUVADA® puede ayudar a:

- Reducir la cantidad de VIH presente en la sangre, lo que se denomina "carga viral".
- Aumentar la cantidad de linfocitos (T) CD4⁺ en la sangre, que ayudan a combatir otras infecciones.
- La reducción de la cantidad de VIH y el aumento de linfocitos (T) CD4⁺ en la sangre pueden ayudar a mejorar el sistema inmunitario, lo cual puede reducir el riesgo de muerte o las infecciones que pueden aparecer cuando el sistema inmunitario se debilita (infecciones oportunistas).

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

Es importante tomar TRUVADA® junto con el tratamiento de asociación siguiendo un esquema posológico regular para evitar omitir dosis.

TRUVADA® no disminuye la posibilidad de transmitir la infección por el VIH-1 a otras personas por contacto sexual, por compartir agujas o por estar expuesto a sangre infectada. Los pacientes deben evitar las actividades que puedan transmitir la infección por el VIH-1 o el VHB.

- No comparta agujas ni otros elementos para aplicar inyecciones.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4 094.086

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

3757471



- No comparta artículos personales que puedan tener sangre o líquidos corporales, como los cepillos de dientes y las hojas de afeitar.
- No tenga ningún tipo de relación sexual sin usar protección. Tenga un comportamiento sexual seguro, usando preservativos de látex o poliuretano para reducir las probabilidades de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.
- Las pacientes no deben amamantar, dado que los fármacos que componen TRUVADA® pueden pasar al bebé a través de la leche materna y no se sabe si podrían dañarlo. Las mujeres con VIH tampoco deben amamantar, ya que existe el riesgo de transmitir el VIH-1 al bebé.

Hable con su médico si tiene alguna pregunta acerca de cómo evitar el contagio de la infección por el VIH a otras personas.

¿Quiénes no deben tomar TRUVADA®?

- No tome TRUVADA® si es alérgico a TRUVADA® o a cualquiera de sus componentes. Los principios activos de TRUVADA® son la emtricitabina y el tenofovir DF. Encontrará una lista completa de los componentes al final de este prospecto.
- No tome TRUVADA® si ya está utilizando asociaciones en dosis fijas de emtricitabina, tenofovir y efavirenz, o elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. No tome TRUVADA® si ya está recibiendo lamivudina/zidovudina, emtricitabina, lamivudina, sulfato de abacavir/lamivudina, sulfato de abacavir/lamivudina/zidovudina o tenofovir disoproxil fumarato, ya que estos medicamentos contienen los mismos principios activos o principios activos similares.
- No tome TRUVADA® para tratar la infección por el VIH que padece si también está tomando dipivoxilo de adefovir para tratar la infección por el VHB.

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

Informe a su médico si:

- **Está embarazada o planea quedar embarazada.** No se sabe si TRUVADA® puede dañar al feto. Usted y su médico deberán decidir si TRUVADA® es adecuado para usted. Si toma TRUVADA® mientras está embarazada, hable con su médico sobre cómo puede inscribirse en el registro de embarazos de mujeres tratadas con antivirales correspondiente a TRUVADA®.
- **Está amamantando o planea amamantar.** No amamante si está tomando TRUVADA®. No debe amamantar si tiene el VIH, ya que existe el riesgo de transmitir el virus al bebé. Además, los fármacos que componen TRUVADA® pueden pasar al bebé a través de la leche materna y no se sabe si podrían dañarlo. Si es una mujer que tiene o va a tener un bebé, hable con su médico sobre la mejor manera de alimentarlo.

7
AC

GADOR S.A.
Luiz
ADELMO F. ABENÍACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 8957
35

657



- Tiene problemas renales o recibe tratamiento de diálisis renal.
- Tiene problemas óseos.
- Tiene problemas hepáticos, entre ellos, la infección por el virus de la hepatitis B.
- Tiene alguna otra enfermedad.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. TRUVADA® puede afectar la manera en que actúan otros medicamentos, así como otros medicamentos pueden afectar la manera en que actúa TRUVADA®.

No tome TRUVADA® si además toma:

- Otros medicamentos que contienen tenofovir o emtricitabina.
- Medicamentos que contienen lamivudina.
- Adefovir.

Informe especialmente a su médico si toma:

- Medicamentos que contienen didanosina.
- Medicamentos que contienen atazanavir o la asociación de lopinavir y ritonavir.

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

¿Cómo debo tomar TRUVADA®?

- TRUVADA® se toma habitualmente 1 vez por día. Si tiene problemas renales, es posible que su médico le indique que tome TRUVADA® con una frecuencia menor.
- TRUVADA® se puede tomar con o sin alimentos, ya que estos no afectan la forma en que actúa TRUVADA®. Tómelo por boca, a la misma hora todos los días.
- Si omite una dosis de TRUVADA®, tómela apenas lo recuerde ese mismo día. No tome más de una dosis de TRUVADA® en un día. No tome dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida. Llame a su médico o a su farmacéutico si no está seguro de lo que debe hacer. **Es importante que no olvide tomar ninguna dosis de TRUVADA® ni de sus otros medicamentos contra el VIH-1.**
- Cuando se estén por terminar sus comprimidos de TRUVADA®, pídale más a su médico o farmacéutico. Esto es muy importante porque la cantidad de virus en la sangre puede aumentar si se interrumpe el tratamiento con el medicamento, incluso por poco tiempo. El virus puede desarrollar resistencia a TRUVADA® y volverse más difícil de tratar.
- No cambie su dosis ni deje de tomar TRUVADA® sin antes hablar con su médico. Debe permanecer bajo su cuidado mientras esté tomando TRUVADA®.

GADOR S.A.

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

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

86

637



- Si toma una dosis excesiva de TRUVADA[®], llame inmediatamente al centro de toxicología o de urgencias más cercano.

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

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

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

Optativamente otros Centros de Toxicología".

¿Qué debo evitar mientras tomo TRUVADA[®]?


- **No amamante.** Consulte el apartado "¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar TRUVADA[®]?".
- **Evite hacer cosas que puedan propagar la infección por el VIH o el VHB, ya que TRUVADA[®] no impide la transmisión de esta infección a otras personas.**
 - **No comparta agujas ni otros elementos para aplicar inyecciones.**
 - **No comparta artículos personales que puedan tener sangre o líquidos corporales, como los cepillos de dientes y las hojas de afeitar.**
 - **No tenga ningún tipo de relación sexual sin usar protección.** Tenga un comportamiento sexual seguro, usando preservativos de látex o poliuretano para reducir las probabilidades de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.
- TRUVADA[®] no debe usarse con asociaciones en dosis fijas de emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato y efavirenz, o elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. TRUVADA[®] no debe utilizarse con emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato. Debido a las similitudes entre la emtricitabina y la lamivudina, TRUVADA[®] no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que contengan lamivudina, como lamivudina/zidovudina, lamivudina, sulfato de abacavir/lamivudina o sulfato de abacavir/lamivudina/zidovudina. TRUVADA[®] no debe usarse con dipivoxilo de adefovir.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TRUVADA[®]?

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

- **Acidosis láctica** (acumulación de un ácido en la sangre). La acidosis láctica puede ser una urgencia médica y puede ser necesario su tratamiento en el hospital. **Llame inmediatamente a su médico si tiene signos de acidosis láctica.** (Consulte el apartado "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre TRUVADA[®]?").
- **Problemas hepáticos graves (hepatotoxicidad), con aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia) y acumulación de grasa en el hígado (esteatosis).**

GADOR S.A.


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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 6957

6371



Llame inmediatamente a su médico si tiene algún signo de problemas hepáticos. (Consulte el apartado "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre TRUVADA®?").

- Pueden presentarse "brotos" de la infección por el virus de la hepatitis B, que es cuando la enfermedad regresa repentinamente de forma más agresiva que antes, si deja de tomar TRUVADA®. Su médico realizará un seguimiento de su enfermedad durante varios meses después de haber dejado de tomar TRUVADA® si tiene tanto la infección por el VIH-1 como por el VHB. TRUVADA® no está aprobado para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. Si usted padece una enfermedad hepática avanzada e interrumpe el tratamiento con TRUVADA®, el "brote" de la hepatitis B puede disminuir la función hepática.
- **Problemas renales nuevos o empeoramiento de los problemas renales ya existentes**, incluso insuficiencia renal. Si tuvo problemas renales alguna vez o si toma otro medicamento que puede ocasionar problemas renales, es posible que su médico deba realizarle análisis de sangre para verificar el estado de los riñones antes de que comience a tomar TRUVADA® y durante el tratamiento. Es posible que su médico le indique que tome TRUVADA® con una frecuencia menor, o que interrumpa el uso de TRUVADA® si tiene problemas renales.
- Pueden presentarse **problemas óseos** en algunas personas que toman TRUVADA®. Los problemas óseos incluyen dolor óseo y ablandamiento o adelgazamiento de los huesos (lo que podría causar fracturas). Es posible que su médico deba realizarle pruebas adicionales para verificar el estado de sus huesos.

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

- Pueden producirse cambios en la grasa corporal en algunos pacientes que toman medicamentos contra el VIH. 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 media del cuerpo (el tronco). También puede presentarse pérdida de grasa en las piernas, los brazos y la cara. Se desconocen la causa precisa y los efectos a largo plazo en la salud de estos problemas.
- Cuando una persona infectada por el VIH comienza a tomar medicamentos contra el VIH, pueden producirse **cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria)**. Es posible que su sistema inmunitario se fortalezca y comience a combatir infecciones que han permanecido ocultas en el cuerpo durante mucho tiempo. Informe de inmediato a su médico si comienza a presentar algún síntoma nuevo después de comenzar a usar el medicamento contra el VIH.

Los efectos secundarios más frecuentes de TRUVADA® son: diarrea, mareos, náuseas, dolor de cabeza, cansancio, sueños anormales, problemas de sueño, erupción cutánea y depresión.

Avise a su médico si presenta algún efecto secundario que le ocasiona molestias o que no desaparece.

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 9957

38

6'3/4'1'



Otros efectos secundarios son acidosis láctica, problemas renales (incluso disminución de la función renal o insuficiencia renal), inflamación del páncreas, inflamación del hígado, reacción alérgica (incluso hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta), dificultad para respirar, dolor, hígado graso, dolor gástrico, debilidad, indigestión, gases intestinales, y aumento del volumen de la orina y sed causados por problemas renales. Se han descrito dolor y debilidad musculares, dolor óseo y ablandamiento de los huesos (que puede contribuir a las fracturas) a consecuencia de los problemas renales. También puede presentarse alteración del color de la piel (pequeñas manchas o pecas) con el uso de TRUVADA®.

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

Conservación de TRUVADA®

- Conserve TRUVADA® y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.
- Conserve TRUVADA® a temperatura ambiente (15°C a 30°C).
- Conserve TRUVADA® en su envase original y manténgalo bien cerrado.
- No conserve medicamentos vencidos o que ya no usa. Si desecha los medicamentos, asegúrese de que los niños no los encuentren.

Información general sobre TRUVADA®:

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

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

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


¿Cuáles son los componentes de TRUVADA®?


Principios activos: emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

Excipientes: croscaramelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado (sin gluten) y Opadry II azul Y-30-10701.

TRUVADA®, EMTRIVA®, y VIREAD® son marcas registradas de Gilead Sciences, Inc.

USJUL12AR/CLMAR13


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


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957 39

63419



"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Elaborado por Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canadá, para Gilead Sciences Inc, Foster City, EE. UU.; Nycomed GmbH, Oranienburg, Alemania y/o Gilead Sciences Cork Limited, Irlanda.

Representado, Comercializado y Distribuido 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°52.903

Fecha de última revisión: / /

GADOR S.A.

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

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